

О.В. Кокорев ¹, В.Н. Ходоренко ¹, Г.Ц. Дамбаев ², В.Э. Гюнтер ¹

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТКАНЕВЫХ ЭКВИВАЛЕНТОВ РАЗЛИЧНЫХ ТКАНЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОРИСТО-ПРОНИЦАЕМЫХ ИНКУБАТОРОВ ИЗ НИКЕЛИДА ТИТАНА

¹ Научно-производственное предприятие «МИЦ» НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы, Томск, Россия

² ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

В исследованиях показано образование специфических тканей в пористо-проницаемых инкубаторах из никелида титана для различных клеточных популяций. Клетки аллогенного костного мозга иммобилизованные в инкубаторах из никелида титана оказывали выраженное противоопухолевое (25 %) и существенное антиметастатическое (45 %) действие. Исследование морфологических параметров иммунокомпетентных органов показало, что введение аллогенных клеток костного мозга способствует остановке регрессии тимуса, уменьшает спленомегалию у животных с перевиваемыми опухолями. Гепатоциты, имплантированные в пористых материалах из никелида титана, при хлориндуцированном гепатите оказывали весомый антитоксический эффект.

Получены первичные результаты о перспективности тканеинженерной поджелудочной железы в комплексном лечении диабета. Отмечено, что применение пористо-проницаемых инкубаторов из никелида титана усиливает терапевтический эффект и значительно пролонгирует действие трансплантируемых клеток, в отличие от их инъекционного введения.

Ключевые слова: никелид титана, ткани, пористо-проницаемые инкубаторы

FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF TISSUE EQUIVALENTS OF VARIOUS TISSUES USING POROUS-PERMEABLE INCUBATORS OF TITANIUM NICKELIDE

O.V. Kokorev ¹, V.N. Khodorenko ¹, G.Ts. Dambaev ², V.E. Gunther ¹

¹ Research Institute of Medical Shape Memory Materials and Implants, Tomsk, Russia

² Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Pancreas cages form a functional fabric and allocate hormonal substances necessary for indemnification of the lost structures of a pancreas of an organism. And, at input in an organism of β -cells deprived of a substrate, life cycle transplanted xenogeneic cages considerably decreases under the influence of immune factors, during too time of a cage in an incubator function longer time, promoting construction of spatial architecture of new gland. The given methodology is effective in diabetes treatment as the transplanted cages it is very thin react to allocation of insulin depending on a condition homeostatic organism systems that is an actual problem at introduction of injections of insulin.

Results of researches show that incubators of titanium nickelide are highly effective for their use as biocompatible matrices. Features incubator spaces, and also a material titanium nickelide the titan promote creation fabric biosystems from various cages of an organism and to considerable prolongation of functional activity transplantation cages that accordingly conducts to increase in period of validity of therapeutic effect. Investigation have shown the formation of specific tissues in porous-permeable incubators of titanium nickelide for different cell populations. Allogeneic bone marrow cells immobilized in incubators of titanium nickelide possess antitumor (25 %) and significant antimetastatic (45 %) effect. The study of morphological parameters immunocompetent organs showed that administration of allogeneic bone marrow cells can decrease thymic regression, reduces splenomegaly in animals with transplantable tumors. Hepatocytes were implanted in porous materials of titanium nickelide mice with CCl₄-induced hepatitis provided significant antitoxic effect. Obtained initial results promising pancreatic tissue-engineering in complex treatment of diabetes. It is noted that the use of incubators permeable porous nickel-titanium increase therapeutic effect and significantly prolongs effect of transplanted cells, as opposed their injecting.

Key words: titanium nickelide, tissue, porous-permeable incubators

ВВЕДЕНИЕ

Основной проблемой в клеточной трансплантации является сохранение жизнеспособности и функциональной активности клеток при введении в организм пациента и их защита от иммунной системы реципиента. В последние годы наиболее подходящими для этих целей являются трехмерные пористые биоматериалы (3D-scaffold). Ткани, растущие в трехмерном пространстве, приобретают многие функции, которые отличают их от монослойной культуры. Пористое пространство не позволяет длительное время эффекторам иммунитета уничтожать помещенные туда клетки, интактная матрица позволяет

неаутогенным клеткам прикрепиться и построить специфическую ткань [2, 7, 12].

