

УДК 577.11: 616.71-089.85

РЕЗОРБИРУЕМЫЕ ЭНДОПРОТЕЗЫ ДЛЯ ЭНДОБИЛИАРНОГО СТЕНТИРОВАНИЯ

Маркелова Н. М.

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России», Красноярск, Россия (660022, Россия, Красноярский край, г. Красноярск, улица Партизана Железняка, дом 1), e-mail: markelova_nadya@mail.ru

Институт биофизики СО РАН, Сибирский федеральный университет

В статье представлены данные эффективности применения экспериментальных моделей стентов, изготовленных из полигидроксиалканоатов, для эндобилиарного протезирования. Созданная в Институте биофизики Сибирского отделения Российской Академии наук (г. Красноярск) экспериментальная база в области биотехнологии полигидроксиалканоата, положительные результаты токсикологических и медико-биологических исследований позволили развернуть исследования применимости этих полимеров для конструирования биосовместимых сосудистых эндопротезов. С использованием полигидроксиалканоаты (ПГА) разработаны и исследованы металлические саморасширяющиеся стенты, модифицированные полимерным покрытием, в том числе нагруженные цитостатическим препаратом. В экспериментах на животных показана высокая эффективность покрытия из ПГА для уменьшения реакции сосудистой стенки и предупреждения осложнений, имеющих место при использовании металлических стентов. Зарегистрированная марка материала и полимерных изделий – Биопластотан.

Ключевые слова: полигидроксиалканоаты, эндобилиарное протезирование.

RESORBABLE ENDOPROSTHESIS FOR ENDOBILIARY STENTING

Markelova N. M.

GBOU VPO "Krasnoyarsk State Medical University. prof. VF Vojno-Yasenetsky Russian Ministry of Health ", Krasnoyarsk, Russia (660022, Russia, Krasnoyarsk, Krasnoyarsk, street Partizan Zheleznyaka House 1)e-mail: markelova_nadya@mail.ru

Institute of Biophysics Siberian Federal University

The paper presents the effectiveness of experimental models of stents made of polyhydroxyalkanoates for endobiliary prosthetics. Created at the Institute of Biophysics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Krasnoyarsk) experimental base in biotechnology polyhydroxyalkanoate, the positive results of toxicological and biomedical research empowered the applicability of these polymers to construct biocompatible vascular stents. With the use of polyhydroxyalkanoates (PHAs) are developed and investigated self-expanding metal stents, modified polymer coating, including laden with cytotoxic drugs. In animal experiments, high efficiency coating of PGA to reduce reaction vessel wall and prevent complications that occur during the use of metal stents. Registered trademark of the material and plastic products – Bioplastotan.

Key words: polyhydroxyalkanoates endobiliary prosthesis.

Введение. Несмотря на впечатляющие результаты реконструктивной билиарной хирургии, сохраняется множество ограничивающих моментов, не позволяющих в полной мере решить проблему лечения больных с механической желтухой (МЖ). При онкологической природе МЖ число пациентов, которым можно провести радикальную операцию, не превышает 25–30 %. У 38–46 % больных опухолевый блок желчеотделения локализуется в области ворот печени и захватывает близлежащие органы и крупные сосуды, что резко усложняет или делает невозможным радикальное вмешательство. В такой ситуации выходом из положения становятся малоинвазивные эндобилиарные вмешательства, основным из которых является эндопротезирование желчевыводящих путей [8,9,10]. Успех оперативного вмешательства во многом зависит от свойств эндопротеза,

который должен обеспечить адекватный пассаж желчи. В клинической практике в настоящее время применяют эндобилиарные стенты, изготовленные из синтетических полимеров (силикон, тефлон, полиуретан, полиэтилен и перкуфлекс) [9], при использовании которых могут возникать негативные последствия (быстрая обтурация и миграция стентов, повышенная травматичность чреспеченочного вмешательства). Более широко применяемые расширяющиеся металлические стенты также выявили ряд ограничений (прорастание сетчатых стентов опухолевыми тканями, сопровождающиеся развитием рецидива МЖ [1, 2], невозможность хирургического удаления стента после прорастания и закупорки [1, 3], явления некроза слизистой желчных протоков). В последние годы, в связи с успехами в области синтеза полимеров, поиски оптимального материала для конструирования эндобилиарных протезов активизировались. Однако на сегодняшний день не существует идеального материала для изготовления стентов и протезов, соответствующего современным требованиям билиарной хирургии [7, 10].

