

© Коллектив авторов, 2016
УДК 611.018:616-089.843:[599.323.4+636.92]

С.А.Божкова¹, А.Л.Буянов³, А.Ю.Кочиш¹, В.П.Румакин², А.К.Хрипунов³, Г.И.Нетьюлько², Р.Ю.Смыслов⁴, А.В.Афанасьев¹, Е.Ф.Панарин^{3,5}

ПЕРИФОКАЛЬНЫЕ ТКАНЕВЫЕ РЕАКЦИИ НА ИМПЛАНТАЦИЮ ОБРАЗЦОВ ГИДРОГЕЛЕВОГО МАТЕРИАЛА НА ОСНОВЕ ПОЛИАКРИЛАМИДА С ДОБАВЛЕНИЕМ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

¹ Научное отделение профилактики и лечения раневой инфекции (зав. — канд. мед. наук С.А.Божкова),
² научное экспериментально-морфологическое отделение (зав. — д-р мед. наук Г.И.Нетьюлько), Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р.Вредена, Санкт-Петербург; ³ лаборатория гидрофильных полимеров (зав. — чл.-кор РАН проф. Е.Ф.Панарин), ⁴ лаборатория люминесценции, релаксационных и электрических свойств полимерных систем (зав. — д-р физ.-мат. наук В.Д.Паутов), Институт высокомолекулярных соединений РАН, Санкт-Петербург; ⁵ кафедра медицинской физики (зав. — проф. И.Б.Безпрозванный), Санкт-Петербургский государственный политехнический университет

На 48 лабораторных беспородных крысах и 24 кроликах породы шиншилла исследовали тканевые реакции на введение образцов композиционного гидрогеля на основе полиакриламида и целлюлозы различного происхождения (растительной и бактериальной). Наблюдения проводили на 5-, 14-, 45-е и 90-е сутки после введения имплантатов в мышцу, полость сустава, глубокий дефект суставного хряща и субхондральной кости. В ходе исследования не было выявлено миграции и деградации исследуемых образцов. На 90-е сутки отмечены признаки их биоинтеграции (вне зависимости от их природы) в мышцах и одного из образцов, содержащего бактериальную целлюлозу, — в полости коленного сустава крысы. Изученные материалы имели хорошую биосовместимость с мышечной, хрящевой и костной тканями, не вызывали перифокального воспаления и эффективно функционировали в качестве протеза суставного хряща до окончания периода исследования.

Ключевые слова: суставной хрящ, дефект, полиакриламидные гидрогели, имплантация, биосовместимость, тканевые реакции

Замещение дефектов суставного хряща является нерешенной и весьма актуальной проблемой современной медицины, поскольку гиалиновый хрящ не способен регенерировать в организме [5] и при различных видах двигательной активности подвергается очень высоким и продолжительным нагрузкам сжатия: от 3 до 20 МПа, а величина его деформации достигает при этом 30–50% [10, 11]. Такие методы восстановления хряща, как заполнение дефектов тканеинженерными конструкциями или скаффолдами, которые заселяются аутологичными мультипотентными стромальными стволовыми клетками костномозгового происхождения, до настоящего времени не позволяют вырастить хрящ, эквивалентный по механическим характеристикам гиалиновому [9, 13]. Заполнение остеохондральных дефектов

бесклеточным полимерным каркасом для индуцирования процессов регенерации с участием собственных клеток хряща также дало неудовлетворительные результаты [8].

Механические характеристики известных в настоящее время гидрогелей, которые позиционируются как искусственные хрящи, например, материал «Salubria», другое название «Cartiva» (Salumedica, США), который уже применяется в качестве искусственного заменителя хрящевых тканей, а также разработанные в Японии гидрогели со структурой взаимопроникающих полимерных сеток, недостаточно положительны [12, 14]. Так, при наиболее высоких значениях деформации сжатия, наблюдаемой при функционировании хрящей в суставах (30–50%), фиксируемое напряжение не превышает 1–2 МПа, что на порядок

Сведения об авторах:

Божкова Светлана Анатольевна (e-mail: clinpharm-rniito@yandex.ru), Кочиш Александр Юрьевич, Румакин Василий Петрович, Нетьюлько Георгий Иванович, Афанасьев Александр Витальевич, научное отделение профилактики и лечения раневой инфекции, научное экспериментально-морфологическое отделение, Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р.Вредена, 195427, Санкт-Петербург, ул. Акад. Байкова, 8

Буянов Александр Львович (e-mail: buyanov799@gmail.com), Хрипунов Альберт Константинович, Смыслов Руслан Юрьевич, лаборатория гидрофильных полимеров, лаборатория люминесценции, релаксационных и электрических свойств полимерных систем, Институт высокомолекулярных соединений РАН, 190004, Санкт-Петербург, Большой пр., 31

Панарин Евгений Федорович (e-mail: office@spbstu.ru), кафедра медицинской физики, Санкт-Петербургский государственный политехнический университет, 195521, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, 29

ниже соответствующих значений напряжения, испытываемых гиалиновым хрящом [2].

