

ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ ТКАНЕИНЖЕНЕРНОГО ЖЕЛЧНОГО ПРОТОКА

Т.Г. Дюжева¹, А.В. Ляндуп¹, И.Д. Клабуков¹, С.Н. Чвалун², Т.Е. Григорьев², А.Д. Шепелев², Т.Х. Тенчурин², М.Е. Крашенинников¹, Р.В. Оганесян¹

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

²Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия

Prospects for tissue engineered bile duct

T.G. Dyuzheva¹, A.V. Lyundup¹, I.D. Klabukov¹, S.N. Chvalun², T.E. Grigorev², A.D. Shepelev², T.H. Tenchurin², M.E. Krasheninnikov¹, R.V. Oganesyanyan¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

²National Research Center "Kurchatov Institute", Moscow, Russia

Интраоперационные повреждения желчного протока, требующие его восстановления, наблюдаются у 0,05–2,7% больных, которым производят удаление желчного пузыря по поводу желчнокаменной болезни. Холецистэктомия – вторая по частоте операция в абдоминальной хирургии, всего в мире выполняют более 1 млн таких операций в год, и реконструктивные операции необходимы значительному числу пациентов. Ранее применяли сшивание пересеченных концов желчного протока, но в большинстве случаев это приводило к его стриктуре и нарушению оттока желчи. В настоящее время во всем мире выполняют подшивание к протоку тонкой кишки, но подобная реконструкция в свою очередь приводит к абсцессам печени, билиарному циррозу и повышенному риску развития холангиокарцином. В настоящем обзоре рассматриваются возможности создания фрагментов желчного протока методами тканевой инженерии, которая подразумевает использование многослойных тканеинженерных конструкций, состоящих из композитного матрикса, клеток и сигнальных молекул, стимулирующих локальную пролиферацию и неоваскуляризацию.

Ключевые слова: регенеративная медицина, желчный проток, тканеинженерный желчный проток, травмы желчных протоков, гепатобилиарная хирургия.

Введение

Известно, что интраоперационные повреждения желчного протока (краевое ранение, полное пересечение, иссечение), требующие его восстановления, наблюдаются у 0,05–2,7% больных, которым производят удаление желчного пузыря по поводу желчнокаменной болезни [1]. Холецистэктомия – вторая по частоте операция в абдоминальной хирургии, всего в мире выполняют до 1 млн таких операций в год, что обосновывает важность рассматриваемой проблемы.

В такой ситуации для восстановления желчеоттока из печени выполняют реконструктивную операцию: к пересеченному протоку подшивают петлю тонкой кишки [1]. При этом создают новый путь поступления желчи, минуя двенадцатиперстную кишку. Несмотря на низкую летальность (1,7%) и небольшой процент рецидива стриктуры (4%), которые удается достигать в специализированных клиниках, качество жизни больных после реконструктивных операций ограничено повторными атаками холангита, приводящими к абсцессам печени и билиарному циррозу. Одной из главных причин развития гнойных осложнений после реконструктивных операций является исключение естественного пассажа желчи в двенадцатиперстную кишку и нарушение запирающей функции сфинктера Одди, поддерживающего баланс микро-

Intraoperative bile duct injuries requiring its repair observed in 0.05–2.7% of patients, who underwent cholecystectomy due to cholelithiasis. Lots of patients require reconstructive bile duct surgery given that cholecystectomy is the second most common surgery in the abdominal region, and more than 1 mln operations are made all over the world per year. Previously stitching of the crossed bile duct edges was used, but in most cases this entailed the bile duct stricture and disturbance of the bile outflow. At present, the standard surgery includes suturing of the duct with small intestine, but such a reconstruction, in turn, can lead to liver abscess, biliary cirrhosis and increased risk of cholangiocarcinoma. In this review, we consider the possibility of creating fragments of tissue-engineered bile duct that involves the use multilayer tissue-engineered structures consisting of a composite matrix, cells and signaling molecules that stimulate local proliferation and neovascularization.

Keywords: regenerative medicine, bile duct, tissue-engineered bile duct, bile duct injuries, hepatobiliary surgery.

