

*И.В.Майбородин, И.В.Кузнецова, А.И.Шевела, М.И.Баранник, А.А.Манаев
и В.И.Майбородина*

ТКАНЕВЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ИМПЛАНТАТОВ ИЗ ПОЛИМЕРОВ МОЛОЧНОЙ КИСЛОТЫ

Центр новых медицинских технологий (зав. — проф. А.И.Шевела), Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г.Новосибирск

В литературе последних лет, посвященной морфологическим результатам применения полимеров молочной кислоты [полилактидов (ПЛ)], содержится множество экспериментальных и клинических данных об эффективности и безопасности их использования в медико-биологических целях. Однако остается открытым вопрос относительно истинного времени биологического распада полилактидных материалов. Имеются противоречия о воспалительной реакции: от полного отрицания воспаления в ответ на имплантацию ПЛ, вплоть до сообщений о выраженной асептической воспалительной реакции, обусловленной присутствием этого материала в тканях. Некоторые исследователи сообщают о полном отсутствии реакций на данный класс имплантатов как на инородное тело, тогда как другие — об обязательном формировании гигантских клеток инородных тел. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы точно предсказывать процессы деградации и выявить все потенциальные риски, связанные с применением материалов на основе ПЛ.

Ключевые слова: полилактид, реконструктивная медицина, имплантация, деградация, гранулематозное воспаление

Полилактиды (ПЛ) являются давно используемыми и потенциально одними из самых интересных и полезных биodeградируемых искусственных полимеров из-за их происхождения из возобновляемых источников, управляемого синтеза, хороших механических свойств и исходной биологической совместимости [94].

Имплантаты, имеющие в своей структуре ПЛ, — перспективный класс материалов для замещения поврежденных тканей. Они полностью резорбируются и элиминируются из организма естественным путем (цикл Кребса). Имплантаты из ПЛ обладают необходимыми механическими свойствами, которыми можно управлять, изменяя степень полимеризации и выраженность поперечных связей. В имплантаты можно добавлять необходимые лекарственные вещества, которые, по мере деградации ПЛ, будут медленно поступать в окружающие ткани [4].

Многие материалы, используемые для замещения костных дефектов, обладают быстрой деградацией, создают риск смещения и вызывают реакцию на инородное тело. Вместе с этим, имплантаты из полимерных резорбируемых материалов, применяемые для аллопластики, имеют преимущества: в силу резорбируемости их не

надо удалять, и они не требуют доноров [44]. Материалы на основе ПЛ эквивалентны ткани и могут благополучно использоваться для фиксации костных фрагментов при переломах, даже в тех случаях, когда возможна послеоперационная лучевая терапия [83].

Дефекты костей заживают значительно быстрее после применения ПЛ или их комбинации с полигликолидом [10, 68, 83, 85, 118].

Процедуры при заключении тканей в парафин могут привести к деградации полилактидных полимеров, а гистологическое окрашивание — к их вымыванию. Использование гликоль-метакрилата в качестве среды для заключения позволяет минимизировать повреждения полимера даже после окрашивания [56].

Целью настоящего обзора литературы явился анализ сведений о тканевых реакциях на имплантаты из ПЛ.

Данные о быстрой деградации имплантатов из ПЛ

При введении подкожно крысам матрицы из ПЛ с высокой пористостью спустя 1–2 нед по краю имплантатов присутствовала тонкая фиброзная капсула, отмечено прорастание сосудов и инфильтрация клетками. Через 4 нед в образцах обнару-

Сведения об авторах:

Майбородин Игорь Валентинович (e-mail: imai@mail.ru), Кузнецова Ирина Владимировна, Шевела Андрей Иванович, Баранник Михаил Иванович, Манаев Андрей Александрович, Майбородина Виталина Игоревна, Центр новых медицинских технологий, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, 630090, г. Новосибирск, пр. Акад. Лаврентьева, 8

жено формирование артериол, а к 7-й неделе были хорошо различимы артериолы, венулы и капилляры. Имплантат из ПЛ оставался неизменным в период с 7-й по 15-ю неделю, формировались гигантские клетки инородных тел. В конце концов имплантат полностью деградировал, а скопления клеток на его месте исчезли. Образования рубца не происходило [32].

Имплантат из ПЛ уменьшался в течение 5 нед, примерно вдвое после помещения его в мышцы спины крысы [24]. Результаты показали хорошую совместимость с тканями организма. После того как поперечный перелом радиальной кости передней конечности у собак был стабилизирован пластинами и винтами из ПЛ, наблюдали отсроченное костное срастание с формированием костной мозоли [24].

Имплантаты для лечения травмированного спинного мозга должны стабилизировать место раны, чтобы предотвратить вторичное повреждение и создать условия для регенерации. При использовании имплантатов из ПЛ с пористой основной частью и каналами диаметром 150 или 200 мкм и помещении их в место повреждения спинного мозга крысы (гемисекция) клетки заполняли поры и каналы полимера, при этом размер пор влиял на темп их заполнения. В порах находились фибробласты, макрофаги, S-100-бета-позитивные клетки и эндотелиоциты. Каналы были полностью заполнены клетками, которые были вытянуты в осевом направлении и представлены в основном фибробластами, S-100-бета-позитивными элементами и эндотелиоцитами. Реактивные астроциты наблюдали за пределами имплантата. Реакция на нейрофиламенты показала преимущественный рост нервных волокон в пределах каналов полимера по сравнению с порами [116].

В экспериментах на животных при имплантации в кость титановых пластин и таких же структур из высокомолекулярного ПЛ отмечено отсутствие влияния на репарацию кости, реакция на ПЛ была сходна с реакцией на титан. Также отсутствовали признаки реакции на инородное тело и остеолит. Имплантат из ПЛ не менял форму в течение 3 мес, затем к 6 мес распадался на фрагменты различных размеров, а к исходу 12 мес был полностью резорбирован [111, 112].

При имплантации материала из ПЛ в билатеральные циркулярные дефекты черепа кроликов на полную толщину кости в течение 8 нед происходило почти полное заживление дефекта. Со стороны твердой мозговой оболочки не было никаких неблагоприятных реакций. Следует отметить, что полную регенерацию кости можно было ожидать только после полной деградации полимера [47].

Результаты, свидетельствующие о медленном разрушении имплантатов из ПЛ

При изучении скорости деградации имплантатов из полимера молочной кислоты после имплантации в костную ткань и переднюю брюшную стенку крыс обнаружено, что период полужизни полимеров, согласно радиоактивной метке, составлял 6,1 мес. Значимых различий скорости деградации в кости и мышцах не было [65].

При имплантации материала из трех видов ПЛ с различной молекулярной массой крысам в мышцы спины во всех случаях отмечено формирование фиброзной капсулы. Кристаллический имплантат оставался стабильным в течение всего времени наблюдения (до 116 нед), у аморфных образцов образовывалась шероховатая поверхность уже через 1 нед после имплантации, затем были обнаружены глубокие лакуны. В зависимости от молекулярной массы ПЛ такие имплантаты полностью деградировали в период от 1 года до 2 лет. Такая скорость биологического распада, возможно, соответствует требованиям к биodeградируемым материалам для остеосинтеза. Вместе с этим, длительное присутствие инородного тела в тканях у грызунов создает проблему онкогенеза (эффект Оппенгеймера) [76, 77].

При имплантации крысам губки из ПЛ она деградировала на 80% через 180 сут. Острой воспалительной реакции не было обнаружено, гигантские клетки инородных тел появлялись через 7 сут после операции, в этот же период началась реакция фибробластов. Во время нарастания фибробластной и гигантоклеточной реакции снижалось количество нейтрофилов, лимфоцитов и макрофагов. Грануляционная ткань появлялась через 1 мес, новая соединительная ткань постепенно формировалась до 180 сут после имплантации. Увеличенное число клеток воспалительного инфильтрата сохранялось после 60 сут, спустя 180 сут лейкоциты были замещены фибробластами. Признаков неоваскуляризации не было в течение всего времени наблюдения, но фрагментация имплантата постепенно нарастала [99].