Клеточная терапия (трансплантация костного мозга и других клеточных фракций) уже давно используется при лечении онкологических заболеваний, а модернизация методов этой терапии в связи с последними открытиями в клеточной биологии является перспективным направлением медицины. Заместительная биоинженерия тканей и органов человека с помощью пористых матриц (scaffolds) имеет огромный потенциал для клинического восстановления поврежденных или утраченных структур организма [14, 18]. В многочисленных исследовани-

ях отмечено, что эффекты клеточной терапии без использования скаффолдов нестабильны и непродолжительны из-за быстрой гибели и элиминации донорских клеток из организма-хозяина. Пористые клеточные инкубаторы позволяют длительное время сохранять введенные клетки и пролонгировать их функции за счет маскировки имплантированных клеток от собственной иммунной системы [19, 22]. Кроме этого, имплантация инкубаторов с развивающимися тканями в структуре пор приводит к более быстрой регенерации прилежащих тканей и ускорению закрытия дефекта, по сравнению с другими типами лечения. При этом при имплантации клеток специализированных органов: нейроэндокринных желез, печени и др. – восстанавливается метаболизм всего организма [16, 21].

В НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы (г. Томск) созданы пористо-проницаемые инкубаторы из никелида титана, которые могут использоваться в качестве материала-носителя клеточных культур различных органов. Материал обладает уникальными свойствами: имеет пористо-проницаемую структуру за счет открытых взаимосвязанных пор, характеризуется высокой степенью смачиваемости с тканевыми жидкостями и средами, имеет внутреннюю нанопористую поверхность стенок пор, проявляет высокую адгезию для клеток различных типов, отвечает требованиям совместимости (биохимической и биомеханической) на клеточном уровне [3, 4, 6].

Целью работы явилось исследование функциональных возможностей тканевых эквивалентов из никелид-титановых пористо-проницаемых инкубаторов на основе гепатоцитов и β -клеток поджелудочной железы, а также в качестве иммуномодуляторов совместно с клетками костного мозга.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Противоопухолевая активность аллогенных клеток костного мозга на инкубаторе из никелида титана

Наиболее эффективным методом при лечении неоперабельных онкологических заболеваний в настоящее время является миниаллогенная трансплантация. При этом виде лечения основной упор делается на реакцию «трансплантат против опухоли», а не на цитостатическую терапию. Согласно предварительным данным, проведение такого лечения позволяет надеяться на длительную ремиссию

у больных с метастатическим раком, не ответившим на предшествующую терапию. Противоопухолевый иммунный ответ после аллогенной трансплантации может быть пролонгирован и усилен за счет дополнительных инфузий донорских лимфоцитов. Как показывают исследования, введение лимфоцитов донора позволяет добиться полной ремиссии опухоли даже в случае рецидива после аллогенной трансплантации от того же донора, но данные эффекты нестабильны и непродолжительны из-за быстрой элиминации донорских лимфоцитов [1, 9, 20]. Пористые инкубаторы из никелида титана позволяют сохранить и пролонгировать действие введенных клеток [15].

Исходя из данного представления, наши исследования были направлены на изучение возможности модуляции противоопухолевого ответа при трансплантации аллогенного костного мозга в пористо-проницаемом инкубаторе из никелида титана.

Согласно полученным данным (табл. 1) внутрибрюшинная инъекция аллогенного костного мозга снижает метастазирование на 30 % и обладает незначительным 10%-м противоопухолевым эффектом. В то же время имплантация клеток костного мозга КМ на инкубаторе-носителе приводит к более выраженному противоопухолевому (25 %) и существенному антиметастатическому эффектам (45 %). При этом продолжительность жизни животных с опухолями и имплантированными клетками костного мозга на инкубаторе из никелида титана увеличивается на 60 %.

Так как клетки костного мозга (КМ) не оказывают прямого антипролиферативного эффекта на опухолевые клетки-мишени *in vitro*, то можно считать, что одним из возможных механизмов влияния трансплантации костного мозга на опухолевый процесс является стимуляция эндогенных эффекторов противоопухолевого иммунитета.

Исследование морфофизиологических параметров иммунокомпетентных органов показало, что введение аллогенных клеток костного мозга способствует уменьшению регрессии тимуса, уменьшает спленомегалию (табл. 2) у животных с перевиваемыми опухолями.

Также дополнительную стимуляцию можно делать троакарно, без широкого хирургического вмешательства для имплантации дополнительных инкубаторов с иммобилизованными на них клетками костного мозга.

Таблица 1

Показатели противоопухолевой и антиметастатической активности у мышей C57BL/6 с меланомой В-16 после трансплантации аллогенного костного мозга на пористо-проницаемых инкубаторах из никелида титана

Группы животных	Торможение роста опухоли (%)	Частота метастазирования (%)	Среднее число метастазов ($X \pm m$)	Индекс ингибции метастазирования (%)	Средний объем метастазов (mm^3) ($X \pm m$)
Опухоль	---	100	$22,2 \pm 2,5$	--	$26,8 \pm 2,7$
КМ	10,3	80	$16,8 \pm 2,0$ $p < 0,05$	29,5	$20,1 \pm 2,1$ $p < 0,05$
КМ + TiNi	24,7	80	$14,6 \pm 2,5$ $p < 0,05$	45,8	$18,2 \pm 3,9$ $p < 0,05$

Примечание. $p < 0,05$ – различия значимы с группой «Опухоль».