Таким образом, можно констатировать, что до сих пор проблема замещения глубоких дефектов хрящевой ткани в суставах фактически не решена. С учетом сказанного разработка и внедрение в клиническую практику новых видов биосовместимых материалов, которые соответствуют приведенным выше требованиям к функциональным нагрузкам, является чрезвычайно актуальной задачей. Разработанные нами гидрогелевые материалы на основе полиакриламида (ПААм), упрочненные за счет добавления растительной (РЦ) либо бактериальной целлюлозы (БЦ), продемонстрировали способность выдерживать нагрузки, аналогичные тем, которым подвергается гиалиновый хрящ в режиме длительных циклических испытаний без признаков разрушения [2, 6].

Цель настоящего исследования — изучение перифокальных тканевых реакций на имплантацию образцов двух видов полиакриламидного гидрогеля с добавлением РЦ и БЦ в мягкие ткани, полость сустава, а также в дефект суставного хряща и субхондральной кости в экспериментах *in vivo*.

Материал и методы. Образцы композиционных гидрогелей, содержащие РЦ или БЦ, синтезировали методом радикальной полимеризации акриламида, которую проводили внутри набухшей в реакционном растворе целлюлозы. При этом конечная концентрация акриламида в гидрогелях, которые далее использовались в экспериментах *in vivo*, была менее 0,1 ppm (менее 0,1 г на 1 тонну сухого полимера) [2, 6].

Исследование выполнено на 48 11–12-месячных самках белых лабораторных беспородных крыс массой 220 ± 20 г и 24 6–9-месячных самках кроликов породы шиншилла массой $3,0 \pm 0,26$ кг. Содержание и использование лабораторных животных соответствовало правилам, принятым Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных целей, а также приказу МЗ РФ № 708Н от 23 августа 2010 г. Все манипуляции проводили в условиях чистой операционной вивария Российского научно-исследовательского института травматологии и ортопедии им. Р.Р.Вредена с соблюдением правил асептики и антисептики под внутривенным наркозом (кетамин, диазепам). Профилактику инфекционных осложнений осуществляли цефтриаксоном.

Первой группе подопытных животных (24 крысы) имплантировали экспериментальные образцы гидрогеля (диаметр — приблизительно 3,5 мм, толщина — 2 мм), содержащие РЦ или БЦ, в широчайшую мышцу спины. Второй группе животных (24 крысы) имплантировали такие же образцы гидрогеля в верхний заворот коленного сустава. Животным 3-й группы (24 кролика) после разреза и вскрытия коленного сустава в межмышечковой области бедренной кости формировали дефект хряща и субхондральной кости, в который помещали исследуемый образец (диаметр — приблизительно 2,5 мм, высота — 3,5 мм), содержащий РЦ или БЦ.

Животных выводили из опыта путем передозировки тиопентал-натрия на 5-, 14-, 45-е и 90-е сутки (по 3 животных

на каждую временную точку в каждой группе и при каждом виде гидрогеля), после чего выделяли макропрепарат, содержащий имплантат с окружающими его тканями. Материал фиксировали 10% нейтральным формалином в течение 24 ч, при наличии в нем кости проводили декальцинацию в насыщенном растворе трилона В и повторно фиксировали в 10% нейтральном формалине, обезжизняли в этаноле восходящей концентрации с использованием установки проводки гистологического материала Microm STP-120 (Micron Technology, США) и заливали в парафин, применяя заливочную установку Leica (Leica, Германия). Срезы толщиной 5 мкм получали с помощью санного микротомы Leica (Leica Microsystems, Германия) и окрашивали гематоксилином — эозином (Биовитрум, Россия) с использованием установки окраски «Рафаэлло» (DIAPATH, S.p.A., Италия). Патоморфологический анализ гистологических препаратов и фотодокументирование проводили, используя микроскоп Nikon E-50i (Nikon, Япония), объективы: 4, 10, 20 и 40 и окуляр 10 (Nikon, Япония). Измерение толщины капсулы вокруг имплантата проводили с помощью системы анализа изображения ВидеоТест-МорфOVERсия 4,0 (ВидеоТест, Россия).