После имплантации мембран из ПЛ толщиной 0,4 мм под кожу 20 крысам макрофагальная реакция была отмечена только в 2 случаях. Мембраны имели, преимущественно, продольные трещины и постепенно разрушались. Трещины способствовали сгибанию имплантата. В реакцию на такие мембраны были вовлечены макрофаги и гигантские клетки инородных тел. Наблюдавшаяся инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами и лимфоцитами (через 3 мес), вероятно, была обусловлена присоединением инфекции. Через

28 нед мембраны деградировали в значительной степени, но не полностью [5].

Имплантат из ПЛ, имплантированный крысам в область спины, через 72 нед был полностью резорбирован, наблюдалась умеренно выраженная реакция на инородное тело. Признаки кристаллизации полностью отсутствовали. Устойчивость к сгибанию была постоянной до 4-й недели, далее к 12-й неделе она сократилась до 60% начального значения. Примеси в виде фосфатов кальция ухудшают механическую прочность и биологическую совместимость: было отмечено формирование абсцессов и фистул [30].

При имплантации подкожно крысам твердой пены из ПЛ-полигликолида в виде трубок оболочка этих структур разрушилась в течение 1 нед, но гистологическое исследование показало устойчивость пены к деградации. Прорастание в пену соединительной ткани с сосудами начиналось со 2-й недели и становилось максимальным к 8-й. Полимер оставался в тканях и после этого срока. Применение подобных трубок возможно для замещения мягких тканей, создания матриц в случае необходимости регенерации трубчатых структур, таких как кишечник [17].

При помещении имплантатов из ПЛ, полиоксибутирата и полиоксибутират-полиоксивалериата под кожу мышам острой воспалительной реакции, формирования абсцессов или тканевых некрозов отмечено не было. Также не было обнаружено тканевых реакций и мобилизации лейкоцитов в отдаленных от места имплантации местах. Вместе с этим, авторы отмечают скопления моноядерных макрофагов, пролиферацию фибробластов и инкапсуляцию всех полимеров васкуляризированной фиброзной тканью. Численность клеток воспалительного инфильтрата была максимальной при использовании имплантата из полиоксибутирата-полиоксивалериата. Все фрагменты имплантата деградировали в течение 6 мес, скорость разрушения увеличивалась с возрастанием молекулярной массы ПЛ. Возможна как энзиматическая деградация, так и неферментное разрушение [28].

При установлении в сагиттальный шов черепа кроликов мини-винтов из ПЛ-полигликолида (80/20%) в качестве контроля использовали титановые винты аналогичного размера. Спустя 2 нед макрофаги были расположены рядом с винтами из обоих материалов. В период с 4-й по 8-ю неделю биоабсорбируемый материал был окружен фиброзной тканью, наблюдались остеобластическая активность и группы гигантских клеток. Через 24 нед активность остеобластов и количество гигантских клеток уменьшались. Некоторые фрагменты полимера все еще присутствовали в

тканях к исходу 1-го года после операции. Винты из ПЛ были замещены жировой или фиброзной тканью и «пенистыми макрофагами», внутри которых содержались частицы инородного материала. Через 1,5 года количество оставшегося биоматериала стало еще меньше. Практически все его частицы были внутри пенистых макрофагов [101].

При установлении спиральных полилактидных стентов в инфраренальную часть аорты кроликов полная их эндотелизация была отмечена через 1 мес. В 2 из 3 образцов спустя 3 мес были обнаружены признаки умеренной воспалительной реакции, но в сосудистой стенке не было гранулематозного воспаления или формирования гигантских клеток инородных тел; после 6 мес воспалительная реакция уменьшилась, в 1 случае была обнаружена неинтимальная хондроидная метаплазия. Гидролиз стента был гистологически очевиден через 12 мес с умеренной реакцией на инородное тело, обнаруженной в 2 из 5 образцов аорты. Стент распался без фрагментации к 24 мес и постепенно был замещен фиброзной тканью [31].

При установлении ПЛ-винтов в лобную кость ягнят клинических реакций на инородное тело отмечено не было, гистологическая реакция была очень умеренной. Имплантаты сохраняли свою целостность и удерживающую способность в течение 26 нед и резорбировались в течение 2 лет [73].

При остеотомии 36 медиальных мышечков бедренной кости у овец и фиксации области повреждения спицами из ПЛ заживление происходило без клинических признаков осложнений и без смещения. Однако было отмечено расширение отверстий в кости в месте имплантации к 18 мес, которое исчезло через 36 мес. Через 18 мес после операции отсутствовали 14 из 18 полимерных спиц, к 36 мес все спицы исчезли и были замещены рубцом в двух из 18 наблюдений или костной тканью (в остальных 16 случаях) [79].

После остеотомии мышечков шейных позвонков для моделирования перелома у 12 взрослых овец отломки были соединены пластинами и винтами из ПЛ. Деградируемые пластины, которые еще были видны через 6 мес, к 12 мес были полностью резорбированы без реакций на инородное тело и замещены костной тканью без остеолита основной кости. В суставных дисках не было найдено признаков дегенерации [82].

Имплантат из ПЛ, заполненный аутологичной костной тканью, вводили в участок передней цервикальной дискэктомии и расщеплений тел позвонков взрослым овцам. Слияние костной ткани, по данным рентгенографических и био-

механических методов, происходило через 6 мес после операции, однако гистологическое изучение показало только частичное сращение. Полное восстановление у всех животных было отмечено лишь спустя 12 мес. К 36 мес имплантаты были полностью резорбированы, неблагоприятные тканевые реакции не наблюдались ни у одного животного [100].

При резекции угла нижней челюсти у коз в область дефекта была введена матрица из ПЛ, заполненная частицами аутологичной кости (гребень подвздошной кости), и аутологичной, богатой тромбоцитами плазмой крови. У всех коз было отмечено быстрое заживление. Костные трансплантаты в матрице из ПЛ были в значительной степени резорбированы и замещены фиброзной тканью. Вместе с этим, у всех животных было обнаружено формирование костной мозоли вдоль реконструированного сегмента, что обеспечивало непрерывность кости и поддерживало оригинальный контур нижней челюсти [26].

В экспериментально-морфологическом исследовании на собаках была изучена динамика формирования регенерата в дефектах локтевой кости и нижней челюсти при имплантации композиции из ПЛ с гидроксиапатитом плотностью 0,46–0,50 и 0,38–0,42 г/см³. Гистологическое исследование показало, что оптимальный результат замещения костных дефектов костным регенератом к 9-му месяцу эксперимента достигал при имплантации композиционного материала плотностью 0,38–0,42 г/см³. В регенерате формировались трабекулы грубоволокнистой костной ткани с участками пластинчатого строения на периферии костного дефекта. В области костных дефектов угла нижней челюсти процесс замещения имплантатов костной тканью происходил гораздо медленнее, чем в дефектах локтевой кости [1].

Результаты применения винтов из ПЛ для фиксации сухожильно-костных фрагментов были оценены на людях через 24–49 мес после операции. Компьютерная томография и рентгенография продемонстрировали костную мозоль без остатков винтов, которые были замещены кальцифицированным веществом, не формирующим трабекул. Оссификация в местах расположения винтов была полной в 5 случаях из 26 винтов. Полимерные структуры полностью биodeградировали в течение 3 лет [7].

Исследования, доказывающие отсутствие полной резорбции материалов на основе ПЛ

При изучении имплантатов из высокомолекулярного ПЛ, используемых для фиксации переломов челюстей, помещенных под кожу крысам,

фагоцитарная активность макрофагов выявлялась в течение 143 нед. Полной деградации полимера не происходило, но не было и реакций отторжения. За исключением раннего и заключительного периодов имплантации, острого и хронического воспалительного процесса обнаружено не было. Сделано заключение, что необходимо более 3 лет для полной деградации подобных материалов [10].

Признаков деградации спиц из ПЛ в бедренной кости у крыс не было найдено в течение 52 нед. Активное формирование новой кости приводило к закрытию имплантатов через 1 нед. В другом эксперименте игольчатые ПЛ-имплантаты внедряли в дистальную часть бедренной кости крыс. Остеостимулирующий ответ был полным уже через 6 нед; спустя 48 нед фракция трабекулярной кости возрастала на 28%, при этом были отмечены только незначительные признаки деградации полимера [70].