биотного состава желчных путей от интервенций микрофлоры кишечной трубки [2]. Восстановительные операции (сшивание пересеченных концов желчного протока) обеспечивают сохранность функции сфинктера Одди, однако долгое время считались неэффективными в связи с большой частотой развития стриктуры протока, связанной с недостаточностью кровоснабжения тканей и развитием соединительнотканного рубца в зоне шва.

Интерес к восстановительным операциям вновь появился благодаря новым эндоскопическим технологиям установки билиарных стентов из пластика и металла. Немаловажное значение имели также исследования по разработке новых синтетических материалов для изготовления билиарных стентов. Использование биосовместимых материалов нового поколения для придания требуемых свойств биологическим системам является приоритетным направлением регенеративной медицины. Однако до сих пор отсутствуют идеальные биосовместимые билиарные стенты, которые не приводили бы к осложнениям в позднем послеоперационном периоде.

Стентирование желчных протоков

Пластиковые и металлические стенты

Основная цель установки билиарного стента состоит в обеспечении эффективного поступления желчи в просвет двенадцатиперстной кишки и сохра-

нении запирающего механизма сфинктера Одди. Этот эффект достигается путем установки поллой трубки из пластика или металла в желчный проток эндоскопическими методами. Первые установки билиарных стентов были проведены в 1980 г. независимо двумя группами: из Германии — N. Soehendra и V. Reynders-Frederix [3] и Великобритании — B. Laurence и P. Cotton [4]. Тогда же стало очевидно, что использование стентов большего диаметра уменьшает риск обтурации просвета протеза солями желчных кислот и продлевает эффективный срок службы стента [5]. Необходимость частой замены пластиковых стентов (через каждые 3–4 мес.) значительно ограничивала эффективность их применения.

Следующим этапом в развитии этого направления стало использование стентов из металлических сеток, самораскрывающихся в месте имплантации. Эта особенность самораскрывающихся металлических стентов (SEMS) определила их преимущество в сравнении с пластиковыми (PS), особенно при терапии злокачественных стриктур желчных протоков. Однако опыт показал, что стентирование примерно в 15% случаев приводит к ранним осложнениям (панкреатитам, перфорации, кровотечению и более редким — холангитам, острому холециститу и т.д.), а через 6–7 мес. после имплантации такого стента, к тому же, наступает его обструкция билиарным сладжем [6]. Улучшение характеристик SEMS-стентов проходило по направлениям продления срока проходимости протока при злокачественных заболеваниях и обеспечения возможности оперативной замены или удаления стента [5]. Для этого были разработаны различные типы функциональных стентов: антимиграционные, обеспечивающие профилактику разрастания тканей стенки протока, стенты с лекарственным покрытием (DES), обеспечивающие постепенное высвобождение препаратов из материала стента, радиоактивные стенты и антирефлюксные стенты (ARS) с клапаном, который предотвращает попадание панкреатического сока в желчный проток и развитие холангита [7].

Элютированные стенты с высвобождающимся лекарственным покрытием (антиопухолевые агенты) применяются для торможения роста опухолевой ткани и ее прорастания через стент. Увеличение эффективности элютированных стентов связано с использованием сурфактантов и усилителей действия лекарств, модификацией структуры стентов, улучшением материалов для изготовления стента, методов обработки металлической поверхности и нанесения препаратов, а также с применением новых типов полимеров [7].

Несмотря на продолжающиеся поиски путей улучшения функциональных свойств стентов для конкретного заболевания, существует мнение, что возможности совершенствования и модификации стентов ограничены, поскольку стент представляет собой инородное тело в человеческом организме. При восстановлении желчного протока с использованием гортекса (Gore-Tex) рестенозы желчного протока часто повторялись по причине инфекций или поздних хронических реакций на инородное тело [8].

В связи с этим интерес представляют исследования, в которых для реконструктивной хирургии желчевыводящих путей изучалось использование стентов и заплаток из биосовместимого биодегради-

руемого полимера [8], из подслизистой тонкой кишки [9], участка подкожной вены [10], а также уретры [11] и влагища прямой мышцы живота [12].