Результаты исследования. В течение всего срока исследования у экспериментальных животных не было выявлено внешних признаков воспаления в области установки имплантатов. Все раны зажили первичным натяжением. Со 2-х суток наблюдения животные не щадили оперированные конечности, используя их для передвижения в клетках. При выделении макропрепаратов признаков миграции и дезинтеграции имплантатов не наблюдалось.

На 5-е сутки после имплантации в мышцу спины у всех экспериментальных животных отмечена умеренная воспалительная реакция как ответ на операционную травму. Перифокально вокруг гидрогеля, содержащего РЦ, была сформирована зрелая, а вокруг образца, содержащего БЦ, — молодая грануляционная ткань. Независимо от природы имплантата, отмечалась перифокальная умеренно выраженная инфильтрация макрофагами. На 14-е сутки после имплантации в мышечной ткани вокруг образца, содержащего РЦ, сформировалась фиброзная капсула. Инфильтрация плазматическими клетками, лимфоцитами и макрофагами была слабо выражена и имела преимущественно очаговый характер. Вокруг образца искусственного хряща, содержащего БЦ, в указанные сроки определялась воспалительная реакция несколько более выраженная, чем вокруг образца, содержащего РЦ. В более поздние сроки исследования, вне зависимости от природы имплантата, признаки перифокального воспаления не определялись.

К 45-м суткам имплантаты, содержащие РЦ, окружала фиброзная капсула толщиной 100–200 мкм (рис. 1, а), в то время как у животных с имплантированным гидрогелем, содержащим БЦ, она была тоньше (см. рис. 1, б). К концу