При подкожном введении крысам ПЛ-капролактоновой губки она слабо резорбировалась. Наблюдалась умеренно выраженная воспалительная реакция, при которой многоядерные гигантские клетки ограничивали поверхность инородного тела без образования толстой капсулы [98].

ПЛ-композит (96% L-лактида и 4% D-лактида) был исследован гистологическими методами после подкожной имплантации крысам; в качестве материала сравнения использовали полиэтилен. Во все сроки наблюдения (2, 13 и 26 нед) была обнаружена умеренно выраженная местная реакция на оба материала: тонкий слой макрофагоподобных клеток с формированием единичных гигантских многоядерных элементов и соединительнотканная капсула. При использовании ПЛ в сроки 13 и 26 нед были отмечены минимальная деградация и прорастание клеток в имплантат. Иммуногистохимически вокруг обоих полимеров были найдены в малом количестве клетки с маркерами макрофагов, CD4⁺ (Т-хелперы) и CD8⁺ (Т-супрессоры/киллеры), причем хелперов было больше. Нейтрофилы обнаруживались в течение 2 нед после операции [40].

При внедрении крысам под кожу ПЛ-сеток было обнаружено множество клеток во внешней зоне соединительнотканной капсулы вокруг имплантированного материала. Как во внутренней, так и во внешней зоне капсулы значимо различалось содержание I и III типов коллагена. Через 7 мес после операции имплантаты были только слегка деформированы, но при наблюдении в сканирующем режиме электронного микроскопа была видна существенная деградация поверхности полимера. Были обнаружены трещины в перпендикулярном направлении к оси нитей. Реакция на

инородное тело была минимальной, но продолжалась в течение всего периода наблюдения. Таким образом, ПЛ-имплантаты могут поддерживать структуру ткани достаточно долго, чтобы произошел необходимый рост кости [44].

Методами световой микроскопии были изучены процессы деградации имплантатов из ПЛ в подкожную основу крыс. Обнаружено, что имплантат инкапсулируется соединительной тканью. В тех случаях, когда его фрагмент имеет острые края, которые повреждают ткани, капсула толстая, с отчетливо выраженной воспалительной инфильтрацией и склерозом окружающих тканей. Если имплантат не имел острых краев, то капсула была тонкой и интенсивность воспаления минимальна. Во всех случаях в капсуле и рядом с ней присутствовали гигантские клетки инородных тел. Постепенно в течение 6 мес активность воспалительного процесса снижалась. Выраженность воспаления резко возрастала к 12 мес после имплантации, когда в результате действия ферментов фагоцитов и деформации имплантата капсулой он или фрагментировался, или разжижался [2].

ПЛ-материалы с применением стереотаксического метода были имплантированы в лобные доли головного мозга крыс. Место имплантации было видно на срезах как светлый, четко ограниченный дефект ткани с минимальной клеточной реакцией вокруг. В некоторых случаях формировалась тонкая пластинка из волокон глии [108].

При изучении на крысах регенерации нерва была использована в качестве направляющей для его роста ПЛ-матрица. Через 16 мес после имплантации обнаружены только очень мелкие фрагменты полимера на краю эпинеурия регенерирующего нерва, которые поддерживали вторичную реакцию на инородное тело. Фрагменты материала и реакция на инородное тело не влияли на регенерацию нерва после 16 мес наблюдения [38].

После введения в дефект бедренной кости кроликов имплантата из ПЛ или полигликолида полиморфно-ядерных гранулоцитов и мононуклеаров было мало. Количество фагоцитов и гигантских клеток инородных тел становилось максимальным через 12 нед после внедрения полигликолида. Эти клетки располагались на поверхности имплантата, происходило окончательное разрушение материала макрофагами. Через 36 нед никаких остатков полигликолида найдено не было, тогда как большие фрагменты ПЛ сохранялись и через 48 нед. Воспалительная реакция на эти имплантаты была умеренной [71, 74].

При внедрении в бедренную кость кроликов биodeградируемых винтов из ПЛ, через 3 и 4,5 лет сферические и полигональные микроча-

стицы полимера (2 мкм^2) были обнаружены при электронной микроскопии внутри фагоцитирующих клеток. Результаты указывают, что процесс деградации ПЛ происходил длительнее, чем думали ранее. Полная деградация, вероятно, наступала значительно позднее конца наблюдения в данном исследовании [45].

После помещения имплантата из ПЛ с гидроксиапатитным буфером в субхондральную кость (через суставной хрящ в дистальный отдел бедренной кости) кроликов были обнаружены только минимальные гистологические признаки деградации полимера, эти места были ограничены новообразованной костной тканью. Участок остеотомии заживал во всех случаях с хорошей интеграцией имплантатов, качество и количество восстановленной ткани суставного хряща возле имплантационного отверстия являлись величинами переменными [49].

При имплантации трубок из ПЛ подкожно и в костномозговую полость трубчатых костей кроликам гистиоциты были обнаружены в период с 18 до 42 мес, их максимальную активность наблюдали с 24-го по 36-й месяц. Через 62 мес после интрамедуллярной имплантации полимер был полностью резорбирован и замещен клетками костного мозга, осталась лишь небольшая клеточная реакция. При подкожной имплантации материал полностью деградировал через 69 мес без образования рубца. Гигантских клеток инородных тел и остеолизиса, вызванного накоплением жидких продуктов деградации, обнаружено не было [62].

В результате послеоперационной оценки имплантации материала из ПЛ в бедренную кость кроликов было отмечено формирование обычных костных трабекул, не отличающихся от нормальных, остеостимулирующий эффект отсутствовал, однако полимер был отделен от этой кости соединительной тканью, в которой присутствовали активные остеобласты. Объем трансплантата уменьшался в период с 36-го по 51-й месяц, в последующее время оставался без изменения. Результаты демонстрируют, что полная деградация ПЛ — процесс очень медленный и сопровождается формированием фиброзной ткани [75].

In vivo частицы ПЛ в тканях персистируют годами. После внедрения имплантатов из этого полимера в костную ткань овец первая тканевая реакция была отмечена только спустя 3 мес после операции. Признаки структурной дезинтеграции трансплантата были обнаружены через 1 год. По мере уменьшения объема имплантата он замещался безсосудистой фиброзной тканью, на поверхности последнего содержащей многоядер-

ные гигантские клетки. Спустя 3 года остатки полимера все еще сохранялись в тканях в виде изолированных фрагментов [110].

При инъекционной имплантации ПЛ (в виде спиц) овцам в кортикальную пластинку большеберцовой кости не было обнаружено потери костной ткани вокруг имплантатов и формирования стерильных кист в течение 1 года, но не происходило и полной резорбции материала. Костная ткань, образующаяся вокруг имплантата, была отделена от него тонким слоем соединительной ткани [59].

Переломы нижней челюсти в эксперименте на овцах фиксировали пластинами из ПЛ. Реакция на инородное тело была умеренной, все переломы консолидировались. Через 5 лет имплантаты полностью деградировали, но в местах имплантации оставались мелкие частицы полимера [97].

После внедрения винтов из ПЛ в большеберцовую кость мини-свиней макроскопически не было отмечено формирования гранулем или фистул в течение 3 лет. При микроскопическом исследовании было обнаружено, что остеокластная реакция и гигантские клетки инородных тел отсутствовали. Значительная деградация имплантата происходила в период с 2 до 3 лет. Спустя 3 года при электронно-микроскопическом исследовании только небольшие остатки разрушенного полимера были видны в макрофагах, расположенных вокруг имплантатов [29].

У людей при фиксации костного имплантата из гребня подвздошной кости к альвеолярной кости верхней челюсти (для увеличения ее объема перед дентальной имплантацией) с одной стороны титановыми винтами, а с другой — винтами из ПЛ клинических различий не было — все имплантаты прижились, раны зажили. Спустя 6 мес была произведена дентальная имплантация. Гистологическое исследование показало наличие остатков резорбируемых винтов с незначительной их фрагментацией, винты были инкапсулированы слоем фиброзной ткани с большим числом гигантских клеток, в которых содержались мелкие частицы ПЛ. В тканях у человека даже через 9 мес еще присутствовали фрагменты ПЛ [81].