Активно изучаемые в настоящее время линейные полиэфиры полигидроксиалканоаты (ПГА) – биосовместимые и биodeградируемые полимеры микробного происхождения перспективны для широкого применения в медицине. На полигидроксиалканоаты, вызывающие минимальные иммунные реакции при имплантации, возлагают большие надежды в восстановительной хирургии, в том числе для протезирования трупных структур [4,5].

Созданная в Институте биофизики Сибирского отделения Российской Академии наук (г. Красноярск) экспериментальная база в области биотехнологии полигидроксиалканоата, положительные результаты токсикологических и медико-биологических исследований [1,7] позволили развернуть исследования применимости этих полимеров для конструирования биосовместимых сосудистых эндопротезов. С использованием ПГА разработаны и исследованы металлические саморасширяющиеся стенты, модифицированные полимерным покрытием, в том числе нагруженные цитостатическим препаратом. В экспериментах на животных показана высокая эффективность покрытия из ПГА для уменьшения реакции сосудистой стенки и предупреждения осложнений, имеющих место при использовании металлических стентов [2,3, 9]. Зарегистрированная марка материала и полимерных изделий – Биопластотан [8].

Цель исследования. Изучение эффективности применения экспериментальных моделей стентов, изготовленных из ПГА, для эндобилиарного протезирования.

Целью работы явилось изучение биологических свойств экспериментальных моделей стентов, изготовленных из ПГА, для эндобилиарного протезирования, а также исследование

биологических свойств полимерного шовного материала для наложения билиодигестивных анастомозов.

Материалы и методы. Стенты изготовлены методом solvent-evaporation из высокоочищенных образцов полигидроксibuтирата. Растворы ПГБ в дихлорметане (6 %) наносили на поверхность металлических трубочек; после спарения растворителя процедуру нанесения полимера повторяли. Получено семейство экспериментальных моделей стентов различного диаметра. В эксперименте на 20 беспородных собаках изучены свойства эндобилиарных стентов, изготовленных из ПОА. Интраоперационно после выполнения холедохотомии стенты имплантированы в супрадуоденальную часть холедоха, фиксированы шовным материалом на основе ПОА. В раннем послеоперационном периоде с целью антибиотикопрофилактики был применен препарат Офрамекс (цефтриаксон) в дозе 1,0 г 2 раза в сутки в течение 3-х дней, а также анальгетики, спазмолитики (табл.1).

Животные были оперированы при комнатной температуре в стерильных условиях под калипсол-дроперидоловым наркозом. После выполнения верхнесрединной лапаротомии верифицирован холедох, произведена холедохотомия. Во 2 группе стент из ПГБ был имплантирован в супрадуоденальную часть холедоха, фиксирован к стенке холедоха шовным материалом из ПГБ.

Таблица 1

Распределение животных по сериям

Наименование группы	Количество животных, n	Характеристика группы
Негативный контроль – группа сравнения	N=7	Интактные животные
1 исследуемая группа – позитивный контроль	N=5	Установка эндобилиарного стента из силикона, холецистодуоденоанастомоз
2 исследуемая группа – экспериментальная	N=8	Установка эндобилиарного стента из ПОА, холецистодуоденоанастомоз
Всего	N=20	

Волокна получены формованием из расплава ПГБ на одношнековом мини-экструдере с круглой фильерой (диаметр 1 мм) фирмы Брабендер (Германия) и имели диаметр 0.15 мм; прочность 320 МПа, модуль упругости 3.5 ГПа. Далее был наложен однорядный холецистодуоденоанастомоз с помощью шовного материала из ПГБ. В 1 группе (позитивный контроль) животным был имплантирован силиконовый стент, наложен холецистодуоденоанастомоз с помощью распространенного рассасывающегося шовного

материала – Викрила. Операцию заканчивали, производя контроль на гемостаз и инородные тела, рана послойно ушивалась наглухо, была наложена асептическая повязка.

В ходе эксперимента до операции, на 7-е, 30-е, 60-е и 100-е сутки проводили общий развернутый анализ крови (анализировали содержание гемоглобина крови, цветной показатель, скорость оседания эритроцитов, форменные элементы крови) [4]. Развернутый анализ биохимических показателей крови проводили с использованием стандартных методик [4]; определяли общий белок крови, сахар, мочевины, общий билирубин; активность амилазы крови; печеночные пробы: аланинаминотрансферазу (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) – методом Райтмана – Френкеля с использованием набора ALT-, AST-1 “FL” (“Olvex Diagnosticum”, Санкт-Петербург).