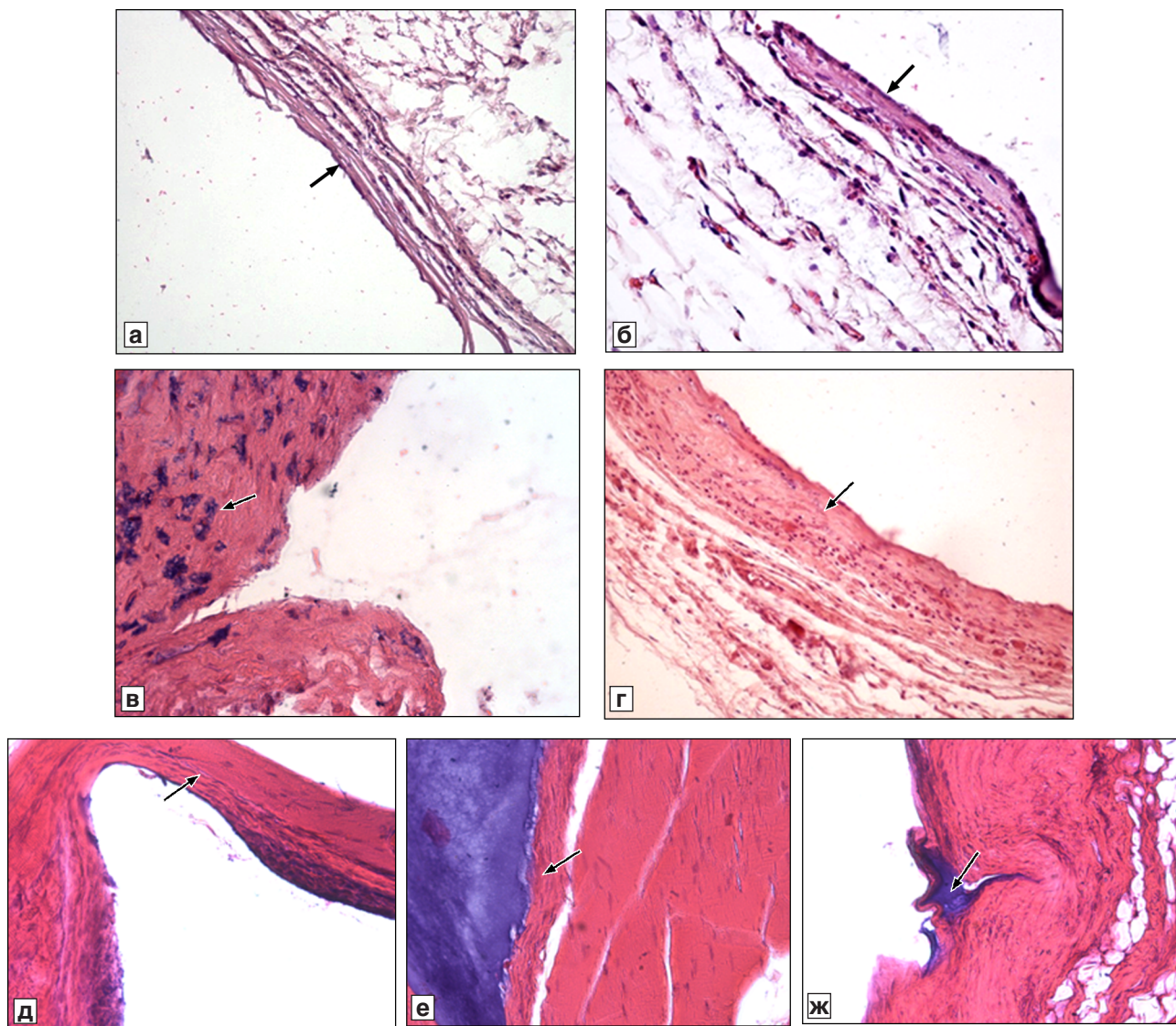


Рис. 1. Зона имплантации образцов, содержащих растительную (а, в, д) и бактериальную (б, г, е, ж) целлюлозу, в мышцы спины (а–г) и полость коленного сустава (д–ж) крыс через 45 (а, б) и 90 сут (в–ж) после операции.

а — вокруг имплантата фиброзная капсула (стрелка) без воспалительной инфильтрации; б — тонкая фиброзная капсула (стрелка) без признаков воспаления; в — фиброзная капсула с очагами утолщения, в которых определяются скопления макрофагов с отложениями частиц имплантата (стрелка); г — капсула равномерной толщины (стрелка) со слабо выраженной диффузной инфильтрацией макрофагами; д — макрофагальная реакция в зоне контакта с образцом, уплотнение тканей типа псевдокапсулы (стрелка); е — неоднородная структура участка образца в завороте со слабой поверхностной макрофагальной реакцией в зоне контакта (стрелка); ж — врастание соединительной ткани в имплантат с его фрагментацией (стрелка). Окраска гематоксилином — эозином. а, б, г — об. 10, ок. 10; д, ж — об. 20, ок. 10; в, е — об. 40, ок. 10

срока исследования картина несколько изменилась: вокруг имплантата, содержащего РЦ, определялась тонкая фиброзная капсула с очагами утолщения (от 35 до 420 мкм), в которых были выявлены скопления макрофагов с отложениями частиц имплантата (см. рис. 1, в). Капсула, окружающая имплантат, содержащий БЦ, была более равномерная по толщине (от 120 до 350 мкм) со слабо выраженной диффузной равномерной инфильтрацией моноцитами и гистиоцитами (см. рис. 1, г), в толще капсулы также определялись микрофрагменты имплантата.

Исследование коленного сустава у крыс не выявило признаков воспалительной реакции в окружающей имплантаты области вне зависимости от природы материала и срока исследования, за исключением 5-х суток, когда у животных обеих групп перифокально определялись утолщение пласта синовиальных клеток и слабо выраженный фиброз за счет реакции на сдавление, которые ограничивались только областью контакта с гидрогелем, а суставные поверхности и мениски оставались неизменными. К концу срока исследования (90-е сутки) была отмечена уме-

ренная макрофагальная реакция в зоне контакта с исследуемым материалом при отсутствии признаков воспаления (см. рис. 1, д, е). Кроме того, наблюдалось врастание соединительной ткани в имплантат, содержащий БЦ (см. рис. 1, е) с его фрагментацией (см. рис. 1, ж).

При имплантации исследуемых образцов в глубокий дефект хряща коленного сустава кроликов на 5-е сутки на их поверхности сохранялся дефект хряща. При этом по боковым поверхностям имплантата, содержащего РЦ, было отмечено плотное прилегание сформированных стенок экспериментальной полости. В субхондральной области обнаружено формирование тонкой прерывистой капсулы с небольшими очагами лимфо-плазмоцитарной инфильтрации и макрофагальной реакции. Вокруг образца, содержащего БЦ, зона реактивных изменений была более выражена: граница с окружающими тканями представлена тканевым детритом, умеренная воспалительная полиморфно-клеточная инфильтрация определялась почти на всем протяжении с очагами формирования грануляционной ткани. На 14-е сутки после имплантации были отмечены хорошая механическая фиксация и интеграция всех образцов искусственного хряща с сохранившимися костными балками, а перифокальное воспаление практически не определялось. В глубине вокруг имплантатов, вне зависимости от их природы, определялась тонкая различной толщины оболочка из созревающей грануляционной ткани. Поверхность имплантатов, содержащих РЦ, в области дефекта имела эозинофильную фибриноидную прослойку. Непосредственно вдоль поверхности образцов, содержащих БЦ, были разрастания созревающей грануляционной ткани.