Таблица 2

Параметры опухоли и органов иммунитета после трансплантации аллогенного костного мозга на пористо-проницаемых инкубаторах из никелида титана у мышей С57BL/6 с меланомой В-16

Группы животных	Масса селезенки (мг)	Масса тимуса (мг)	Масса опухоли (г)	Объем опухоли (мм ³)
Контроль	74 ± 5,8	33,5 ± 1,8	---	---
Опухоль	476 ± 60	7,5 ± 3,2	12,015 ± 1,074	31,6 ± 1,72
КМ	299 ± 96	17,1 ± 1,6	11,595 ± 0,663	30,2 ± 1,02
КМ + TiNi	242 ± 53 <i>p</i> < 0,05	22,8 ± 2,8 <i>p</i> < 0,05	10,303 ± 0,588 <i>p</i> < 0,05	29,6 ± 1,44

Примечание. *p* < 0,05 – различия значимы с группой «Опухоль».

Антиоксические эффекты клеток печени имплантированных в пористо-проницаемом инкубаторе из никелида титана

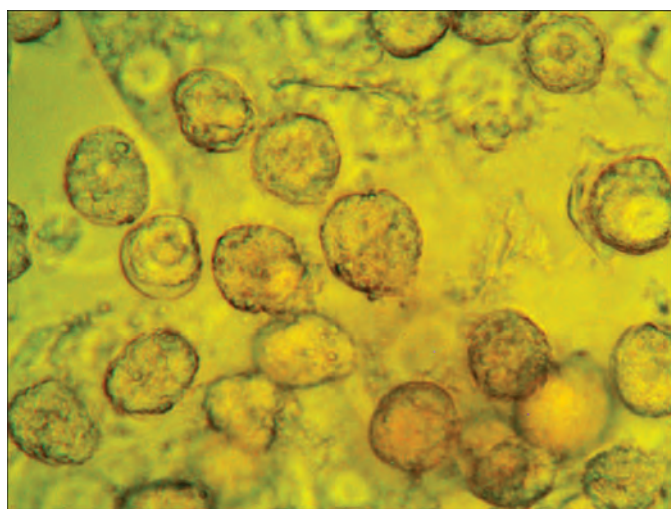
Актуальной проблемой всемирной организации здравоохранения является лечение метаболических заболеваний печени: печеночной недостаточности, гепатитов и циррозов. Следует заметить, что ежегодные потребности в донорской печени только в США составляют более 25 тыс., а ограниченный источник поставки делает трансплантацию доступной только для нескольких сотен пациентов. В этой связи лечение, основанное на инжиниринге тканей, представляется весьма перспективным. Поскольку печень имеет большой потенциал для самовосстановления, то использование устройств «стимуляции печени», предоставляющее время для регенерации нормальной печеночной ткани, может спасти тысячи жизней ежегодно и оказаться высокоэффективным [2]. На данный момент существует три тканеинженерных подхода для замещения функции печени:

- 1) трансплантация гепатоцитов путем прямой инъекции;
- 2) выращивание гепатоцитов на каркасах (скаффолдах) или использование пористых бус из полимеров, коллагена, насыщенных (пророщенных) гепатоцитами, пригодных для трансплантации

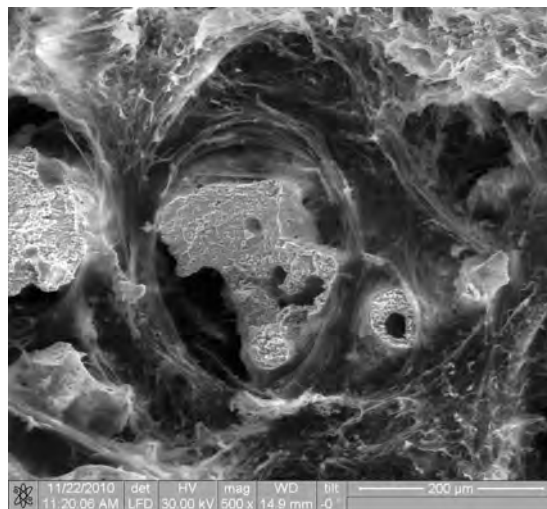
3) использование систем для удаления продуктов обмена веществ путем отвода части крови и пропускания ее через устройство (биореактор), содержащее гепатоциты. Основная проблема при указанных видах лечения – поддержание сложных, многочисленных биологических функций гепатоцитов, связанных с предоставлением достаточного времени для очистки крови и синтеза секретов [13].

Проведена серия исследований посвященных анализу функционального состояния гибридной печени на патофизиологической модели токсического гепатита. После выделения печеночных клеток жизнеспособность гепатоцитов, определяемая, согласно ISO 10993-5, по исключению окрашивания в тесте с 0,4%-м трипановым синим, составила 85–88 %. При культивировании на пластике в течение 7–8 суток клетки проявляли типичную морфологию гепатоцитов с признаками деления (рис. 1).