Показателем состояния неспецифического звена иммунитета животных служила фагоцитарная активность лимфоцитов, определяемая с использованием НСТ-теста [], и спонтанная и стимулированная люминолзависимая хемилюминесценция лимфоцитов; регистрировали время выхода на максимум интенсивности (i-max) и площадь кривой (s-max) хемилюминесценции.

Наблюдение за животным осуществляли в течение 100 суток. После истечения вышеуказанного срока животные были выведены из эксперимента с помощью внутривенного введения тиопентала натрия.

Морфологические методы исследования тканей включали макроскопическое описание и морфометрическую характеристику препаратов тканей.

Результаты исследования и их обсуждение. Все оперированные животные удовлетворительно перенесли оперативное вмешательство и вышли из наркоза. Швы удалены на 14-е сутки, заживление послеоперационной раны per prima. С 5-х суток питание животных соответствовало обычному рациону, данных за несостоятельность анастомозов, неспецифическую воспалительную реакцию на имплантант выявлено не было.

Все животные по истечении 100 суток были живы. Содержались на стандартной диете. На протяжении всего периода наблюдения были активны, имели хороший аппетит. Ежедневно проводилось взвешивание, потери массы тела ни в одном случае не наблюдались.

Во время аутопсии оценивали наличие выпота, спаечного процесса в свободной брюшной полости и подпеченочном пространстве, внешний вид холедоха в области нахождения протеза, внешний вид холецистоэнтероанастомоза, печени и двенадцатиперстной кишки.

После вскрытия просвета холедоха обращали внимание на толщину стенки холедоха, наличие видимых воспалительных изменений, состояние слизистой оболочки холедоха,

прочность фиксации эндопротеза к стенке холедоха, наличие дефектов в конструкции протеза вследствие биодegradации полимера, величину просвета эндопротеза, присутствие участков сужения в результате отложения сладжа и конкрементов, толщину стенки эндопротеза.

У животных группы сравнения на аутопсии патологии в брюшной полости выявлено не было. У животных 1 исследуемой группы у 3-х животных отмечено незначительное количество серозного выпота в брюшной полости (до 30–40 мл), в подпеченочном пространстве имел место умеренный спаечный процесс. При исследовании холедоха в области установки стента определялась инфильтрация, расширение протока, рубцовые изменения. У 2-х животных этой группы верифицирована миграция стента в область фатерова сосочка. Внешний вид холецистодуоденоанастомоза позволил выявить, что у 2-х животных имел место анастомозит – гиперемия, инфильтрация, рубцовая деформация в области анастомоза и двенадцатиперстной кишки. Печень макроскопически имела обычный вид. У 2-х животных отмечена умеренная гепатомегалия. При вскрытии просвета холедоха у всех животных стенка его была утолщена, отмечалось разрастание соединительной ткани, инфильтрация. Силиконовый стент легко был экстрагирован из просвета. Слизистая холедоха в месте контакта со стентом имела бледно-розовый цвет, отмечались участки атрофии, просвет стента у 3-х животных был сужен на 40–50 % от исходного вследствие отложений сладжа и компонентов желчи. Стенты были хрупкими, на них имелись отложения солей и пигментов желчи. Холецистодуоденоанастомоз был обтурирован у 2-х животных этой группы. У остальных животных просвет анастомоза был достаточным, не менее 10 мм, отмечено наличие умеренного воспалительного процесса со стороны слизистой, швы, наложенные викрилом, визуализировались, были состоятельными, незначительно инфильтрированы.

После выведения животных 2 группы из эксперимента на аутопсии выпота, спаечных, рубцовых изменений в свободной брюшной полости и подпеченочном пространстве выявлено не было. Холедох в месте установки стента имел обычный вид; расширения, воспалительной реакции, рубцового процесса не визуализировалось. Все имплантированные стенты из ПОА находились там, где были изначально установлены, ни в одном случае миграции стента не отмечено. Холецистодуоденоанастомозы у всех животных были состоятельными, воспалительной реакции, данных за наличие анастомозита не было выявлено. Макроскопических изменений при осмотре печени и двенадцатиперстной кишки не обнаружено.