На 45-е сутки признаков токсического воздействия образцов на хрящ не отмечено. Обнаружено погружение одного образца, содержащего РЦ, вглубь дефекта. В зоне суставной поверхности имплантата определялись признаки краевой регенерации хряща. В глубине вокруг имплантата определялась тонкая капсула с макрофагальной реакцией, кроме того отмечались небольшие очаги воспалительной инфильтрации лимфоцитами, плазматическими клетками, макрофагами, более отчетливо выраженные в глубоких отделах (рис. 2, а).

В области дефекта суставной поверхности другой образец, содержащий РЦ, плотно контактировал с хрящом без фиброзной прослойки (см. рис. 2, б). В глубине препарата вокруг имплантата была сформирована тонкая капсула с оксификацией. Воспалительная и макрофагальная реакция в поверхностных и боковых отделах практически

отсутствовала. В указанные сроки на поверхности имплантатов, содержащих БЦ, были сформированы связанные с хрящом тонкие волокнистые бесклеточные мембраны. В глубоких слоях исследуемые образцы окружала костно-фиброзная капсула с тонкой прослойкой волокнистой соединительной ткани с очагами макрофагальной реакции на границе с имплантатом, костные балки были ориентированы вдоль него и определялись не на всем протяжении (см. рис. 2, в).

На 90-е сутки хрящ на границе с имплантатом, содержащим РЦ, был практически неизменен (см. рис. 2, г). Тестируемый материал был отграничен от хряща и субхондральной пластинки тонкой фиброзной прослойкой. Внутрикостно определялась толстая капсула с продолжающимся остеогенезом (см. рис. 2, е). В отличие от образцов, содержащих РЦ, в хряще по периферии имплантата, содержащего БЦ, на 90-е сутки определялись признаки атрофии (см. рис. 2, д). Субхондральная костная ткань была не изменена, образец, находящийся с ней в контакте, не имел фиброзной прослойки (см. рис. 2, ж).

Обсуждение полученных данных. Более чем 30-летний опыт применения ПААм в виде жидких косметических составов для контурной пластики свидетельствует, что современные материалы на его основе нетоксичны, гипоаллергенны, не обладают тератогенным свойством, эмбриотоксичностью и мутагенностью, а также практически не подвержены биodeградации [7]. Однако существуют публикации о том, что, несмотря на отсутствие миграции гидрогеля, частицы ПААм были найдены в перифокально расположенных макрофагах и гигантских клетках, скопления которых авторы расценивают как повышенную реакцию на инородное тело и бактериальные инфекции в течение 1-го года после имплантации [15].

Существенно, что в данном исследовании был использован совсем другой вид гидрогелей, содержащих ПААм: это очень жесткие взаимопроницающие полимерные сетки, в которых цепи ПААм переплетены с целлюлозными цепями [2]. Они по физическим характеристикам существенно отличаются от жидких косметических составов, содержащих ПААм, что делает невозможным экстраполяцию имеющихся в научной литературе данных о биосовместимости и токсичности жидких косметических составов на исследованные образцы. Разработанный в Институте высокомолекулярных соединений РАН новый класс гидрогелей не имеет аналогов [2, 6]. В литературе отсутствуют какие-либо данные о биосовместимости и перифокальных реакциях при имплантации таких