В эксперименте использовалась патофизиологическая модель хлориндуцированного гепатита. Развитие острого CCl₄-индуцированного гепатита сопровождается появлением очагов некроза, локализованных центрлобулярно, дистрофии гепатоцитов и в дальнейшем – всей печени. При этом наблюдается увеличение ферментов аспартаттрансферазы (АСТ), аланинтрансферазы (АЛТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) (табл. 3).



а



б

Рис. 1. Культура печеночных клеток крысы линии Wistar на пластике (а). Пророщенный печеночными клетками инкубатор из никелида титана (б).

Таблица 3

Показатели ферментов (Е/л) у крыс линии Wistar с CCl₄-индуцированным гепатитом после имплантации пористых носителей из никелида титана с аллогенными гепатоцитами в течение 1,5 месяцев

Срок	Группы животных (n = 10)											
	Контроль			CCl ₄			CCl ₄ + Г			CCl ₄ + Г + TiNi		
	АСТ	АЛТ	ЩФ	АСТ	АЛТ	ЩФ	АСТ	АЛТ	ЩФ	АСТ	АЛТ	ЩФ
15 сут.	45 ± 9	30 ± 4	94 ± 9	96 ± 18	58 ± 14	168 ± 16	48 ± 11	36 ± 6	124 ± 21	59 ± 10 <i>p</i> ₂	42 ± 5 <i>p</i> ₁ , <i>p</i> ₂	129 ± 20 <i>p</i> ₁ , <i>p</i> ₂
30 сут.	44 ± 6	35 ± 5	109 ± 12	82 ± 17	54 ± 15	152 ± 11	67 ± 12	52 ± 7	144 ± 15	50 ± 10 <i>p</i> ₂	36 ± 6 <i>p</i> ₂ , <i>p</i> ₃	116 ± 12 <i>p</i> ₂ , <i>p</i> ₃
45 сут.	48 ± 6	32 ± 4	101 ± 12	85 ± 12	46 ± 9	154 ± 12	88 ± 14	49 ± 1	148 ± 12	54 ± 8 <i>p</i> ₂ , <i>p</i> ₃	30 ± 5 <i>p</i> ₂ , <i>p</i> ₃	112 ± 14 <i>p</i> ₂ , <i>p</i> ₃

Примечание. *p*₁, *p*₂, *p*₃ < 0,05 – уровни статистических различий с группами «контроль», «CCl₄» и «CCl₄ + Г» соответственно.

При введении хлористого углерода у животных (группа CCl₄) наблюдали резкое повышение активности всех исследуемых ферментов. В группе, где гепатоциты имплантировались на пластинах из никелида титана, декомпенсация хлориндуцированного гепатита составила не более двух недель. В то же время в опытной группе активность печеночных ферментов оказалась равной или ниже группы здоровых животных в течение всего периода исследований (табл. 3).

Также отмечено, что продолжительность жизни в течение 1,5 месяцев в группе с индуцированным токсическим гепатитом (CCl₄) составила 20 %. В группе животных с гепатоцитами, имплантированными с помощью инъекции (CCl₄ + Г), продолжительность жизни не имела статистически значимых различий с контрольной группой и составила 30 %. Наибольшим эффектом обладали гибридные имплантаты – гепатоциты, иммобилизованные в пористо-проницаемом инкубаторе из никелида титана (CCl₄ + Г + TiNi): при сходных условиях эксперимента в группе, где были имплантированы такие инкубаторы, продолжительность жизни животных оказалась максимальной и составила 90 %. Полученные данные подтверждают высокую эффективность объемных пористых конструкций в развитии и сохранении функциональных свойств клеток печени, по сравнению с введением клеток без подложек. Данное обстоятельство доказывает более пролонгированное терапевтическое действие, оказываемое объемными пористо-проницаемыми инкубаторами.

Использование β-клеток поджелудочной железы, иммобилизованных в инкубаторе из никелида титана, для временной компенсации метаболических расстройств

Одной из основных и первичных проблем для больного сахарным диабетом является развитие косвенных осложнений, которые приводят к ухудшению качества жизни и ранней инвалидизации: ангиопатия, ретинопатия, нефропатия. Современным и наиболее перспективным методом лечения этих осложнений и самой причины повреждения β-клеток поджелудочной железы является клеточная трансплантация [10, 11]. Несмотря на очевидные преимущества свободной трансплантации островковых клеток перед трансплантацией всего органа, результаты алло- и ксенотрансплантаций оказались не вполне удовлетворительными. Это связано, главным образом, с не-