После удаления у пациента из мениска коленного сустава биодеградируемого винта из ПЛ через 32 мес после операции с помощью метода хроматографии было установлено, что имплантат сохранил 64,7% своей оригинальной молекулярной массы [114].

Осложнения при использовании ПЛ-имплантатов

На основании обзора литературы, сделано заключение о существовании 3 видов осложне-

ний применения ПЛ-материалов [96]: 1) отсроченная деградация; 2) реакция на инородное тело; 3) заполнение полостей в имплантате не костной тканью. Из-за медленного процесса деградации ПЛ-имплантатов не обнаружено клинических симптомов, свидетельствующих о воспалительном процессе в суставе и лимфатических узлах после внедрения спиц из полимера в медиальный мыщелок бедренной кости овец [80].

Ранний местный и системный ответ на внедрение имплантатов из ПЛ в глубокие и обширные дефекты кожи (III степени) был связан с хирургической травмой при имплантации. Все имплантаты были окружены васкуляризированной фиброзной тканью, плотно спаянной с тканями в месте имплантации [8].

При заполнении биодеградируемым материалом круглых дефектов черепа (1,5 см) у овец наблюдалась реакция тканей на внедрение инородного тела [89].

При использовании ПЛ-винтов для фиксации аутоимплантата сухожилия надколенника у овец макроскопических признаков деградации не наблюдалось, однако, через 6 нед были обнаружены некротические изменения сухожилий в области контакта с винтами. Регенерация через формирование грануляционной ткани присутствовала в той же самой области на 12-й неделе. Реакций на инородное тело или отчетливо выраженного воспаления не было [42]. Об отсутствии реакций на ПЛ, как на инородное тело, сообщают и другие исследователи [52, 64, 85].

При имплантации ПЛ-стентов свиньям в анастомозы подвздошной артерии через 1 нед все стенты были тромбированы. Стенты из полимера вызвали более значительную воспалительную реакцию и интимальную гиперплазию, чем металлические стенты [11].

После заполнения больших дефектов мениска коленного сустава органическим полимером, содержащим ПЛ и полиуретан, у 10 из 14 собак в области повреждения была найдена ткань, сходная с регенерирующим гиалиновым хрящом [107].

У людей для лечения переломов лодыжки были установлены пластины и винты, сделанные из ПЛ. Консолидация перелома была достигнута в течение 6 нед, однако, у 52% пациентов были найдены признаки асептического воспаления мягких тканей, вызванные присутствием мелких частиц полимера [23]. Для уменьшения воспалительной реакции, индуцируемой полимерами на основе ПЛ [36], возможно добавление деминерализованных костных фрагментов [117].

При применении имплантатов из ПЛ у 74 пациентов было обнаружено, что в 15% случа-

ев происходили остеолитические изменения, но асептического отека не было. Участки имплантации были ограничены и не замещены костной тканью [63].

У пациентов, нуждавшихся в повторной операции дентальной имплантации после применения для остеосинтеза материалов из ПЛ, в 22 случаях не было клинических и рентгенологических признаков дислокации, недостаточного или избыточного формирования костной мозоли, ложного сустава или перелома пластины, лишь у 1 пациента с атрофическим переломом вследствие развития фиброзного псевдоартроза гистологически было найдено воспаление с реакцией на инородное тело [46].

Предложена коррекция плоскостопия с использованием ПЛ-винтовых механизмов при минимальной необходимости удаления винтов. При этом имелись признаки только хронического воспаления. В участках контакта полимера с тканями были обнаружены гигантские клетки инородных тел. Фактически макрофагальная реакция — гарантируемый долгосрочный механизм удаления инородного тела из организма, но, в то же время, длительный ответ может препятствовать репаративным процессам [91].

В ходе деградации ПЛ продукты распада индуцируют реакцию на инородное тело из-за неодинаковой скорости резорбции, которая иногда проявляется флюктуирующим отеком [6].

Применение медленно биодеградирующих внутрикостных штифтов из ПЛ может задержать консолидацию переломов. Более успешное применение ПЛ в случае переломов с хорошей васкуляризацией костной ткани [19].

Наряду со сведениями об отсутствии изменений рН ткани после применения ПЛ (не более 0,1–0,2 единиц [30, 60]), имеются данные об образовании кислых продуктов деградации ПЛ [92].

Перспективы использования ПЛ

Соединение ПЛ-матрицы с функциональными наночастицами, занимающими 1–5% объема ПЛ-матрицы, может привести к созданию нового класса гибридных материалов, обычно именуемых бионаноккомпозитами. Такие наночастицы с большими площадями их поверхности и низкими порогами проникновения могут иметь значительно улучшенные свойства по сравнению с чистым полимером. Добавление к ПЛ различных веществ всего до 5% его объема улучшает хранение, изменяет предел прочности содержащего его трансплантата, способность к удлинению, устойчивость к разрыву, уровень кристаллизации и другие механические свойства. Что еще более важно,

возможно управление биологическим распадом матрицы из ПЛ. Улучшаются физические свойства и изменяются поверхностные особенности трансплантата из этого полимера, такие как его тепловая и электрическая проводимость, поверхностная шероховатость и пористость, которые важны для тканевой инженерии и искусственной реконструкции кости. Наконец, введение в бионаноккомпозиты с биологически совместимой поверхностью различных лекарственных веществ делает возможным их высокоточную местную доставку [94].

В связи с медленной деградацией перспективно создание матриц из ПЛ для имплантации с целью медленного поступления лекарственных веществ в организм [12, 14, 113]: например, налорфиновых препаратов для лечения героиновой наркомании [25, 34, 35], инсулина при сахарном диабете [27, 41], глюкокортикоидов [15, 50, 95], химиотерапевтических средств при онкологических процессах [51, 53, 58, 88], иммуносупрессоров при трансплантации тканей [67], нестероидных противовоспалительных средств при лечении воспалительных процессов [72, 78], антибиотиков при профилактике и терапии местных септических реакций [94, 104, 105], иммунодепрессантов [93], гормонов [66, 87, 106], цитокинов [37, 50, 119], препаратов, подавляющих репликацию вирусов [18], фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии [22] и даже радиоактивных материалов для длительного воздействия на места злокачественного роста [48].

ПЛ применяют для внедрения экстрактов лекарственных растений, таких как подорожник и календула, с последующим использованием полимера в виде микрочастиц для ускорения репарации тканей [3]. Возможна высокоспецифическая метка таких частиц для тропности к определенным рецепторам и адресной доставки лекарственных препаратов [51, 102].

Также перспективно применение ПЛ-наночастиц для медленного поступления антигенов, в том числе и микробных, в организм при вакцинации [61, 86, 111] и для создания депо адъюванта [109]. Есть рекомендации инъекции полимерных микрочастиц с адъювантом непосредственно в лимфатические узлы [39].

Для наблюдения за деградацией ПЛ и распределением его в организме используют внедрение в состав полимера флюоресцентной метки [9, 13, 43, 55, 102] или радиоактивных материалов [84].

Наносферы из ПЛ-полигликолида, применяемые с лечебной и диагностической целью, были обнаружены в лимфатических узлах уже через 3 ч после инъекции. Частицы размером 0,7–2 мкм

наиболее способны к проникновению в лимфатическое русло [13, 54, 93]. Полимер в лимфатических узлах концентрировался в макрофагах [69].

После перорального введения мышам наночастицы ПЛ через 7 сут были обнаружены в печени (40,04%), в почках (25,97%), в головном мозгу (12,86%), наименьшая концентрация была найдена в селезенке и легких [90].

Полимеры молочной кислоты входят в состав матриц для роста и доставки в ткани стволовых и дифференцированных клеток [57, 105, 115].

Наночастицы ПЛ попадают в клетки путем эндоцитоза [16] и способны проникать через гематоэнцефалический барьер [9, 33, 43, 102, 103]. Поэтому в таких структурах возможна доставка ДНК, РНК и олигонуклеотидов в клетки при трансфекции и генотерапии [20, 21].