Просвет холедоха в месте установления стента у всех животных был сохранен, имел обычные размеры (0,4-0,5 мм), деформаций, стриктур, рубцовых и воспалительных

изменений в зоне имплантации стентов не отмечено. При извлечении стентов зафиксировано неплотное сращение со слизистой холедоха, при незначительном усилии последние были легко извлечены из просвета холедоха. Стенты сохраняли первичные физические свойства, не были подвержены процессам кальцификации, не отмечено сужения просвета стентов, диаметр их составил $3,5\pm 0,1$ мм. Дефектов вследствие биодеградации не обнаружено, имело место лишь уменьшение толщины стенки стента, в среднем она составила 0,05–0,08 мм. Участков сужения просвета стентов не зафиксировано. При макроскопическом исследовании холецистодуоденоанастомозов со стороны слизистой данных за наличие воспалительных, инфильтративных и рубцовых изменений не отмечено, все анастомозы функционировали. Просвет анастомоза в среднем составил $12,3\pm 4,3$ мм. Следов шовного материала на основе ПОА в месте наложения однорядного непрерывного шва анастомоза ни в одном случае обнаружено не было.

Результаты общеклинических и биохимических показателей крови животных представлены в таблицах 2 и 3. Анализ состава периферической крови в контрольной и исследуемых группах показал, что в основном эти показатели находились в пределах физиологических величин и были в границах физиологической нормы. Незначительное повышение количества лейкоцитов (от 10 до $12\cdot 10^9$ /л) и уровня СОЭ (до 10–15 мм/ч) отмечены на 7 сутки после оперативного вмешательства во всех группах у оперированных животных относительно контроля. У животных 1 исследуемой группы к концу периода наблюдения сохранялось умеренное повышение СОЭ (до $10,1\pm 3,3$ мм/ч). Сдвигов в лейкоцитарной формуле крови экспериментальных животных на всех сроках наблюдения также не выявили в них существенных изменений (табл. 2).

Таблица 2

Показатели развернутого анализа крови животных исследуемых групп

Исследуемые параметры	Группа сравнения – негативный контроль	1 группа – позитивный контроль	2 группа – экспериментальная
Гемоглобин	$142\pm 3,5$ г/л	$137\pm 1,9$ г/л	$149\pm 2,8$ г/л
Эритроциты	$5,12\pm 1,2\cdot 10^{12}$ /л	$4,89\pm 1,5\cdot 10^{12}$ /л	$5,68\pm 0,9\cdot 10^{12}$ /л
Цветной показатель	$1,0\pm 0,1$	$0,9\pm 0,4$	$0,8\pm 0,2$
Лейкоциты	$7,2\pm 0,9\cdot 10^9$ /л	$9,8^1\pm 1,3\cdot 10^9$ /л	$7,6\pm 1,6\cdot 10^9$ /л
СОЭ	$3,2\pm 1,6$ мм/ч	$10,1^1\pm 3,3$ мм/ч	$4,7\pm 2,1$ мм/ч
Лейкоцитарная формула			

Палочкоядерные, %	2,3±0,1	5,2±0,2	3,1±0,3
Сегментоядерные,%	68,4±3,6	64,2±4,1	67,9±3,9
Моноциты, %	2,5±0,3	1,1±0,2	3,2±0,1
Лимфоциты, %	26,8±3,2	29,9±4,3 ¹	24,8±4,8
Эозинофилы, %	2,1±0,1	1,3±0,3	2,2±0,2
Плазмоциты, %	1,1±0,1	1,4±0,1	1,2±0,1

Примечание: ¹ – различия достоверны в сравнении с контрольной группой.

Таблица 3

Показатели биохимического анализа крови животных на 100-е сутки

Исследуемые параметры	Группа сравнения – негативный контроль	1 группа – позитивный контроль	2 группа – экспериментальная
Амилаза	64,6±4,39 г×ч/л	89,9±6,7 г×ч/л	73,3±5,9 г×ч/л
Общий белок	71,9±3,2 г/л	59±4,6 г/л	67,6±4,8 г/л
Билирубин общий	8,8±1,8 ммоль/л	39,9 ¹ ±4,3 ммоль/л	9,1±2,0 ммоль/л
сахар	4,2±0,9 ммоль/л	4,9±1,9 ммоль/л	4,5±1,2 ммоль/л
мочевина	4,9±1,7 ммоль/л	7,1±2,3 ммоль/л ¹	5,6±1,8 ммоль/л
АСТ	0,88±0,4 у.е.	1,01±1,9 у.е.	0,96±0,2 у.е.
АЛТ	0,84±0,7 у.е.	2,15±3,7 у.е. ¹	0,86±0,6 у.е.