большой продолжительностью антидиабетического эффекта, что требует многократных процедур трансплантации клеток [17]. Причиной гибели клеток является, как правило, реакция отторжения клеток. Для предупреждения отторжения пересаженной ткани используется введение в организм реципиента препаратов, снижающих иммунитет, так называемых иммунодепрессантов. Но эти препараты в ряде случаев приводят к тяжелым побочным эффектам: почечной недостаточности, снижению сопротивляемости инфекциям, развитию опухолевых процессов [11]. Одним из методов, применяемых в мире для маскировки клеток от собственной иммунной системы и увеличения срока функционирования клеток поджелудочной железы (КПЖ), является применение инкубаторов (scaffold) с пористой структурой [5, 8]. Такой вид имплантатов позволяет долгое время сохранять жизнеспособными трансплантируемые клетки, отказаться от иммунодепрессантов и тем самым продлить антидиабетический эффект.

Далее были проведены исследования по применению пористо-проницаемых инкубаторов из никелида титана с КПЖ для анализа эффективности тканеинженерной конструкции. После многоэтапного выделения жизнеспособность клеток ПЖ в полученной суспензии, определяемая, согласно ISO 10993-5, по исключению окрашивания в тесте с 0,4%-м трипановым синим, составила 70–75 % (рис. 2). При культивировании в течение 72 часов β-клетки ПЖ проявляли типичную морфологию с признаками деления и выделения в культуральную среду С-пептида (измеренного радиоиммунным методом), причем максимальная концентрация его приходилась на 2-е сутки инкубации – 220 пмоль/мл. Возможно, этот срок продиктован не идеальной синтетической средой, необходимой для длительного культивирования данного вида клеток, и впоследствии сроки культивирования этого вида клеток в наших условиях *in vitro* не превышали 48 часов.

Серия экспериментов *in vivo* проводилась на крысах линии Wistar. Через 90 суток смертность в контрольной группе с индуцированным аллоксановым диабетом без вмешательств составила 100 %, в группе с трансплантацией интактного инкубатора из никелида титана – 90 %, в группе с однократной инъекцией β-клеток поджелудочной железы – 50 %, в опытной группе с трансплантированным биоиску-

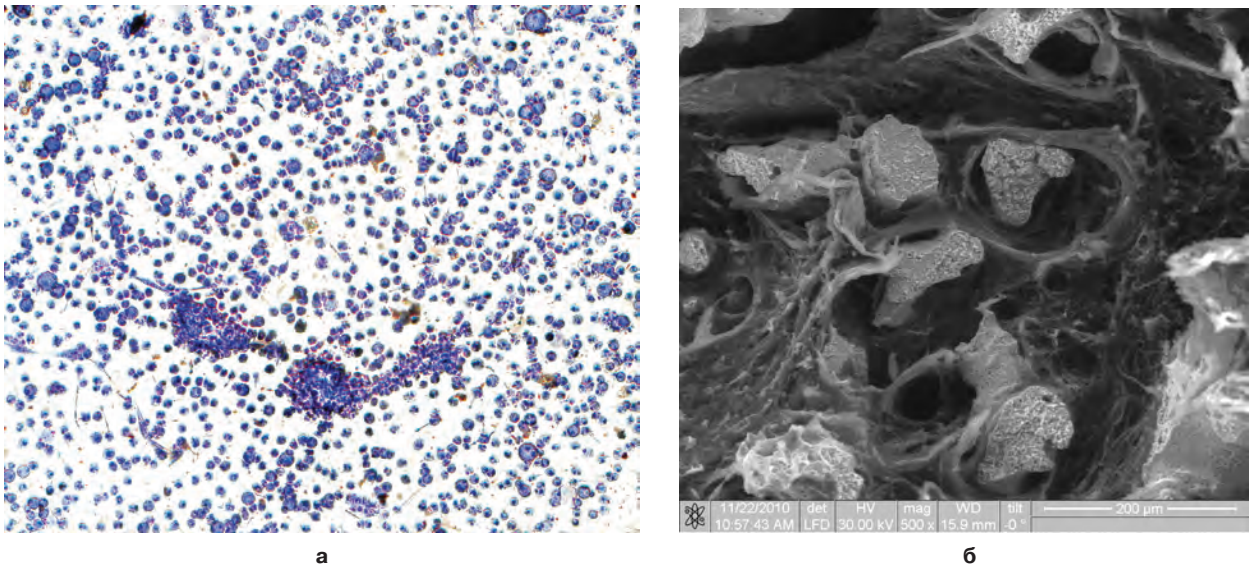


Рис. 2. Отдельные β -клетки и островки поджелудочной железы (а), заполнение пор инкулятора из никелида титана β -клетками поджелудочной железы (б).

ственным органом – 20 %. Измерения уровня гликемии показали, что компенсация уровня глюкозы происходит через неделю после операции, и второй пик снижения происходит через 1,5–2 месяца, что, вероятно, связано с вращением сосудистого пучка в пористую конструкцию. Морфологические исследования показали отсутствие выраженной реакции отторжения имплантата.