Таким образом, на основании изложенного, можно заключить, что в научной литературе остается открытым вопрос относительно истинного времени биологического распада ПЛ-материалов [45, 114]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы точно предсказывать процессы деградации и выявить все потенциальные риски, связанные с подобными биodeградируемыми материалами. Их использование должно быть критически пересмотрено [96].

Имеются различные представления о воспалительной реакции при использовании имплантатов из ПЛ: от полного ее отрицания до отчетливо выраженной (асептической), обусловленной именно присутствием этого материала в тканях [11, 23].

Некоторые исследователи сообщали о полном отсутствии реакций на данный класс имплантатов как на инородное тело [29, 42, 52, 62, 64, 85, 111, 112], тогда как другие — об обязательном формировании гигантских клеток инородных тел [32, 44, 71, 76, 77, 81, 89, 91, 98, 99] и об резорбции имплантата из ПЛ только в результате поглощения его фрагментов клетками макрофагального ряда [69, 71, 91, 101].

Имеются даже противоречивые данные о воздействии продуктов его распада на ткани: об отсутствии изменений кислотности [30, 60] и о наличии кислых продуктов деградации [92].

Тем не менее, этот класс синтетических полимеров остается очень перспективным, что отражается в широком его применении для адресной доставки в ткани различных препаратов и клеток, он входит в состав большинства матриц для клеточного культивирования и тканевой инженерии. Все это еще более значимо в свете последних данных о возможности управления процессами деградации этих полимеров путем добавления в их

состав различных веществ и направленных изменений их структуры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулаков А.А., Григорьян А.С., Кротова Л.И. и др. Процессы регенерации в костных дефектах при имплантации в них композиционного материала различной плотности на основе полилактида, наполненного гидроксипатитом. *Стоматология*, 2009, т. 88, № 1, с. 17–23.
2. Майбородин И.В., Кузнецова И.В., Береговой Е.А. и др. Тканевые реакции при деградации имплантатов из полилактида в организме. *Морфология*, 2013, т. 143, вып. 3, с. 59–65.
3. Марквичева Е.А., Антонов Е.Н., Попова А.В. и др. Биodeградируемые полимерные микрочастицы с экстрактами лекарственных растений: получение с помощью сверхкритического диоксида углерода и применение для репарации тканей. *Биомед. химия*, 2009, т. 55, № 4, с. 479–488.
4. Alst van M., Eenink M.J., Kruff M.A. and Tuil van R. ABC's of bioabsorption: application of lactide based polymers in fully resorbable cardiovascular stents. *EuroIntervention*, 2009, v. 5, Suppl F, p. F23–F27.
5. Ashammakhi N., Papp A., Sayed R. et al. Histological evaluation of poly(L-lactide/epsilon-caprolactone) membrane implanted subcutaneously in rats. *Ann. Chir. Gynaecol.*, 1999, v. 88, № 4, p. 313–317.
6. Bähr W., Stricker A., Gutwald R. and Wellens E. Biodegradable osteosynthesis material for stabilization of midface fractures: experimental investigation in sheep. *J. Craniomaxillofac. Surg.*, 1999, v. 27, № 1, p. 51–57.
7. Barber F.A., Dockery W.D. and Hrnack S.A. Long-term degradation of a poly-lactide co-glycolide/β-tricalcium phosphate biocomposite interference screw. *Arthroscopy*, 2011, v. 27, № 5, p. 637–643.
8. Beumer G.J., Blitterswijk van C.A. and Ponc M. Biocompatibility of a biodegradable matrix used as a skin substitute: an in vivo evaluation. *J. Biomed. Mater. Res.*, 1994, v. 28, № 5, p. 545–552.
9. Bommana M.M., Kirthivasan B. and Squillante E. In vivo brain microdialysis to evaluate FITC-dextran encapsulated immunopegylated nanoparticles. *Drug Deliv*, 2012, v. 19, № 6, p. 298–306.
10. Bos R.R., Rozema F.R., Boering G. et al. Degradation of and tissue reaction to biodegradable poly(L-lactide) for use as internal fixation of fractures: a study in rats. *Biomaterials*, 1991, v. 12, № 1, p. 32–36.
11. Bünger C.M., Grabow N., Sternberg K. et al. Iliac anastomotic stenting with a biodegradable poly-L-lactide stent: a preliminary study after 1 and 6 weeks. *J. Endovasc. Ther.*, 2006, v. 13, № 4, p. 539–548.
12. Carlyle W.C., McClain J.B., Tzafiriri A.R. et al. Enhanced drug delivery capabilities from stents coated with absorbable polymer and crystalline drug. *J. Control Release*, 2012, v. 162, № 3, p. 561–567.
13. Chaney E.J., Tang L., Tong R. et al. Lymphatic biodistribution of polylactide nanoparticles. *Mol. Imaging*, 2010, v. 9, № 3, p. 153–162.
14. Chen F., Huang P., Zhu Y.J. et al. Multifunctional Eu3+/Gd3+ dual-doped calcium phosphate vesicle-like nanospheres for sustained drug release and imaging. *Biomaterials*, 2012, v. 33, № 27, p. 6447–6455.