Примечание: ¹ – различия достоверны в сравнении с контрольной группой.

Анализ результатов определения мочевины, общего белка в сыворотке крови животных свидетельствует об отсутствии негативного влияния имплантированных полимерных изделий из ПГБ на показатели азотистого обмена и функцию почек животных. Достоверных различий между группой сравнения и исследуемыми группами среди показателей, характеризующих функцию поджелудочной железы (амилаза крови), также выявлено не было. У животных 1 группы с 30-х суток было зарегистрировано умеренное повышение уровня общего билирубина, которое было обусловлено нарушением оттока желчи. В этой же группе на 100-е было отмечено повышение уровня АЛТ, что свидетельствует о развитии холестаза и нарушении функции печени (табл. 3).

Регистрация показателей функции печени у животных в ходе эксперимента не выявила патологических отклонений в экспериментальной группе животных. Содержание общего билирубина (основной маркер холестаза) у опытных и контрольных животных было

в границах физиологической нормы (табл. 3). Активность печеночных ферментов (АЛТ и АСТ) в динамике эксперимента не выявила отклонений по АСТ. Зарегистрированное в течение первого периода наблюдений повышение активности АЛТ у экспериментальных животных может быть обусловлено как операционной травмой, так и токсическим действием препаратов для наркоза.

Показатели неспецифического иммунитета у животных исследуемых групп характеризуются умеренным повышением активности, о чем свидетельствует незначительное увеличение уровня фагоцитоза и стимулированной хемилюминесценции. Однако угнетения, снижения фагоцитарной активности не отмечено, что свидетельствует об отсутствии длительной антигенной нагрузки и феномена «иммунологического паралича».

При морфологическом исследовании препаратов холедоха, желчного пузыря, двенадцатиперстной кишки, печени патологических изменений выявлено не было.

У животных 1 исследуемой группы во всех препаратах присутствовали признаки воспалительной клеточной реакции, фиброза. Слизистая холедоха была атрофирована, с участками некрозов. В печени определялись признаки холестаза, разрушение балок, гепатоцитов. В зоне анастомозов также присутствовали признаки воспалительной клеточной реакции, множество лейкоцитов, макрофагов, грубая рубцовая ткань.

Морфологическое исследование участка холедоха животных 2 исследуемой группы, протезированного стентом из ПГБ, патологических изменений не выявили. Общий желчный проток выстлан слизистой оболочкой, эпителий которой высокий цилиндрический, каждая клетка похожа на соседнюю. В просвете его определяются следы желчи. Эпителий снабжен микроворсинками (рис. 1). Поверхностная цитоплазма эпителиальных клеток содержит гранулы. Эпителий образует многочисленные складки. Эпителий располагается на собственной пластинке слизистой, которая представлена рыхлой соединительной тканью, а вся слизистая лежит на слое гладкомышечной ткани, между которыми располагается соединительная ткань и эластические волокна (рис. 2,3.). За мышечной оболочкой видна субсерозная оболочка (рис. 4), представленная рыхлой соединительной тканью, в которой расположены группы жировых клеток, артерии, вены, лимфатические сосуды, нервы. Серозная оболочка холедоха представлена тонким слоем мезотелия. Данная морфологическая картина укладывается в норму, что объясняется отсутствием воспалительной клеточной реакции и пролиферации любой из тканей.

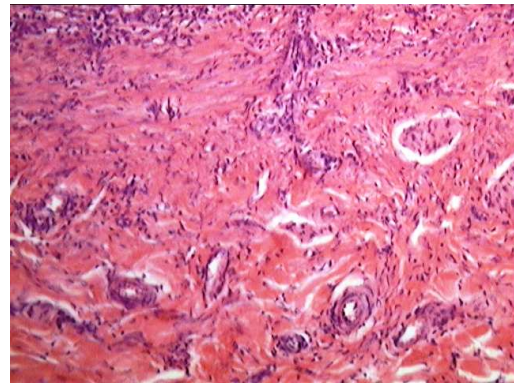


Рис. 1, 2. Слизистый и мышечный слой холедоха в месте имплантации стента у животных 2 группы

