УДК 616.447-008.64-089.843:579:233

І.П. Пастер, І.А. Балла, А.Є. Коваленко, М.Д. Тронько

Біологічний стан мікроінкапсульованої тканини паращитоподібної залози людини у віддалені строки після ксенотрансплантації щурам з експериментальним гіпопаратиреозом

Мікроінкапсульована тканина паращитоподібної залози людини зберігає життєздатність і високу гормональну активність у віддалені строки після ксенотрансплантації щурам з експериментальним гіпопаратиреозом, що свідчить про перспективність її застосування для компенсації гіпофункціонального стану паратиреоїдної системи в клінічній практиці.
Ключові слова: паращитоподібна залоза, мікроінкапсуляція, гіпопаратиреоз, ксенотрансплантація, гістологія, паратгормон.

ВСТУП

Однією з найбільш актуальних проблем сучасної трансплантології залишається пошук способів запобігання реакції відторгнення і продовження терміну функціонування ало- та ксенотрансплантатів у організмі реципієнта без необхідності призначення імуносупресивної терапії. Застосування останньої протягом тривалого часу може призводити до таких серйозних наслідків, як зростання частоти інфекційних захворювань і злоякісних новоутворень.

Попередити можливі негативні наслідки пересадки донорського матеріалу можна за допомогою методу інкапсуляції тканини або клітин у капсули з біосумісними напівпроникними мембранами. При збереженні можливості вільної дифузії малих поживних речовин, гормонів, месенжерів і метаболітів вони створюють фізичний бар'єр для імунної системи реципієнта та виключають можливість проникнення у капсули лімфоцитів, лейкоцитів, макромолекул імуноглобуліну та комплементу [15].

Протягом тривалого часу спеціалісти досліджували три головні підходи до інкапсуляції трансплантаційного біоматеріалу: інтраваскулярні макрокапсули, які мають анастомози з васкулярною системою за принципом артеріо-венозного шунта; екстраваскулярні макрокапсули; мікрокапсули (останні два підходи передбачають трансплантацію в різні позасудинні місця) [15]. Переваги та недоліки цих трьох підходів активно дискутуються та порівнюються у світлі можливості їх застосування при трансплантації ендокринних залоз. Нині всі три системи показали успішні результати при доклінічних дослідженнях, але не всі вони задовольняють технічним і фізіологічним вимогам для ефективного застосування у клінічній практиці.

На жаль, перші клінічні випробування системи макроінкапсуляції алогенної тканини паращитоподібної залози (ПЩЗ) показали серйозні недоліки цього методу [14]. Так, у 2001 р. співробітники університетського шпиталю м. Стокгольма (Швеція) опублікували дані алотрансплантації макроінкапсульованої тканини ПЩЗ пацієнтам з хронічним гіпопаратиреозом (ГПТ) без

© І.П. Пастер, І.А. Балла, А.Є. Коваленко, М.Д. Тронько

застосування імуносупресивної терапії. Для макроінкапсуляції використовували пристрій прямокутної форми розміром 4,5×1,0 см з двошаровою напівпроникною полімерною мембраною, на одному кінці якого знаходився порт для завантаження трансплантаційного матеріалу. Імплантацію здійснювали у підшкірну кишеню на передпліччі під місцевою анестезією. Тільки незначна кількість макроінкапсульованої паратиреоїдної тканини зберігала життєздатність у кожного пацієнта до одного року після трансплантації, а трансплантат містив переважно фіброзну тканину. При цьому вміст паратгормону (ПТГ) вірогідно не збільшувався у пацієнтів, у яких до імплантації він був низьким або не визначався. Спочатку хворі приймали дотрансплантаційні дози вітаміну D і препаратів кальцію, однак через 2 міс дозу вітаміну D поступово знижували до тих пір, доки не досягали легкої гіпокальціємії. На такій дозі пацієнтів підтримували протягом 1–2 міс, однак цей стан не впливав на вміст ПТГ. Вітамін D і препарати кальцію не були відмінені у жодного пацієнта.

Мікрокапсули, завдяки своїм просторовим характеристикам, мають кращу дифузійну здатність, а сучасний прогрес у їх біосумісності робить цю технологію більш перспективною для клінічного застосування. В 1980 р. Lim і Sun [11] першими впровадили нову технологію трансплантації імуноізольованих в мікрокапсулах острівців Лангерганса підшлункової залози щурам із стрептозотоциніндукованим цукровим діабетом, що забезпечувало життєздатність і функціонування тканини ендокринної залози, а також давало змогу досягти зворотного розвитку діабетичного стану у тварин протягом 2–3 тиж.

Для виготовлення мікрокапсул найчастіше застосовують біополімер альгінат, який отримують з морських водоростей або вирощують в біореакторі з використанням бактерій [17]. Альгінат складається з нерозгалужених подвійних гомо- і гетерополімерних 1–4-зв'язаних β-D-мануронової та α-L-гулуронової кислот – різноманітних за складом і послідовністю залежно від джерела походження, що визначає фізико-хімічні властивості альгінатних мікрокапсул (АЛМК).