Биодеградируемые стенты и протезные заплатки

Биодеградируемые стенты (BAS) формируются из волокон на основе полилактидов, полидиоксанона и сополимеров полимолочной кислоты, к которым в качестве рентгеноконтрастных маркеров может добавляться некоторое количество соединений сульфата бария или платины. Теоретически, такие стенты могут быть частично или полностью обработаны лекарственными средствами с включением в материал в виде биологических компонентов. Основное преимущество биодеградируемых стентов состоит в том, что они не должны удовлетворять «критериям извлекаемости» эндоскопическими методами, поскольку, как предполагается из их названия, они должны полностью метаболизироваться в организме [6]. Как и у любого искусственного материала, у таких полимеров отсутствует зоонозный потенциал и связанные с ним риски [8]. Волокнистая структура биодеградируемого полимера делает его более стойким к разрыву и легким в обращении, чем другие замещающие материалы для реконструкции желчного протока. Биодеградируемый полимер может быть формован в виде произвольной формы и размера, что делает его полезным при лечении хирургических повреждений желчных протоков.

Ранее мы детально изучили литературу о возможности использования биодеградируемых билиарных стентов в экспериментальных исследованиях и пришли к заключению, что различия в экспериментальных протоколах внедрения и оценки эффективности применения билиарных стентов и искусственного желчного протока, разработанных различными группами исследователей, не позволяют сделать однозначное заключение о преимуществе той или иной технологии. Однако возможность сохранения структуры сфинктера Одди и отсутствие необходимости замены или удаления стентов из биодеградируемых материалов позволяют рассматривать подобные исследования в качестве очень перспективных и абсолютно обоснованных [13].

В то же время, имеются данные, ограничивающие эффективность использования стентов из биодеградируемых материалов. В проспективном мультицентровом исследовании G. Haber с соавт. (2001) биодеградируемый стент из поли-L-молочной кислоты был успешно установлен у 48 из 50 пациентов с обструкцией желчного протока опухолевого генеза [14]. Авторами было отмечено, что предел значения радиальной силы на сжатие таких стентов составлял 60% от значения металлического Wallstent [4], что увеличивало риски образования стриктур желчного протока.

Другая серьезная проблема для биодеградируемых стентов была выявлена в недавнем исследовании K. Yamamoto и соавт. (2011), в котором отмечалась прогрессирующая пролиферация эпителиальных клеток, что привело к зарастанию стента в 75% наблюдений [15].

M. Aikawa с соавт. (2010) были проведены исследования по трансплантации заплатки из биодеградируемого полимера свиньям (n = 12), у которых ранее был удален веретенообразный участок

желчного протока [8]. Животные были разделены на 2 группы, у первых заплатка оставалась в течение 5 нед., у вторых – в течение 4 мес. В обоих случаях признаков желтухи вследствие нарушения желчеотока не наблюдалось. Гистологический анализ, проведенный после изъятия материала, свидетельствовал о наличии компонентов железистых структур нежелчного протока, при 4-месячной экспозиции место установки трансплантата было неотличимо от естественного желчного протока. Однако желчный проток в зоне имплантации был фокально расширен [8].

Представляет интерес использование коллагена в качестве материала для замещения дефектов желчного протока. Коллаген отличается пористостью, биологической совместимостью, возможностью деградации в организме, способен поддерживать свою форму в присутствии желчи в течение приблизительно 4 нед. В работе L. Тао с соавт. (2015) изучался вопрос использования заплатки желчного протока на основе коллагеновой мембраны. 20 экспериментальных гибридных свиней были разделены на экспериментальную и контрольную группы. Веретенообразный дефект (20×6 мм) желчного протока был восстановлен с использованием участка коллагеновой мембраны с дренажной трубкой (удалена через 12 нед.), обернутых большим сальником. Спустя 12 нед. структура «нео-желчного» протока была подобна нативной, что было показано при окраске гематоксилином и эозином, иммуногистохимическом окрашивании к цитокератину-7 (СК7, маркер холангиоцитов – клеток желчного протока), а также при окрашивании по Ван Гизону [16].