15. Chorny M., Mishaly D., Leibowitz A. et al. Site-specific delivery of dexamethasone from biodegradable implants reduces formation of pericardial adhesions in rabbits. *J. Biomed. Mater. Res. A*, 2006, v. 78, № 2, p. 276–282.
16. Contreras J., Xie J., Chen Y.J. et al. Intracellular uptake and trafficking of difluoroboron dibenzoylmethane-poly(lactide) nanoparticles in HeLa cells. *ACS Nano*, 2010, v. 4, № 5, p. 2735–2747.
17. Day R.M., Boccaccini A.R., Maquet V. et al. In vivo characterization of a novel bioresorbable poly(lactide-co-glycolide) tubular foam scaffold for tissue engineering applications. *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, 2004, v. 15, № 6, p. 729–734.
18. Destache C.J., Belgum T., Goede M. et al. Antiretroviral release from poly(DL-lactide-co-glycolide) nanoparticles in mice. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2010, v. 65, № 10, p. 2183–2187.
19. Ding Y., Song Y. and Wang J. Effect of absorbable poly-DL-lactide rods on experimental fracture healing. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi*, 2003, v. 20, № 4, p. 708–712.
20. Dong M., Mürdter T.E., Philippi C. et al. Pulmonary delivery and tissue distribution of aerosolized antisense 2'-O-Methyl RNA containing nanoplexes in the isolated perfused and ventilated rat lung. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2012, v. 81, № 3, p. 478–485.
21. Dong M., Philippi C., Loretz B. et al. Tissue slice model of human lung cancer to investigate telomerase inhibition by nanoparticle delivery of antisense 2'-O-methyl-RNA. *Int. J. Pharm.*, 2011, v. 419, № 1–2, p. 33–42.
22. Donnelly R.F., Morrow D.I., Fay F. et al. Microneedle-mediated intradermal nanoparticle delivery: Potential for enhanced local administration of hydrophobic pre-formed photosensitisers. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2010, v. 22, № 17, p. 222–231.
23. Eitenmüller J., David A., Pommer A. and Muhr G. Surgical treatment of ankle joint fractures with biodegradable screws and plates of poly-L-lactide. *Chirurg*, 1996, v. 67, № 4, p. 413–418.
24. Eitenmüller J., Gerlach K.L., Schmickal T. and Muhr G. Semirigid plate osteosyntheses using absorbable polymers as temporary implants. II. Animal experiment studies. *Chirurg*, 1987, v. 58, № 12, p. 831–839.
25. Farid W.O., McCallum D., Tait R.J. et al. Minor pathological changes are induced by naltrexone-poly(DL-lactide) implants in pregnant rats. *J. Biomed. Mater. Res. A*, 2009, v. 91, № 4, p. 964–974.
26. Fennis J.P., Stoelinga P.J., Merckx M.A. and Jansen J.A. Reconstruction of the mandible with a poly(D,L-lactide) scaffold, autogenous corticocancellous bone graft, and autogenous platelet-rich plasma: an animal experiment. *Tissue Eng.*, 2005, v. 11, № 7–8, p. 1045–1053.
27. Giovino C., Ayensu I., Tetteh J. and Boateng J.S. Development and characterisation of chitosan films impregnated with insulin loaded PEG-b-PLA nanoparticles (NPs): a potential approach for buccal delivery of macromolecules. *Int. J. Pharm.*, 2012, v. 428, № 1–2, p. 143–151.
28. Gogolewski S., Jovanovic M., Perren S.M. et al. Tissue response and in vivo degradation of selected polyhydroxyacids: polylactides (PLA), poly(3-hydroxybutyrate) (PHB), and poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) (PHB/VA). *J. Biomed. Mater. Res.*, 1993, v. 27, № 9, p. 1135–1148.
29. Hasegawa Y., Sakano S., Iwase T. and Warashina H. The long-term behavior of poly-L-lactide screws in a minipig fracture model: preliminary report. *J. Biomed. Mater. Res.*, 2002, v. 63, № 6, p. 679–685.
30. Heidemann W., Jeschkeit S., Ruffieux K. et al. Degradation of poly(D,L)lactide implants with or without addition of calciumphosphates in vivo. *Biomaterials*, 2001, v. 22, № 17, p. 2371–2381.
31. Hietala E.M., Salminen U.S., Ståhls A. et al. Biodegradation of the copolymeric polylactide stent. Long-term follow-up in a rabbit aorta model. *J. Vasc. Res.*, 2001, v. 38, № 4, p. 361–369.
32. Holder W.D. Jr, Gruber H.E., Moore A.L. et al. Cellular ingrowth and thickness changes in poly-L-lactide and polyglycolide matrices implanted subcutaneously in the rat. *J. Biomed. Mater. Res.*, 1998, v. 41, № 3, p. 412–421.
33. Hu K., Shi Y., Jiang W. et al. Lactoferrin conjugated PEG-PLGA nanoparticles for brain delivery: preparation, characterization and efficacy in Parkinson's disease. *Int. J. Pharm.*, 2011, v. 415, № 1–2, p. 273–283.
34. Hulse G.K., Low V.H., Stalenberg V. et al. Biodegradability of naltrexone-poly(DL) lactide implants in vivo assessed under ultrasound in humans. *Addict Biol.*, 2008, v. 13, № 3–4, p. 364–372.
35. Hulse G.K., Stalenberg V., McCallum D. et al. Histological changes over time around the site of sustained release naltrexone-poly(DL-lactide) implants in humans. *J. Control Release*, 2005, v. 108, № 1, p. 43–55.
36. Iwasaki Y., Sawada S., Ishihara K. et al. Reduction of surface-induced inflammatory reaction on PLGA/MPC polymer blend. *Biomaterials*, 2002, v. 23, № 18, p. 3897–3903.
37. Jabbarzadeh E., Deng M., Lv Q. et al. VEGF-incorporated biomimetic poly(lactide-co-glycolide) sintered microsphere scaffolds for bone tissue engineering. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.*, 2012, v. 100, № 8, p. 2187–2196.
38. Jansen K., Meek M.F., Werff van der J.F. et al. Long-term regeneration of the rat sciatic nerve through a biodegradable poly(DL-lactide-epsilon-caprolactone) nerve guide: tissue reactions with focus on collagen III/IV reformation. *J. Biomed. Mater. Res. A*, 2004, v. 69, № 2, p. 334–341.
39. Jewell C.M., López S.C. and Irvine D.J. In situ engineering of the lymph node microenvironment via intranodal injection of adjuvant-releasing polymer particles. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, v. 108, № 38, p. 15745–15750.
40. Jong de W.H., Eelco Bergsma J., Robinson J.E. and Bos R.R. Tissue response to partially in vitro predegraded poly-L-lactide implants. *Biomaterials*, 2005, v. 26, № 14, p. 1781–1791.
41. Kang F. and Singh J. Preparation, in vitro release, in vivo absorption and biocompatibility studies of insulin-loaded microspheres in rabbits. *AAPS PharmSciTech*, 2005, v. 6, № 3, p. E487–E494.
42. Kilicoglu O., Demirhan M., Akman S. et al. Failure strength of bioabsorbable interference screws: effects of in vivo degradation for 12 weeks. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.*, 2003, v. 11, № 4, p. 228–234.
43. Kirthivasan B., Singh D., Bommana M.M. et al. Active brain targeting of a fluorescent P-gp substrate using polymeric magnetic nanocarrier system. *Nanotechnology*, 2012, v. 23, № 25, p. 255102.
44. Kontio R., Ruuttila P., Lindroos L. et al. Biodegradable polydioxanone and poly(l/d)lactide implants: an experimental study on peri-implant tissue response. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 2005, v. 34, № 7, p. 766–776.
45. Laitinen O., Pihlajamäki H., Sukura A. and Böstman O. Transmission electron microscopic visualization of the degradation and phagocytosis of a poly-L-lactide screw in cancellous bone: a long-term experimental study. *J. Biomed. Mater. Res.*, 2002, v. 61, № 1, p. 33–39.