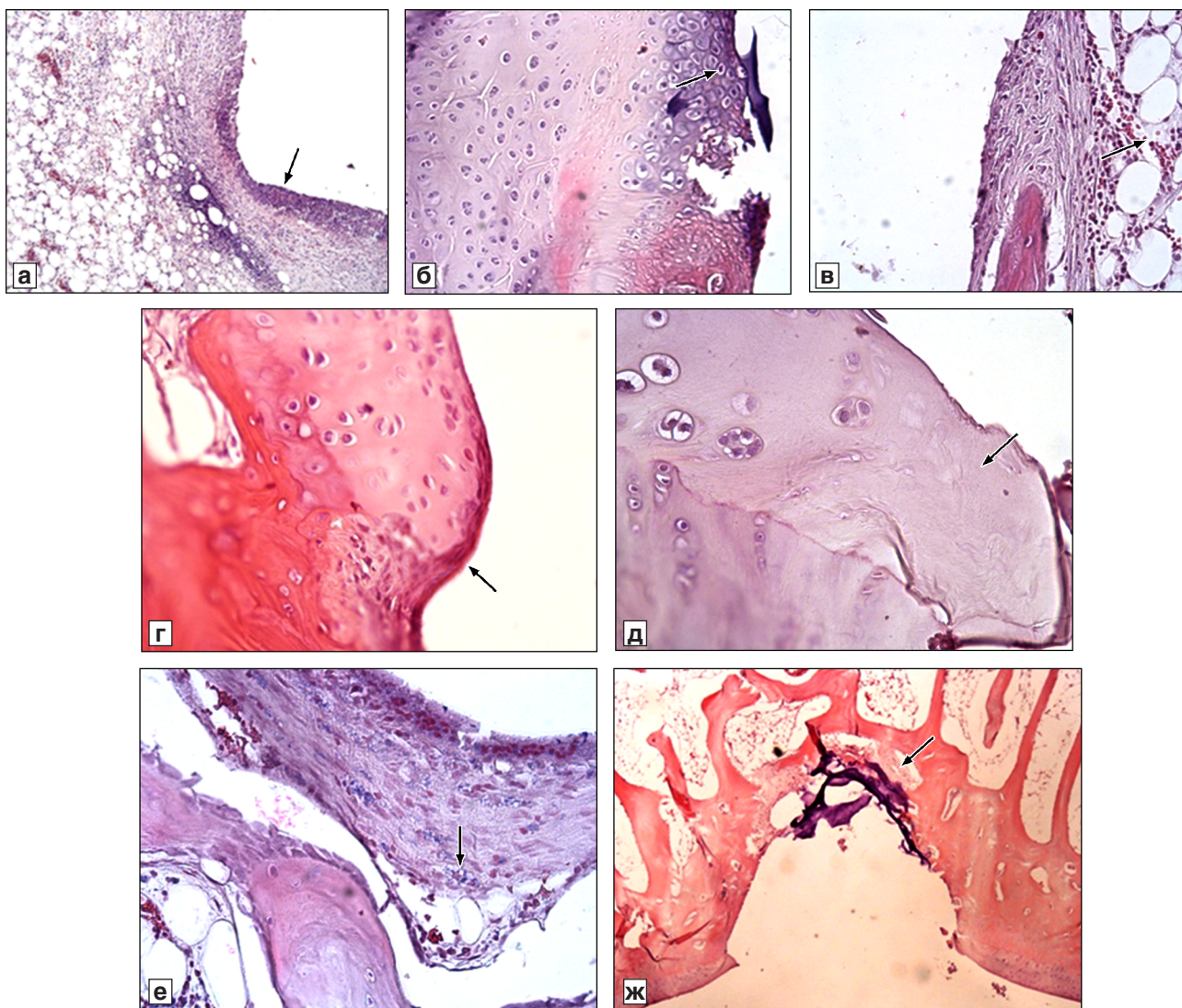


Рис. 2. Зона имплантации образцов, содержащих растительную (а, б, г, е) и бактериальную (в, д, ж) целлюлозу, в дефект хряща и субхондральной кости коленного сустава кролика на 45-е (а–в) и 90-е (г–ж) сутки после операции.

а — капсула (стрелка) с макрофагальной реакцией и небольшими очагами воспалительной инфильтрации; б — на границе с хрящом плотный контакт имплантата без фиброзной прослойки (стрелка); в — тонкая костно-фиброзная капсула на границе с имплантатом (стрелка), костные балки ориентированы вдоль него; г — практически неизмененный хрящ на границе с имплантатом отграничен от него тонкой фиброзной прослойкой (стрелка); д — хрящ по периферии имплантата с признаками атрофии (стрелка); е — внутрикостно сформированная толстая капсула с признаками остеогенеза (стрелка); ж — на суставной поверхности сохранившийся заполненный имплантатом дефект (стрелка) с перестройкой костной ткани вокруг него, глубже неизменная субхондральная кость. Окраска гематоксилином — эозином. а, в, — об. 10, ок. 10; б, г, д, е — об. 40, ок. 10; ж — об. 4, ок. 10

гидрогелей, за исключением полученных нами. Промышленный ПААм обычно содержит остаточные количества мономера, который считается токсичным соединением, и с 2005 г. его возможное содержание в косметических средствах ограничено до 5 ppm (0,0005%) [4], в изученных образцах ПААм-гидрогеля, содержащего РЦ и БЦ, данный показатель был менее 0,1 ppm, что позволяло предположить нетоксичность образцов еще до начала эксперимента *in vivo*.

В настоящее время оптимальным для имплантации может считаться материал, вызывающий минимальную макрофагальную и пролиферативную реакции окружающих тканей, в результате

которых формируется как можно более тонкая капсула вокруг имплантата [3]. В проведенной работе были получены результаты, свидетельствующие о хорошей биосовместимости исследованных материалов. Умеренная перифокальная воспалительная реакция определялась вокруг образцов только в ранние сроки (5-е и 14-е сутки) после имплантации в мышцы и была более выражена при использовании материала, содержащего БЦ. В целом, имплантация гидрогелей обоих видов в мягкие ткани в ранние сроки вызывала развитие грануляционной ткани с последующим превращением в тонкую фиброзную капсулу, что можно считать нормальной реакцией на био-

совместимый материал [1]. Кроме того, на 90-е сутки исследования выявлены признаки интеграции исследуемых материалов вне зависимости от их природы в мышцах и одного из образцов, содержащего БЦ, в полости коленного сустава, что, по-видимому, обусловлено явлениями фагоцитоза и краевой резорбции исследуемых материалов макрофагами. Следует также указать, что ни в одном из проведенных опытов не были замечены дегенеративные или некротические изменения тканей, окружающих имплантаты, что также подтверждает их хорошую биосовместимость [1].