Клинические исследования проводились на волонтерах с сахарным диабетом I и II типа. Всего было прооперировано 26 пациентов: 14 больных с I типом СД, с наличием осложнений (ангиопатия сосудов, нефропатия, ретинопатия) и 12 пациентов с диабетом II типа, возраст колебался от 19 до 36 лет. В течение первой недели у всех больных после операции отмечалась положительная динамика со стороны углеводного обмена. Это проявилось в уменьшении глюкозы в крови и снижении или полном исчезновении белка в моче и, как следствие, в стабилизации гликемии в

крови ниже 10 ммоль/л. На первом этапе удавалось стабилизировать течение СД в течение 6–8 месяцев, в дальнейшем, после усовершенствовании схемы выделения, культивирования и обогащения КПЖ, способам насыщения клетками пористого инкулятора, медиана компенсации наблюдалась в течение 1,5 лет (рис. 3). Подобный подход позволил уменьшить выраженность осложнений СД, предотвратить ампутацию конечностей, значительно снизить дозы инсулина.

Рост компенсации эндокринно-метаболических процессов у всех пациентов свидетельствует о стабилизации течения диабета. О функционировании искусственной поджелудочной железы говорит также подъем уровня С-пептида, который с нулевой отметки (что говорит о полной несостоятельности собственного островкового аппарата) поднимался до 208 пмоль/мл. Уровень С-пептида прямо коррелировал с клинической стабилизацией диабета, снижением инсулинпотребности и суточной гликемией.

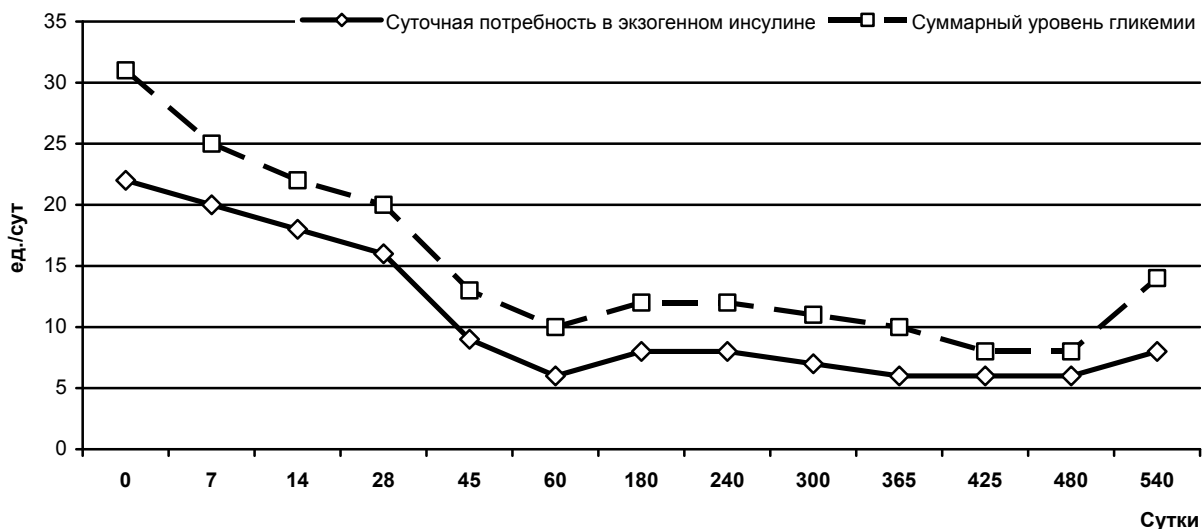


Рис. 3. Динамика изменения инсулинопотребности и гликемии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показано, что трансплантация аллогенных клеток костного мозга на пористом инкубаторе пролонгирует и усиливает противоопухолевое и антиметастатическое действие, по сравнению с инъекционным введением клеток. Этот эффект непосредственно связан со стимуляцией противоопухолевого иммунитета, что отражено в исследовании параметров органов иммунитета.

Изменение концентрации печеночных ферментов доказывает работоспособность гибридной тканеинженерной конструкции из гепатоцитов при хлориндуцированном гепатите. Отмечено, что матрица из никелида титана не изменяет функциональной активности клеток печени.

Клетки поджелудочной железы образуют функциональную ткань и выделяют гормональные вещества необходимые для компенсации утраченных структур поджелудочной железы организма. Причем при вводе в организм β-клеток, лишенных подложки, жизненный цикл трансплантированных ксеногенных клеток значительно снижается под влиянием иммунных факторов, в то же время клетки в инкубаторе функционируют более длительное время, способствуя построению пространственной архитектуры новой железы. Данная методология эффективна в лечении диабета, так как трансплантированные клетки очень тонко реагируют на выделение инсулина в зависимости от состояния гомеостатических систем организма, что является актуальной проблемой при введении инъекций инсулина.