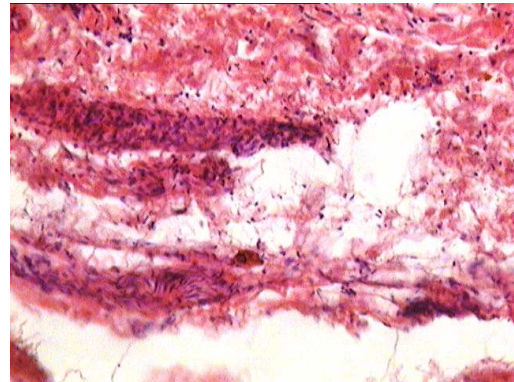
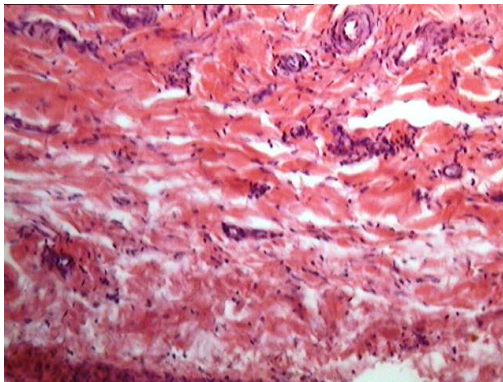


Рис. 3, 4. Субсерозный слой и серозная оболочка холедоха в месте имплантации стента у животных 2 группы

Слизистая оболочка желчного пузыря выстлана высоким цилиндрическим эпителием, последний снабжен микроворсинками. Поверхностная цитоплазма эпителиальных клеток содержит гранулы. Эпителий образует многочисленные складки, поэтому кажется, что слизистая оболочка содержит железы, однако, это объясняется сокращением стенки пузыря. Эпителий располагается на собственной пластинке слизистой, которая представлена рыхлой соединительной тканью, а вся слизистая лежит на слое гладкомышечной ткани, между которыми располагается соединительная ткань и эластические волокна. За мышечной оболочкой видна субсерозная оболочка, представленная рыхлой соединительной тканью, в которой расположены группы жировых клеток, артерии, вены, лимфатические сосуды, нервы.

Гистологическая картина состояния двенадцатиперстной кишки выявила на поверхности слизистой оболочки ворсинки в виде пальцевидных выростов собственного слоя слизистой оболочки, покрытые эпителием. Ворсинки широкие и покрыты цилиндрическим однорядным эпителием, с единичными бокаловидными клетками. Строма ворсин представлена соединительной тканью – это выступ собственного слоя слизистой оболочки и образована рыхлой и ретикулярной соединительной тканью, пучками гладкомышечных клеток и кровеносными сосудами. Под основанием ворсинок видны

либеркюновы железы – они в виде трубочек, выстланы, как и покровный эпителий, и между ворсинками открываются в просвет кишки (устья крипт). Под собственным слоем слизистой лежит мышечный слой – гладкомышечные клетки. Затем идет подслизистый слой, где среди рыхлой соединительной ткани видны бруннеровы железы (они имеются только в двенадцатиперстной кишке, как и либеркюновы железы). Они имеют уплощенные ядра и слабо базофильную цитоплазму.

В гистологическом препарате печени животных 2 группы патологических изменений не выявлено.

Морфологическое исследование участка анастомоза между двенадцатиперстной кишкой и желчным пузырем (холецистодуоденоанастомоза) выявило также положительные результаты (рис. 5, 6).

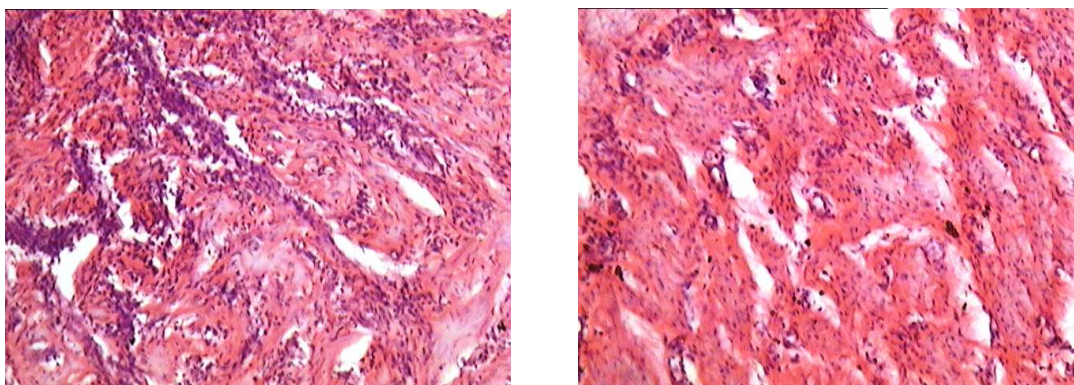


Рис. 5, 6. Грануляционная ткань и зрелая фиброзная ткань в зоне холецистодуоденоанастомоза у животных 2 группы