Изученные гидрогелевые имплантаты, содержащие РЦ и БЦ, помещенные в область глубокого дефекта хряща коленного сустава кролика, на протяжении 90 сут эксперимента эффективно функционировали в качестве протеза хряща, обеспечивая полное сохранение функции оперированной конечности. В ранние сроки наблюдения (5-е и 14-е сутки) перифокальная воспалительная реакция была более выражена вокруг образцов, содержащих БЦ. По-видимому, это может быть проявлением реакции тканей на присутствие остаточного количества бактериального липополисахарида, так как БЦ выращивают, используя грамотрицательные бактерии *Acetobacter xylinum* [2].

Такие перифокальные реакции, как формирование грануляционной ткани, инкапсуляция и оссификация капсулы вокруг имплантатов, сопоставимы по выраженности и срокам вне зависимости от природы тестируемых образцов гидрогелей. На 45-е сутки реакция тканей на изученные образцы в целом была однотипной: инкапсуляция имплантатов с формированием тесно прилегающей к ним тонкой костно-фиброзной капсулы. Макрофагальная реакция с 45-х суток экспериментов была слабо выражена во всех наблюдениях. Однако она чаще встречалась и значительно проявлялась у экспериментальных животных при имплантации образцов, содержащих БЦ. Указанные изменения позволяют предположить, что более выраженная воспалительная реакция в ранние сроки наблюдения при использовании образцов, содержащих БЦ, дает положительный эффект, приводящий к 45-м суткам эксперимента к менее выраженной воспалительно-макрофагальной реакции и более заметной оссификации капсулы вокруг имплантатов в глубоких отделах созданных дефектов суставного хряща. К концу срока наблюдения воспалительная реакция в окружающих имплантаты тканях отсутствовала. Формирование тонкой костно-фиброзной капсулы, отсутствие реакции хряща в области контакта с изучавшимися материалами, а также тесный контакт исследуемых образцов с субхон-

дральной костью также свидетельствуют об их совместимости с костной и хрящевой тканями.

Таким образом, в результате эксперимента мы получили устойчивую систему: с одной стороны, ПААм-гидрогель, как протез для замещения дефектов хряща, с другой — формирование перипротезной мембраны с хорошей фиксацией, в том числе за счет поверхностной фрагментации имплантата и врастания в образовавшиеся дефекты соединительной ткани. Фрагментация, возможно, была связана с частичными механическими повреждениями поверхности при изготовлении и установке имплантата. Однако наличие включений частиц гидрогеля в цитоплазму макрофагов является признаком перипротезной тканевой реакции, что в совокупности с полученной хорошей фиксацией имплантата и стойким протезированием дефекта хряща мы расценили как явление эффективной интеграции. Ограничением данного исследования является срок наблюдения (3 мес со дня имплантации).

Полученные результаты свидетельствуют о хорошей биосовместимости обоих видов исследованных гидрогелей, содержащих РЦ, БЦ и ПААм, с тканями экспериментальных животных (лабораторных крыс и кроликов). Исследуемые образцы представляются перспективными для дальнейшего изучения возможностей их использования при протезировании глубоких дефектов суставного хряща в эксперименте с более длительными сроками наблюдения. Кроме того, необходимо дать оценку количества остаточного бактериального липополисахарида в образцах гидрогеля, содержащего БЦ и ПААм, для предупреждения возможного развития макрофагальных реакций на имплантат.

Работа поддержана грантом Программы фундаментальных исследований президиума РАН «Фундаментальные исследования для разработки биомедицинских технологий» (ФИМТ-2014-066).

Литература

1. Биосовместимость / Под ред. В.И.Севастьянова. М.: ИЦ ВНИИ геосистем, 1999.
2. Буянов А.Л., Гофман И.В., Хрипунов А.К. и др. Высокопрочные биосовместимые гидрогели на основе полиакриламида и целлюлозы: синтез, механические свойства и перспективы применения в качестве искусственных заменителей хрящевых тканей // Высокомолек. соедин. 2013. Серия А. Т. 55, № 5. С. 512–522.
3. Майбородин И.В., Шевела А.И., Береговой Е.А. и др. Имплантация биodeградируемого полигидроксиполлакактоата в полость поврежденного сустава крысы // Фундаментальные исследования. Медицинские науки. 2011. № 10. С. 107–110.
4. Amended final report on the safety assessment of polyacrylamide and acrylamide residues in cosmetics // Int. J. Toxicol. 2005. Vol. 24, Suppl.2. P. 21–50.