В других исследованиях оценивалась трансплантация трехмерной коллагеновой трубки на место удаленного участка желчного протока на морских свинках. Было показано, что спустя 6 мес. экспозиции гистологическая структура тканей в зоне имплантации повторяла структуру нативного желчного протока с некоторыми отклонениями [8, 17].

A. Ismail с соавт. (2009) использовали для восстановления различных дефектов желчного протока у 40 собак весом 12–16 кг фрагменты недецеллюляризованного амниона с и без васкуляризованного лоскута брюшины [18]. Было обнаружено, что отдельно амнион можно эффективно применять при нециркулярных дефектах желчного протока. При циркулярных дефектах его лучше использовать вместе с васкуляризованным лоскутом. Результаты гистологического анализа на сроке 6 нед. показали отсутствие воспалительной реакции и нарастание эпителия на амниотическую оболочку.

Представленные данные свидетельствуют, что билиарные биодеградируемые стенты нуждаются в дальнейшем техническом совершенствовании в рамках научных исследований, прежде чем смогут рассматриваться для использования в клинической практике [6].

Важное значение имеет тот факт, что не существует универсального функционального решения, подходящего под каждый вариант повреждения желчевыводящих путей. Так, при наиболее тяжелом повреждении желчного протока – его иссечении – использование только биодеградируемого каркаса не позволит достичь положительного результата, требуется создание тканеинженерной конструкции, удовлетворяющей требованиям нативного желчного протока, обеспечивающей каркасную функцию,

многослойность, условия для заселения клеток, их адгезии и пролиферации.

Подходы к тканевой инженерии билиарных путей

Тканевая инженерия – это междисциплинарная область, которая применяет принципы регенеративной медицины для восстановления функции различных органов, используя комбинацию клеток и биоматериалов. Основными задачами тканевой инженерии являются 1) возможность выращивания клеток человека в достаточных количествах; 2) подбор подходящего биоматериала; 3) обеспечение васкуляризации и иннервации тканеинженерной конструкции.

Гистологические особенности клеточного состава желчного протока

Общий желчный проток имеет длину около 7–9 см и выстлан однослойным высоким цилиндрическим эпителием, поверхность которого практически не образует складки. Эпителиоциты протока в норме экспрессируют СК-7 и цитокератин-19, а при патологии – цитокератин-20. Бокаловидные клетки в нормальной эпителии желчных протоков отсутствуют. Эпителий может образовывать углубления – мешочки Бела (sacculi of Beale), вокруг которых находятся открывающиеся в углубления железы [19]. Железы выстланы однослойным кубическим эпителием, содержащим слизь, и встречаются во всех частях внепеченочных желчных протоков, но меньше всего их в центральной части общего протока.

Основную массу общего желчного протока образует строма – слой плотной соединительной ткани, состоящей из коллаген-эластинового матрикса и небольшого количества сосудов. Слоя гладкомышечных клеток нет, периодически встречаются продольные гладкомышечные волокна в верхней части общего желчного протока и около сфинктера Одди.

Внутренняя среда желчного протока – желчь

Желчь – изотоническая жидкость, по электролитному составу напоминающая плазму крови. Желчь, выделяемая ежедневно в объеме 500–600 мл печенью, концентрируется в желчном пузыре с 30–40 г/л до 100–150 г/л растворенных компонентов путем реабсорбции эпителием желчного пузыря воды, хлоридов, бикарбонатов и др. Основной состав растворенных компонентов в желчи: 80% желчные кислоты; 16% лецитин и другие фосфолипиды; 4% свободный холестерин. Остальные компоненты представлены конъюгированным билирубином, всеми иммуноглобулинами, альбумином, метаболитами гормонов, электролитами, слизью и часто лекарственными средствами и их метаболитами. Необходимо учитывать агрессивный состав желчи и использовать ее в качестве модельной среды при выборе состава биоматериалов тканеинженерных конструкций.