46. Landes C.A., Kriener S., Menzer M. and Kovács A.F. Resorbable plate osteosynthesis of dislocated or pathological mandibular fractures: a prospective clinical trial of two amorphous L-/DL-lactide copolymer 2-mm miniplate systems. *Plast. Reconstr. Surg.*, 2003, v. 111, № 2, p. 601–610.
47. Leiggener C.S., Curtis R., Müller A.A. et al. Influence of copolymer composition of polylactide implants on cranial bone regeneration. *Biomaterials*, 2006, v. 27, № 2, p. 202–207.
48. Levy Y., Paz A., Yosef R.B. et al. Biodegradable inflatable balloon for reducing radiation adverse effects in prostate cancer. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.*, 2009, v. 91, № 2, p. 855–867.
49. Lewandowski K.U., Bondre S.P., Wise D.L. and Trantolo D.J. Healing of osteochondral osteotomies after fixation with a hydroxyapatite-buffered polylactide. A histomorphometric and radiographic study in rabbits. *Biomed. Mater. Eng.*, 2002, v. 12, № 3, p. 259–270.
50. Liang C.Z., Li H., Tao Y.Q. et al. Dual delivery for stem cell differentiation using dexamethasone and bFGF in/on polymeric microspheres as a cell carrier for nucleus pulposus regeneration. *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, 2012, v. 23, № 4, p. 1097–1107.
51. Liang C., Yang Y., Ling Y. et al. Improved therapeutic effect of folate-decorated PLGA-PEG nanoparticles for endometrial carcinoma. *Bioorg. Med. Chem.*, 2011, v. 19, № 13, p. 4057–4066.
52. Lieger O., Schaller B., Zix J. et al. Repair of orbital floor fractures using bioresorbable poly-L/DL-lactide plates. *Arch. Facial Plast. Surg.*, 2010, v. 12, № 6, p. 399–404.
53. Liu D., Liu S., Jing X. et al. Necrosis of cervical carcinoma by dichloroacetate released from electrospun polylactide mats. *Biomaterials*, 2012, v. 33, № 17, p. 4362–4369.
54. Liu J., Wong H.L., Moselhy J. et al. Targeting colloidal particulates to thoracic lymph nodes. *Lung Cancer*, 2006, v. 51, № 3, p. 377–386.
55. Liu Q., Shen Y., Chen J. et al. Nose-to-brain transport pathways of wheat germ agglutinin conjugated PEG-PLA nanoparticles. *Pharm. Res.*, 2012, v. 29, № 2, p. 546–558.
56. Loebbeck A.B., Halberstadt C.R., Holder W.D. Jr et al. The development of an embedding technique for polylactide sponges. *J. Biomed. Mater. Res.*, 1999, v. 48, № 4, p. 504–510.
57. Ma J., He X. and Jabbari E. Osteogenic differentiation of marrow stromal cells on random and aligned electrospun poly(L-lactide) nanofibers. *Ann. Biomed. Eng.*, 2011, v. 39, № 1, p. 14–25.
58. Ma X., Wang H., Jin S et al. Construction of paclitaxel-loaded poly (2-hydroxyethyl methacrylate)-g-poly(lactide)-1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine copolymer nanoparticle delivery system and evaluation of its anticancer activity. *Int. J. Nanomedicine*, 2012, v. 7, p. 1313–1328.
59. Mainil-Varlet P., Rahn B. and Gogolewski S. Long-term in vivo degradation and bone reaction to various polylactides. 1. One-year results. *Biomaterials*, 1997, v. 18, № 3, p. 257–266.
60. Martin C., Winet H. and Bao J.Y. Acidity near eroding polylactide-polyglycolide in vitro and in vivo in rabbit tibial bone chambers. *Biomaterials*, 1996, v. 17, № 24, p. 2373–2380.
61. Mata E., Igartua M., Patarroyo M.E. et al. Enhancing immunogenicity to PLGA microparticulate systems by incorporation of alginate and RGD-modified alginate. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2011, v. 44, № 1–2, p. 32–40.
62. Matsusue Y., Hanafusa S., Yamamuro T. et al. Tissue reaction of bioabsorbable ultra high strength poly (L-lactide) rod. A long-term study in rabbits. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 1995, № 317, p. 246–253.
63. Matsusue Y., Nakamura T., Iida H. and Shimizu K. A long-term clinical study on drawn poly-L-lactide implants in orthopaedic surgery. *J. Long Term. Eff. Med. Implants*, 1997, v. 7, № 2, p. 119–137.
64. Matsusue Y., Yamamuro T., Oka M. et al. In vitro and in vivo studies on bioabsorbable ultra-high-strength poly(L-lactide) rods. *J. Biomed. Mater. Res.*, 1992, v. 26, № 12, p. 1553–1567.
65. Miller R.A., Brady J.M. and Cutright D.E. Degradation rates of oral resorbable implants (polylactates and polyglycolates): rate modification with changes in PLA/PGA copolymer ratios. *J. Biomed. Mater. Res.*, 1977, v. 11, № 5, p. 711–719.
66. Mittal G., Carswell H., Brett R. et al. Development and evaluation of polymer nanoparticles for oral delivery of estradiol to rat brain in a model of Alzheimer's pathology. *J. Control Release*, 2011, v. 150, № 2, p. 220–228.
67. Mondon K., Zeisser-Labouëbe M., Gurny R. and Möller M. Novel cyclosporin A formulations using MPEG-hexyl-substituted polylactide micelles: a suitability study. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2011, v. 77, № 1, p. 56–65.
68. Mueller A.A., Rahn B.A., Gogolewski S. and Leiggener C.S. Early dural reaction to polylactide in cranial defects in rabbits. *Pediatr. Neurosurg.*, 2005, v. 41, № 6, p. 285–291.
69. Niu C., Wang Z., Zuo G. et al. Poly(Lactide-co-glycolide) ultrasonographic microbubbles carrying Sudan black for preoperative and intraoperative localization of lymph nodes. *Clin. Breast Cancer*, 2012, v. 12, № 3, p. 199–206.
70. Nordström P., Pihlajamäki H., Toivonen T. et al. Tissue response to polyglycolide and polylevulactide pins in osteotomized cancellous bone. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 2001, v. 382, p. 247–257.
71. Päiväranta U., Böstman O., Majola A. et al. Intraosseous cellular response to biodegradable fracture fixation screws made of polyglycolide or polylactide. *Arch. Orthop. Trauma. Surg.*, 1993, v. 112, № 2, p. 71–74.
72. Patil Y.B., Toti U.S., Khair A. et al. Single-step surface functionalization of polymeric nanoparticles for targeted drug delivery. *Biomaterials*, 2009, v. 30, № 5, p. 859–866.
73. Peltoniemi H.H., Hallikainen D., Toivonen T. et al. SR-PLLA and SR-PGA miniscrews: biodegradation and tissue reactions in the calvarium and dura mater. *J. Craniomaxillofac. Surg.*, 1999, v. 27, № 1, p. 42–50.
74. Pihlajamäki H., Böstman O., Manninen M. et al. Tissue-implant interface at an absorbable fracture fixation plug made of polylactide in cancellous bone of distal rabbit femur. *Arch. Orthop. Trauma Surg.*, 1994, v. 113, № 2, p. 101–105.
75. Pihlajamäki H., Böstman O., Tynnen O. and Laitinen O. Long-term tissue response to bioabsorbable poly-L-lactide and metallic screws: an experimental study. *Bone*, 2006, v. 39, № 4, p. 932–937.
76. Pistner H., Gutwald R., Ordnung R. et al. Poly(L-lactide): a long-term degradation study in vivo. I. Biological results. *Biomaterials*, 1993, v. 14, № 9, p. 671–677.
77. Pistner H., Stallforth H., Gutwald R. et al. Poly(L-lactide): a long-term degradation study in vivo. Part II: Physico-mechanical behaviour of implants. *Biomaterials*, 1994, v. 15, № 6, p. 439–450.
78. Pitarresi G., Fiorica C., Palumbo F.S. et al. Polyaspartamide-polylactide electrospun scaffolds for potential topical release