5. Buckwalter J.A., Mankin H.A. Articular cartilage repair and transplantation // *Arthritis Rheum.* 1998. Vol. 41. P. 1331–1342.
6. Buyanov A.L., Gofman I.V., Revelskaya L.G. et al. Anisotropic swelling and mechanical behavior of composite bacterial cellulose-(polyacrylamide or polyacrylamide-sodium polyacrylate) hydrogels // *J. Mechanical Behav. Biomed. Materials.* 2010. Vol. 3, № 1. P. 102–111.
7. de Cassia Novaes W., Berg A. Experiences with a new non-biodegradable hydrogel (Aquamid): a pilot study // *Aesth. Plast. Surg.* 2003. Vol. 27. P. 376–380.
8. Gotterbarm T., Richter W., Jung M. et al. An in vivo study of a growth-factor enhanced, cell free, two-layered collagen-tricalcium phosphate in deep osteochondral defects // *Biomaterials.* 2006. Vol. 27. P. 3387–3395.
9. Hangody L., Fules P. Autologous osteochondral mosaicplasty for the treatment of full-thickness defects of weight-bearing joints: ten years of experimental and clinical experience // *J. Bone Joint Surg. Am.* 2003. Vol. 85 (A). P. 25–32.
10. Lee C., Grad S., Wimmer M., Alini M. The influence of mechanical stimuli on articular cartilage tissue engineering // *Top. Tissue Engineering.* 2006. Vol. 2. P. 1–32.
11. Lewis J.L. Functional requirements: cartilage Functional Tissue Engineering. New York: Springer, 2004. P. 117–126.
12. Nakajima T., Kurokawa T., Furukawa H. et al. Super tough gels with a double network structure // *Chinese J. Polym. Sci.* 2009. Vol. 27, № 1. P. 1–9.
13. Ochi M., Adachi N., Nobuto H. et al. Articular cartilage repair using tissue engineering technique—novel approach with minimally invasive procedure // *Artif. Organs.* 2004. Vol. 28. P. 28–32.
14. Sciaretta F.V. 5 to 8 years follow-up of knee chondral defects treated by PVA-H hydrogel implants // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013. Vol. 17. P. 3031–3038.
15. Thioly-Bensoussan D. Non-hyaluronic acid fillers // *Clin. Dermatol.* 2008. Vol. 26, № 2. P. 160–176.

Поступила в редакцию 10.02.2015
Получена после доработки 19.01.2016

PERIFOCAL TISSUE REACTIONS TO IMPLANTATION OF THE SAMPLES OF HYDROGEL MATERIAL BASED ON POLYACRYLAMIDE WITH THE ADDITION OF THE CELLULOSE (AN EXPERIMENTAL STUDY)

*S.A.Bozhkova¹, A.L.Buyanov³, A.Yu.Kochish¹,
V.P.Rumakin², A.K.Khripunov³, G.I.Netyl'ko²,
R.Yu.Smyslov⁴, A.V.Afanasyev¹, Ye.F.Panarin^{3,5}*

Tissue reactions to the grafting of samples of composite hydrogel based on polyacrylamide and cellulose of different origin (plant and bacterial) were studied in 48 laboratory outbred rats and 24 rabbits of chinchilla breed. The observations were carried out on Days 5, 14, 45 and 90 after placement of implants in the muscle, joint cavity, deep defects of the articular cartilage and subchondral bone. The study has revealed no migration and degradation of the samples. On Day 90, the signs of their biointegration (regardless of their nature) were detected in the muscles and in one case (the sample containing bacterial cellulose) in the cavity of the knee joint of the rat. The materials had good biocompatibility with muscle, cartilage and bone tissues, did not cause perifocal inflammation and effectively functioned as a prosthetic articular cartilage until the end of the study period.

Key words: *articular cartilage, defect, polyacrylamide hydrogels, implantation, biocompatibility, perifocal tissue reactions*

¹ Research Department of Prevention and Treatment of Wound Infection, ² Research Experimental-Morphological Department, R.R. Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg; ³ Laboratory of Hydrophilic Polymers, ⁴ Laboratory of Luminescence, Relaxational and Electrical Properties of Polymer Systems, RAS Institute of Macromolecular Compounds, St. Petersburg; ⁵ Department of Medical Physics and Bioengineering, St. Petersburg State Polytechnical University