Выбор клеток для заселения тканеинженерной конструкции

Клеточные элементы конструкции должны обеспечивать функционирование имплантата до момента замещения новым внеклеточным матриксом и соответствующими клетками из нативного желчного протока. Эпителиоциты протока из зоны анастомоза способны мигрировать в имплантированный стент,

но расстояние подобного «наползания» ограничено, что требует использования культивированных эпителиоцитов желчного протока для заселения всей внутренней поверхности конструкции. Более сложным вариантом может быть использование изолированных локальных клеток-предшественниц эпителиоцитов, которые находятся в своей нише — перипротоковых железах и экспрессируют маркеры стволовых клеток и эпителиоцитов СК-19⁺/c-Kit⁺ [20], а также стволовых клеток и клеток с индуцированной плюрипотентностью, но применение подобных источников усложнит создание конструкции и может быть оправдано при отсутствии возможности получить эпителий желчного протока. Также ранее было предложено использовать для заселения конструкции аллогенные эпителиальные клетки амниотической оболочки, которые обладают низким уровнем экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости [18].

Поскольку пассаж желчи обеспечивается, в основном, ее давлением, которое регулируется сферической печени и работой сфинктеров, то в первом варианте конструкции можно не использовать воссоздание мышечных элементов и не применять гладкомышечные клетки и их предшественники.

Основная масса в желчном протоке приходится на коллаген-эластиновый матрикс, который производится стромальными клетками (фибробластами) желчного протока, а в конструкции может быть замещен на биорезорбируемый биосовместимый материал. Использование фибробластов, выделенных из разных источников, может в конечном итоге привести к нежелательному явлению — фиброзированию (склерозированию) конструкции. Но при этом невозможно отказаться от клеток, синтезирующих собственные коллагены, так как необходимо заместить искусственный полимерный каркас. Решением может быть применение мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) костного мозга, которые, как и фибробласты, синтезируют коллагены, но при этом способны к резорбции избыточной соединительной ткани [21].

Примеры тканевой инженерии желчных протоков

Первой работой, заложившей основы для тканевой (клеточной) инженерии желчного протока, было исследование по созданию *in vitro* конструкции на основе комбинированного синтетического матрикса из PGA и PCL, на котором получали слой билиарных эпителиоцитов человека [22]. Было показано, что применение Матригеля способствует адгезии клеток на поверхности PCL, но авторы отметили, что это не оптимальное покрытие для биоматериалов, так как Матригель производят из неочищенного ВКМ с неопределённым составом факторов роста и цитокинов. Важным моментом в этой работе была демонстрация долговременного (более 6 мес.) выживания билиарных эпителиоцитов человека на синтетическом каркасе с сохранением фенотипа, что позволяет использовать подобный источник клеток и проводить необходимую по объёмам экспансию клеток.

M. Miyazawa с соавт. (2005) опубликовали результаты трансплантации тканеинженерных протоков гибридным свиньям [23]. Конструкция представляла собой трубку длиной 30 мм, диаметром 5 мм с толщиной стенок 1 мм, которая состояла из со-

полимера PLA/PCL с адгезированными некультивированными мононуклеарами костного мозга. Через 6 и 10 нед. наблюдали незавершенную эпителизацию конструкции. На сроке 6 мес. получали идентичную по морфологии конструкцию желчного протока, но с менее выраженным соединительнотканым слоем. Верификацию билиарных эпителиоцитов проводили иммуногистохимическим окрашиванием на специфичный антиген — СК-19.

Стоит отметить, что эпителизация в данной модели не зависела от наличия на носителе клеток костного мозга, что свидетельствует о более высоком потенциале нарастания эпителия в желчном протоке по сравнению с уретрой, для которой предельная длина естественного нарастания уротелия составляет 1 см.