Результаты исследований показывают, что инкубаторы из пористо-проницаемого никелида титана высокоэффективны для использования их в качестве биосовместимых матриц для тканеинженерных конструкций. Особенности внутриспорового пространства инкубатора, а также сам материал – никелид титана – способствуют созданию высокоинтегрированных тканевых биосистем из различных клеток организма и значительному продлению функциональной активности трансплантируемых клеток, что, соответственно, ведет к увеличению срока действия терапевтического эффекта.

Полученные первичные результаты говорят о перспективности использования инкубаторов из никелида титана в комплексном лечении опухолевых и метаболических заболеваний. Подобная технология может иметь фундаментальное значение, связанное с изучением механизмов модификации морфофункциональных свойств клеток в скаффолдах, а также позволит найти практический выход для временной или постоянной замены поврежденных или хирургически удаленных тканей организма.

**ЛИТЕРАТУРА
REFERENCES**

1. Барышников А.Ю. Взаимотношение опухоли и иммунной системы организма // Практическая онкология. – 2003. – Т. 4, № 3. – С. 127–130.
Baryshnikov AY (2003). Interrelation between the tumor and immune system of an organism [Vzaimootnos-

henie opuholi i immunnoj sistemy organizma]. *Prakticheskaja onkologija*, 4 (3), 127–130.

2. Бенч Л., Джонс Д. Биоматериалы, искусственные органы и инжиниринг тканей. – М.: Техносфера, 2007. – 304 с.

Bench L, Jones D (2007). Biomaterials, artificial organs and tissue engineering [Biomaterialy, iskusstvennye organy i inzhiniring tkanej], 304.

3. Гюнтер В.Э., Ходоренко В.Н., Чекалкин Т.Л. и др. Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы // Медицинские материалы с памятью формы / Под ред. В.Э. Гюнтера. – Томск: Изд-во МИЦ, 2011. – Т. 1. – 534 с.

Gunther VE, Khodorenko VN, Chekalkin TL et al. (2011). Medical shape memory materials and implants [Medicinskie materialy i implantaty s pamjat'ju formy]. *Medicinskie materialy s pamjat'ju formy*, 1, 534.

4. Дамбаев Г.Ц., Гюнтер В.Э., Зиганшин Р.В. и др. Имплантаты с памятью формы в хирургии // Медицинские материалы с памятью формы / Под ред. В.Э. Гюнтера. – Томск: Изд-во МИЦ, 2012. – Т. 11. – 398 с.

Dambaev GT, Gunther VE, Ziganshin RV et al. (2012). Shape memory implants in surgery [Implantaty s pamjat'ju formy v hirurgii]. *Medicinskie materialy s pamjat'ju formy*, 11, 398.

5. Имплантат для хирургического лечения заболеваний внутренних органов: Пат. 2143867 Рос. Федерация / Дамбаев Г.Ц., Гюнтер В.Э., Ходоренко В.Н., Загребин Л.В., Смольянинов Е.С., Чердынцева Н.В., Ясенчук Ю.Ф., Кокорев О.В. – 2000. – Бюл. № 1.

Dambaev GT, Gunther VE, Khodorenko VN, Zagrebin LV, Smolyaninov ES, Cherdyntseva NV, Yasenchuk YF, Kokorev OV (2000). Implant for surgical treatment of medical diseases: Patent 2143867 of Russian Federation [Implantat dlja hirurgicheskogo lechenija zabolevanij vnutrennih organov], Bul. 1.

6. Материалы с памятью формы в медицине / Под ред. В.Э. Гюнтера. – Томск: Изд-во «НПП МИЦ», 2014. – 342 с.

Gunther VE (ed.) (2014). Shape memory materials in medicine [Materialy s pamjat'ju formy v medicine], 342.

7. Материалы с памятью формы и новые медицинские технологии / Под ред. В.Э. Гюнтера. – Томск: Изд-во «НПП МИЦ», 2010. – 360 с.

Gunther VE (ed.) (2010). Shape memory materials and new medical technologies [Materialy s pamjat'ju formy i novye medicinskie tehnologii], 360.

8. Носитель клеточных культур искусственных внутренних органов: Патент 2191607, Рос. Федерация / Гюнтер В.Э., Дамбаев Г.Ц., Ходоренко В.Н., Загребин Л.В., Хлусов И.А., Ясенчук Ю.Ф. – 2002. – Бюл. № 30.

Gunther VE, Dambaev GT, Khodorenko VN, Zagrebin LV, Khlusov IA, Yasenchuk YF (2000). Cell culture carrier of artificial organs: Patent 2191607 of Russian Federation [Nositel' kletochnyh kul'tur iskusstvennyh vnutrennih organov], Bul. 30.