На уровне анастомоза ближе к подслизистому слою очагово определялась созревающая грануляционная ткань, последняя представлена сосудами капиллярного типа, определяются фибробласты, эпителиальные, плазматические клетки, лимфоциты, эозинофилы и единичные лейкоциты. Эта картина соответствует срокам формирования анастомоза (100 дней) и свидетельствует о том, что процесс регенерации находится в стадии завершения. Определяются сформированные сосуды, гладкомышечные клетки, соединительная ткань, разрезы сосудов, нервные клетки и тонкий слой мезотелия. В препарате следов шовного материала выявлено не было.

В целом, при морфологическом исследовании не выявлено данных, свидетельствующих о том, что полимерные изделия (стенты и моножильные волокна) вызывают патологические реакции тканей желчевыводящих путей. Эти положительные результаты дают основание предполагать, что применение ПГА в качестве эндобилиарных стентов в реконструктивной хирургии желчевыводящих путей, а также шовного материала на их основе является перспективным направлением и требует дальнейшего изучения.

Список литературы

1. Карпищенко А. И. Медицинские лабораторные технологии. – СПб.: Интермедика, 1999. – С. 655.
2. Торговая марка «БИОПЛАСТОТАН™». Регистрационное свидетельство № 315652 Федерального института патентной экспертизы по заявке № 2006703271/50, приоритет от 15.02.2006. Классы МКТУ: 01, 05, 10.
3. Ferro C., Ambrogi C., Perona F., Barile A., Cianni R. Malignant prosthesis: Wallstent vs Strecker's stent. // Radiol. Med. – Torino. – 1993. – Vol. 85. – №. 5. – P. 644–647.
4. Glattli A., Mouton W., Schweizer W., et al. Percutaneous transhepatic inserted self-expanding metal endoprosthesis in the palliative treatment of malignant obstructive jaundice. // Schweiz. Med. – Wochenschr. – 1992. – Vol. 122. – №. 17. – P. 663–666.
5. Harewood G. C., Baron T. H., LeRoy A. J., Petersen B. T. Cost-effectiveness analysis of alternative strategies for palliation of distal biliary obstruction after a failed cannulation attempt // Am. J. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 97. – №. 7. – P. 1701–1707.
6. Kurzwinski T., Deery A., Dooley J., Dick R., Hobbs K., Davidson B. A prospective controlled study comparing brush and bile exfoliative cytology for diagnosing bile duct strictures // Gut. – 1992. – Vol. 33. – №. 12. – P. 1675–1677.
7. Protopopov A. V., Kochkina T. A., Konstantinov E. P., Shishatskaya E. I., Efremov S. N., Volova T. G., Gitelson I. I. Investigations of application of pha coating to enhance biocompatibility of vascular stents // Doklady Akademii Nauk RAS. Biological Sciences. – 2005. – Vol. 401. – №. 1. – P. 129–132.
8. Shishatskaya E. I., Protopopov A. V., Konstantinov E. P., Volova T. G. The 3rd European Symposium on Biopolymers and made a short oral presentation (Shishatskaya E., “Polyhydroxyalkanoates matrices for drug delivery systems and drug-eluting stents”) // Madrid. – Spain. – November. 2005. – P. 49.
9. Volova T. G. Microbial polyhydroxyalkanoates – plastic materials of the 21st century (biosynthesis, properties, applications) // Nova Science Pub. Inc. NY, USA. – 2004. – P. 283.
10. Yamamoto H., Mimura Y., Hayakawa N. et al. Diagnosis and management of benign biliary strictures with percutaneous transhepatic cholangioscopy (PTCS) // Nippon Geka Gakkai Zassh. – 1992. – №. 93 (9). – P. 1138–1141.

Рецензенты:

Дамбаев Г. Ц., д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсом онкологии Сибирского государственного медицинского университета, г. Томск.

Чернов В. Н., д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии Ростовского государственного медицинского университета, г. Роснов-на-Дону.