Продолжением работ по тканеинженерным конструкциям было исследование С. Zong с соавт. (2015), в котором применяли двухслойный матрикс на основе PCL/PLGA, заселенный ММСК костного мозга человека [24]. Компактный внутренний слой трубчатой конструкции был из PCL, который получили из раствора 15% PCL/THF (тетрагидрофуран), высушивая его при комнатной температуре на стеклянном стержне под тягой. В средней части конструкции были микрочастицы желатина размером 280–450 мкм, которые затем в стеклянном цилиндре заливали раствором PLGA/диоксиана. Под низким давлением выпаривали добавленную воду и получали воздушные пузырьки в среднем и внешнем слоях каркаса. Заселение внешнего слоя каркаса производили ММСК костного мозга человека третьего пассажа в концентрации 3×10^6 кл/мл, предварительно обработав каркас в 70% этаноле. ММСК культивировали статично в 6-луночных планшетах в течение 2 сут. в стандартных условиях (37°C, 5% CO₂). Наличие определенного количества клеток на каркасе оценивали путем определения количества двухцепочечной ДНК в образце конструкции по методу J. Yang с соавт. (2010) [25]. Конструкцию с клетками и без клеток (контрольная группа) имплантировали в просвет общего желчного протока и фиксировали по концам швами с использованием нитей 6/0. Животных выводили из эксперимента на 4, 12 и 24 нед. после имплантации конструкций. На сроке 4 нед. в группе животных с имплантированными тканеинженерными конструкциями, в отличие от группы с матриксами без клеток, была обнаружена реэпителизация. ММСК человека при этом сохраняли свою жизнеспособность на каркасе по данным конфокальной микроскопии с окраской антителами против клеточных ядер человека (HuNu). Эпителизация в группе с бесклеточным каркасом наступала значительно позднее, на 12 нед. после имплантации [25].

Заключение

Проблема создания тканеинженерной конструкции желчного протока является актуальной, так как большому количеству больных необходимы реконструкции поврежденных желчных протоков. В настоящее время уже имеются разработки и подходы для создания тканевых конструкций из трубчатых каркасов на основе синтетических и природных материалов, которые могут быть заселены послойно эпителиоцитами желчного протока и стромальными клетками из разных источников. Подобные тканеинженерные конструкции при трансплантации крупным

лабораторным животным демонстрируют длительное выживание клеток *in vivo*, реэпителизацию внутренней стенки конструкции и отсутствие осложнений, связанных с затеками желчи.

Конструкция тканеинженерного желчного протока должна выполнять заместительную функцию: выполнять роль механического каркаса, обеспечивать герметичность от проникновения желчи из просвета наружу, удовлетворять условиям обитания клеточного компонента и поддержания трофики конструкции в условиях *in vivo*. Много-слойная конструкция, в которой каждый слой выполняет свою функцию и связан с другими слоями, наилучшим образом могла бы отвечать принципам биомимикрии и позволила бы обеспечить функ-

ционирование изделия, намного превышающие возможности современных стентов. Работы по созданию тканеинженерной конструкции желчного протока должны проводиться с учетом особенностей морфофункциональных характеристик нативного органа и быть мультидисциплинарными (с участием хирургов, специалистов в области химии полимеров, биоинженерии и клеточной биологии).

Благодарности

Настоящая работа выполнена при поддержке Министрства образования и науки РФ (Соглашение о предоставлении субсидии №14.604.21.0133, уникальный идентификатор RFMEFI60414X0133).

ЛИТЕРАТУРА:

1. Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г., Чевокин А.Ю. Стриктуры желчных протоков. В: Гальперин Э.И., Ветшева П.С., редакторы. Руководство по хирургии желчных протоков. М.: Видар; 2006. с. 503-22.
2. Kimura Y., Takada T., Kawarada Y. et al. Definitions, pathophysiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J. Hepat.-Bil.-Pancr. Surg* 2007; 14(1): 15-26.
3. Soehendra N., Reynders-Frederix V. Palliative bile duct drainage—a new endoscopic method of introducing a transpapillary drain. *Endoscopy* 1980; 12(1): 8-11.
4. Laurence B.H., Cotton P.B. Decompression of malignant biliary obstruction by duodenoscopic intubation of bile duct. *BMJ*. 1980; 280(6213): 522-23.
5. Blero D., Huberty V., Devière J. Novel biliary self-expanding metal stents: indications and applications. *Exp. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2015; 9(3): 359-67.
6. Rey J.F., Dumas R., Canard J.M. et al. Guidelines of the French Society of Digestive Endoscopy: biliary stenting. *Endoscopy* 2002; 34(2): 169-73.
7. Jang S.I., Lee D.K. Stents with specialized functions: drug-eluting stents and stents with antireflux devices. *Gastrointest. Interv*. 2015; 4(1): 50-4.
8. Aikawa M., Miyazawa M., Okamoto K. et al. A novel treatment for bile duct injury with a tissue-engineered bioabsorbable polymer patch. *Surgery* 2010; 147(4): 575-80.
9. Rosen M., Ponsky J., Petras R. Small intestinal submucosa as a bioscaffold for biliary tract regeneration. *Surgery* 2002; 132: 480-6.
10. Ellis H., Hoile R.W. Vein patch repair of the common bile duct. *J. Royal Soc. Med*. 1980; 73(9): 635.
11. Sedgwick C.E. Reconstruction of the common bile duct with a free ureteral graft; an experimental study. *Surg. Gynecol. Obstet*. 1951; 92: 571-3.
12. Aydin M., Bakir B., Kösem M. et al. Biliary tract reconstruction with autologous rectus sheath graft—an experimental study. *Hep.-Gastroenterol*. 2004; 52(64): 1019-22.
13. Дюжева Т.Г., Савицкая Е.Е., Котовский А.Е. и соавт. Биодegradуемые материалы и методы тканевой инженерии в хирургии желчных протоков. *Анналы хирургической гепатологии* 2012; 17(1): 94-9.
14. Haber G.B., Freeman M.L., Bedford R. et al. A prospective multi-center study of a bioabsorbable biliary wallstent (BAS) in 50 patients with malignant obstructive jaundice (MOJ). *Gastrointest. Endosc*. 2001; 53(5): AB121.
15. Yamamoto K., Yoshioka T., Furuichi K. et al. Experimental study of poly-L-lactic acid biodegradable stents in normal canine bile ducts. *Cardiovasc. Intervent. Radiol*. 2011; 34: 601-8.
16. Tao L., Li Q., Ren H. et al. Repair of extrahepatic bile duct defect using a collagen patch in a swine model. *Artificial organs* 2015; 39(4): 352-60.
17. Alonso A.J., del Olmo Rivas C., Machado Romero I. et al. Bile duct reconstruction using 3-dimensional collagen tubes. *Cirugía Española (English Edition)* 2013; 91(9): 590-4.
18. Ismail A., Ramsis R., Sherif A. et al. Use of human amniotic stem cells for common bile duct reconstruction: vascularized support of a free amnion graft. *Med. Sci. Monitor Bas. Res*. 2009; 15(9): BR243-7.
19. Mills S.E., editor. *Histology for pathologists*. 4th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
20. Sutton M.E., Dries S., Koster, M.H. et al. Regeneration of human extrahepatic biliary epithelium: the peribiliary glands as progenitor cell compartment. *Liver International* 2012; 32(4): 554-9.
21. Онищенко Н.А., Люндуп А.В., Газизов И.М. и др. Двух-фазная динамика воздействия мезенхимальных мультипотентных стромальных клеток (ММСК) костного мозга на печень при моделировании фиброзирующего гепатита. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2011; 13(3): 51-8.
22. Barralet J.E., Wallace L.L., Strain A.J. Tissue engineering of human biliary epithelial cells on polyglycolic acid/polycaprolactone scaffolds maintains long-term phenotypic stability. *Tissue engineering* 2003; 9(5): 1037-45.
23. Miyazawa M., Torii T., Toshimitsu Y. et al. A tissue-engineered artificial bile duct grown to resemble the native bile duct. *Am. J. Transpl*. 2005; 5(6): 1541-7.
24. Zong C., Wang M., Yang F. et al. A novel therapy strategy for bile duct repair using tissue engineering technique: PCL/PLGA bilayered scaffold with hMSCs. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*. 2015; 4(7): 524-31.
25. Yang J., Cao C., Wang W. et al. Proliferation and osteogenesis of immortalized bone marrow-derived mesenchymal stem cells in porous polylactic glycolic acid scaffolds under perfusion culture. *J. Biomed. Mat. Res. Part A* 2010; 92(3): 817-29.

Поступила: 25.11.2015