9. Подольцева Э.И. Реакция «трансплантат против опухоли» – перспективный метод иммунотерапии злокачественных новообразований // Практическая онкология. – 2003. – Т. 4, № 3. – С. 175–182.

Podoltseva EI (2003). Reaction “transplant versus tumor” – a promising method of immune therapy of ma-

lignant neoplasms [Реакция “transplantat protiv opuholi” – perspektivnyj metod immunoterapii zlokachestvennyh novoobrazovaniy]. *Prakticheskaja onkologija*, 4 (3), 175-182.

10. Прохоров А.В., Третьяк С.И., Горанов В.А., Маркелов Д.В. Свободная трансплантация культуры β-клеток в лечении экспериментального сахарного диабета // Актуальные вопросы современной медицины: Материалы Юбилейной научн. конф., посв. 80-летию БГМУ / Под ред. С.Л. Кабака. – Минск: БГМУ, 2001. – Ч. II. – С. 91-93.

Prokhorov AV, Tretyak SI, Goranov VA, Markelov DV (2001). Free transplantation of β-cells culture in the treatment of experimental diabetes mellitus [Svobodnaja transplantacija kul'tury β-kletok v lechenii jeksperimental'nogo saharnogo diabeta]. *Aktual'nye voprosy sovremennoj mediciny*, 2, 91-93.

11. Шумаков В.И., Блюмкин В.Н., Скалецкий Н.Н., Шальнев Б.И. и др. Трансплантация островковых клеток поджелудочной железы. – М.: Канон, 1995. – 383 с.

Shumakov VI, Blyumkin VN, Skaletskiy NN, Shalnyov BI et al. (1995). Transplantation of insular cells of pancreas [Transplantacija ostrovkovykh kletok podzheludochnoj zhelez], 383.

12. Bettinger CJ, Kulig KM, Vacanti JP et al. (2009). Nanofabricated collagen-inspired synthetic elastomers for primary rat hepatocyte culture. *Tissue Engineering Part A*, 15 (6), 1321-1329.

13. Bokhari M, Carnachan RJ, Cameron NR, Przyborski SA. (2007). Culture of HepG2 liver cells on three

dimensional polystyrene scaffolds enhances cell structure and during toxicological challenge. *J. Anatomy*, 21, 567-576.

14. Griffith LG, Naughton G (2002). Tissue engineering-current challenges and expanding opportunities. *Science*, 295, 1009-1114.

15. Gunther VE (ed.) (2011). Shape memory biomaterials and implants: Proceedings of international conference, 220-222

16. Kuo CK, Li WJ, Mauck RL et al. (2006). Cartilage tissue engineering: its potential and uses. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 18, 64-73.

17. Lacy PE (2009). Islet transplantation in diabetes mellitus. *Diabetes*, 111 (3), 1-9.

18. Langer R, Vacanti JP (1993). Tissue engineering. *Science*, 260, 920-926.

19. Rose FR, Oreffo RO (2002). Bone tissue engineering: hope vs. hype. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 292, 1-7.

20. Rosenberg SA, Yang JC, Restifo NP (2004). Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat. Med.*, 10 (9), 909-915.

21. Sharma B, Elisseeff JH (2004). Engineering structurally organized cartilage and bone tissues. *Ann. Biomed. Eng.*, 32, 148-159.

22. Vacanti JP, Langer R (1999). Tissue engineering: the design and fabrication of living replacement devices for surgical reconstruction and transplantation. *Lancet*, 354, 32-39.

Сведения об авторах Information about the authors

Кокорев Олег Викторович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы (634034, г. Томск, ул. 19-й Гвардейской Дивизии, 17; тел.: 8 (3822) 41-38-15, факс: 8 (3822) 41-34-42; e-mail: kokorevov@yandex.ru)

Kokorev Oleg Viktorovich – Candidate of Medical Sciences, Senior Research Officer of the Research Institute of Medical Shape Memory Materials and Implants (19th Gvardeiskoy Divisii str., 17, Tomsk, Russia, 634034; tel.: 8 (3822) 41-38-15, fax: 8 (3822) 41-34-42; e-mail: kokorevov@yandex.ru)

Ходоренко Валентина Николаевна – кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы

Khodorenko Valentina Nikolaevna – Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Senior Research Officer of the Research Institute of Medical Shape Memory Materials and Implants

Дамбаев Георгий Цыренович – член-корр. РАН, заведующий кафедрой госпитальной хирургии Сибирского государственного медицинского университета

Dambaev Georgy Tsyrenovich – Corresponding Member of RAS, Head of the Department of Hospital Surgery of Siberian State Medical University

Гюнтер Виктор Эдуардович – доктор технических наук, профессор, директор НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы

Gunther Viktor Eduardovich – Doctor of Technical Sciences, Professor, Director of the Research Institute of Medical Shape Memory Materials and Implants