- of Ibuprofen. *J. Biomed. Mater. Res. A*, 2012, v. 100, № 6, p. 1565–1572.
79. Prokop A., Höfl A., Hellmich M. et al. Degradation of poly-L/DL-lactide versus TCP composite pins: a three-year animal study. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.*, 2005, v. 75, № 2, p. 304–310.
80. Prokop A., Jubel A., Helling H.J. et al. Soft tissue reactions of different biodegradable polylactide implants. *Biomaterials*, 2004, v. 25, № 2, p. 259–267.
81. Raghoobar G.M., Liem R.S., Bos R.R. et al. Resorbable screws for fixation of autologous bone grafts. *Clin. Oral Implants Res.*, 2006, v. 17, № 3, p. 288–293.
82. Rasse M., Moser D., Zahl C. et al. Resorbable poly(D,L)lactide plates and screws for osteosynthesis of condylar neck fractures in sheep. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 2007, v. 45, № 1, p. 35–40.
83. Rozema F.R., Levendag P.C., Bos R.R. et al. Influence of resorbable poly(L-lactide) bone plates and screws on the dose distributions of radiotherapy beams. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 1990, v. 19, № 6, p. 374–376.
84. Saatchi K. and Häfeli U.O. Radiolabeling of biodegradable polymeric microspheres with $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3^+$ and in vivo biodistribution evaluation using MicroSPECT/CT imaging. *Bioconjug. Chem.*, 2009, v. 20, № 6, p. 1209–1217.
85. Saikku-Bäckström A., Tulamo R.M., Riihå J.E. et al. Intramedullary fixation of femoral cortical osteotomies with interlocked biodegradable self-reinforced poly-96L/4D-lactide (SR-PLA96) nails. *Biomaterials*, 2004, v. 25, № 13, p. 2669–2677.
86. Saini V., Verma S.K., Sahoo M.K. et al. Sufficiency of a single administration of filarial antigens adsorbed on polymeric lamellar substrate particles of poly (L-lactide) for immunization. *Int. J. Pharm.*, 2011, v. 420, № 1, p. 101–110.
87. Sakai T., Ishihara T., Higaki M. et al. Therapeutic effect of stealth-type polymeric nanoparticles with encapsulated beta-methasone phosphate on experimental autoimmune uveoretinitis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2011, v. 52, № 3, p. 1516–1521.
88. Sanders W.G., Högberg P.C., Grainger D.W. et al. A biodegradable perivascular wrap for controlled, local and directed drug delivery. *J. Control Release*, 2012, v. 161, № 1, p. 81–89.
89. Schmidmaier G., Baehr K., Mohr S. et al. Biodegradable polylactide membranes for bone defect coverage: biocompatibility testing, radiological and histological evaluation in a sheep model. *Clin. Oral Implants Res.*, 2006, v. 17, № 4, p. 439–444.
90. Semete B., Booyens L., Lemmer Y. et al. In vivo evaluation of the biodistribution and safety of PLGA nanoparticles as drug delivery systems. *Nanomedicine*, 2010, v. 6, № 5, p. 662–671.
91. Sena P., Manfredini G., Barbieri C. et al. Application of poly-L-lactide screws in flat foot surgery: histological and radiological aspects of bio-absorption of degradable devices. *Histol. Histopathol.*, 2012, v. 27, № 4, p. 485–496.
92. Shi X., Wang Y., Ren L. et al. Novel mesoporous silica-based antibiotic releasing scaffold for bone repair. *Acta Biomater.*, 2009, v. 5, № 5, p. 1697–1707.
93. Shin S.B., Cho H.Y., Kim D.D. et al. Preparation and evaluation of tacrolimus-loaded nanoparticles for lymphatic delivery. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2010, v. 74, № 2, p. 164–171.
94. Sinha R.S. Polylactide-based bionanocomposites: a promising class of hybrid materials. *Acc. Chem. Res.*, 2012, v. 45, № 10, p. 1710–1720.
95. Son J.S., Kim S.G. and Oh J.S. Hydroxyapatite/polylactide biphasic combination scaffold loaded with dexamethasone for bone regeneration. *J. Biomed. Mater. Res. A*, 2011, v. 99, № 4, p. 638–647.
96. Stockheim M., Most-Ehrlein S., Rothschenk H.J. and Wirbel R. Cartilage damage caused by a dislocated resorbable interference screw of poly(L-lactide) 46 months after anterior cruciate ligament reconstruction. *Z. Orthop. Unfall*, 2010, v. 148, № 1, p. 44–48.
97. Suuronen R., Pohjonen T., Hietanen J. and Lindqvist C. A 5-year in vitro and in vivo study of the biodegradation of polylactide plates. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 1998, v. 56, № 5, p. 604–615.
98. Taira M., Araki Y., Nakao H. et al. Cellular reactions to polylactide-based sponge and collagen gel in subcutaneous tissue. *J. Oral Rehabil.*, 2003, v. 30, № 1, p. 106–169.
99. Taş C., Kozluca A., Onur M.A. et al. In vivo degradation and release kinetics of chloramphenicol-loaded poly(D,L)-lactide sponges. *Tissue Eng.*, 1998, v. 4, № 4, p. 353–363.
100. Thomas K.A., Toth J.M., Crawford N.R. et al. Bioresorbable polylactide interbody implants in an ovine anterior cervical discectomy and fusion model: three-year results. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2008, v. 33, № 7, p. 734–742.
101. Tiainen J., Soini Y., Törmälä P. et al. Self-reinforced polylactide/polyglycolide 80/20 screws take more than 1(1/2) years to resorb in rabbit cranial bone. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.*, 2004, v. 70, № 1, p. 49–55.
102. Tosi G., Bondioli L., Ruozzi B. et al. NIR-labeled nanoparticles engineered for brain targeting: in vivo optical imaging application and fluorescent microscopy evidences. *J. Neural Transm.*, 2011, v. 118, № 1, p. 145–153.
103. Tosi G., Fano R.A., Bondioli L. et al. Investigation on mechanisms of glycopeptide nanoparticles for drug delivery across the blood-brain barrier. *Nanomedicine (Lond)*, 2011, v. 6, № 3, p. 423–436.
104. Tsiolis P., Giamarellos-Bourboulis E.J., Mavrogenis A.F. et al. Experimental osteomyelitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* treated with a polylactide carrier releasing linezolid. *Surg. Infect. (Larchmt)*, 2011, v. 12, № 2, p. 131–135.
105. Ueng S.W., Yuan L.J., Lin S.S. et al. In vitro and in vivo analysis of a biodegradable poly(lactide-co-glycolide) copolymer capsule and collagen composite system for antibiotics and bone cells delivery. *J. Trauma*, 2011, v. 70, № 6, p. 1503–1509.
106. Veronesi M.C., Aldouby Y., Domb A.J. and Kubek M.J. Thyrotropin-releasing hormone d,l polylactide nanoparticles (TRH-NPs) protect against glutamate toxicity in vitro and kindling development in vivo. *Brain Res.*, 2009, v. 1303, p. 151–160.
107. Veth R.P., Jansen H.W., Leenslag J.W. et al. Experimental meniscal lesions reconstructed with a carbon fiber-polyurethane-poly(L-lactide) graft. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 1986, v. 202, p. 286–293.
108. Voges J., Lehrke R., Kim D.G. et al. Tissue reactions after long-term intracerebral implantation of three different types of biodegradable polylactide rods in the rat. *J. Exp. Ther. Oncol.*, 2002, v. 2, № 2, p. 70–76.
109. Wack A., Baudner B.C., Hilbert A.K. et al. Combination adjuvants for the induction of potent, long-lasting antibody and T-cell responses to influenza vaccine in mice. *Vaccine*, 2008, v. 26, № 4, p. 552–561.

110. Walton M. and Cotton N.J. Long-term in vivo degradation of poly-L-lactide (PLLA) in bone. *J. Biomater. Appl.*, 2007, v. 21, № 4, p. 395–411.
111. Wei S., Zheng Q., Liu L. et al. The study of biocompatibility of super high molecular weight poly D, L-lactic acid implant. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*, 2000, v. 37, № 4, p. 269–271.
112. Wei S., Zheng Q., Zhao Z. et al. Tissue reaction and degradation of super-high molecular weight poly D, L-lactic acid miniplates and screws: an animal experiment. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*, 1999, v. 17, № 1, p. 66–68.
113. Wen Y., Gallego M.R., Nielsen L.F. et al. Biodegradable nanocomposite microparticles as drug delivering injectable cell scaffolds. *J. Control. Release*, 2011, v. 156, № 1, p. 11–20.
114. Willcox N. and Roberts S. Delayed biodegradation of a meniscal screw. *Arthroscopy*, 2004, v. 20, Suppl. 2, p. 20–22.
115. Xu Z.X., Chen J.T., Li T. et al. Effects of bioactive modification of poly-D,L-lactide acid scaffolds on the biological behaviors of the seed cells. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2011, v. 31, № 2, p. 289–294.
116. Yang Y., De Laporte L., Zelivyanskaya M.L. et al. Multiple channel bridges for spinal cord injury: cellular characterization of host response. *Tissue Eng. Part A*, 2009, v. 15, № 11, p. 3283–3295.
117. Yoon S.J., Kim S.H., Ha H.J. et al. Reduction of inflammatory reaction of poly(D,L-lactic-co-glycolic Acid) using demineralized bone particles. *Tissue Eng. Part A*, 2008, v. 14, № 4, p. 539–547.
118. Zou B., Chen X., Zhi W. et al. Promoted healing of femoral defects with in situ grown fibrous composites of hydroxyapatite and poly(DL-lactide). *J. Biomed. Mater. Res. A*, 2012, v. 100, № 6, p. 1407–1418.
119. Zou G.K., Song Y.L., Zhou W. et al. Effects of local delivery of bFGF from PLGA microspheres on osseointegration around

implants in diabetic rats. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.*, 2012, v. 114, № 3, p. 284–289.

Поступила в редакцию 25.08.2013

Получена после доработки 20.03.2014

TISSUE REACTIONS TO THE USE OF IMPLANTS MANUFACTURED FROM LACTIC ACID POLYMERS

I.V.Maiborodin, I.V.Kuznetsova, A.I.Shevela, M.I.Barannik, A.A.Manayev and V.I.Maiborodina

Recent literature on the morphological results of the application of polymers produced from lactic acid (polylactides — PLA), contains a plethora of experimental and clinical data on the efficiency and safety of their use for the medico-biological purposes. However, the question on the actual rate of biological disintegration of PLA materials remains unanswered. There are conflicting views on the inflammatory reaction ranging from a complete negation of an inflammatory response to PLA implantation up to the reports describing the expressed aseptic inflammatory reactions caused by presence of this material in tissues. Some researchers report the total absence of the foreign-body reactions to this class of implants, while some others indicate the obligatory formation of the foreign-body giant cells. Further research is necessary to precisely predict degradation processes of and to detect all the potential risks associated with the use of PLA-based materials.

Key words: *reconstructive medicine, implantation, polylactide, degradation, granulomatous inflammation*

The Center of New Medical Technologies, RAMS Siberian Branch Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Novosibirsk