Найбільш активно метод мікроінкапсуляції застосовується для імуноізоляції фрагментів тканини, острівців Лангерганса або суспензії секреторних β-клітин підшлункової залози. Так, у 1989 р. з'явилося перше повідомлення про попередні результати клінічного дослідження ефективності алотрансплантації мікроінкапсульованих острівців підшлункової залози плода людини для терапії інсулінзалежного цукрового діабету [16].

У 2000 р. співробітники шпиталю м. Окленд (Нова Зеландія) повідомили про результати ксенотрансплантації одного мільйона мікроінкапсульованих острівців підшлункової залози новонароджених поросят у черевну порожнину двох дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 1-го типу, один з яких додатково отримував імуносупресивну терапію [3]. В обох пацієнтів протягом 2 років спостереження дози інсуліну для ін'єкцій були зменшені на 34 %, що супроводжувалося зростанням вмісту свинячого сироваткового С-пептиду. При цьому АЛМК були також перешкодою можливій передачі ендогенних ретровірусів поросят реципієнтам. У разі проведення лапароскопії через 9,5 років після трансплантації в одного з цих пацієнтів були виявлені численні вузли в черевній порожнині [4]. Біопсія цих вузлів виявила АЛМК, які містили групи живих клітин (за даними флюоресцентної мікроскопії). Імуногістологічне дослідження забарвлених клітин показало дифузно розсіяний інсулін і невелику кількість глюкагону. При інкубації видалених мікрокапсул з живими клітинами в середовищі з високою концентрацією глюкози було зафіксовано синтез незначно-

го вмісту інсуліну. Проведення перорального тесту толерантності до глюкози призводило до невеликого збільшення у сироватці крові пацієнта вмісту свинячого імунореактивного інсуліну (за даними високоефективної рідинної хроматографії).

У 2006 р. співробітники терапевтичної клініки університету м. Перуджа (Італія) повідомили про попередні результати проведення першої фази пілотного клінічного дослідження алотрансплантації мікроінкапсульованих острівців підшлункової залози людини пацієнтам з довготривалим (20–25 років) цукровим діабетом 1-го типу, котрі отримували інтенсивну інсулінотерапію і у яких не визначався сироватковий С-пептид, без застосування імуносупресивних препаратів [1]. Трансплантацію острівців Лангерганса (по 400–600 тис. на кожного пацієнта) здійснювали внутрішньоочеревинно пункцією під місцевою анестезією і ехографічним контролем, що робило цю процедуру простою, неінвазивною, безболісною та виключало побічні місцеві ефекти. Через декілька тижнів після трансплантації у всіх реципієнтів спостерігали поступове зниження споживання екзогенного інсуліну, зменшення показників середнього щоденного вмісту глюкози крові, появу та підвищення вмісту сироваткового С-пептиду, зниження рівня глікованого гемоглобіну, що супроводжувалося зникненням випадків тяжких гіпоглікемій.

Метою нашої роботи було дослідити біологічний стан мікроінкапсульованої тканини ПЩЗ людини у віддалені строки після її ксенотрансплантації щурам з експериментальним ГПТ.

МЕТОДИКА

Для проведення досліджень тканину ПЩЗ людини отримували в хірургічному відділенні клініки Державної установи "Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України". Паратиреоїдну тканину промивали декілька разів стерильним 0,9%-м розчином хлориду натрію з антибіотиками (з розрахунку 100 Од бензилпеніциліну натрієвої солі та 100 мкг сульфату стрептоміцину на 1 мл розчину), очищали від жирової та сполучної тканин, після чого сікли на шматочки розміром до 1 мм^3 і знову промивали кілька разів стерильним 0,9%-м розчином хлориду натрію з антибіотиками.

Шматочки тканини ПЩЗ людини переносили в 1%-й розчин альгінату ("Fluka", Норвегія), який безпосередньо перед застосуванням стерилізували пропускаючи через фільтр з порами 0,45 мкм ("Filtron", Німеччина). Це давало змогу також видалити білки і поліфеноли та досягти високої прозорості кінцевого розчину [12], після чого здійснювали мікроінкапсуляцію тканини ПЩЗ за стандартним методом [5].

Для цього через перший канал генератора мікрокапсул пропускали 1%-й розчин альгінату з рівномірно розподіленими шматочками паратиреоїдної тканини; через другий канал – повітря зі швидкістю 8–10 л/хв. З вихідного отвору генератора мікрокапсули з тканиною ПЩЗ потрапляли в гелеутворювальний розчин хлориду кальцію ("Sigma", США) з концентрацією 100 ммоль/л для перехресного зв'язування карбоксильних груп манурунової та гулуронової кислот альгінату, в якому їх інкубували протягом 15–30 хв і промивали кілька разів 0,9%-м розчином хлориду натрію.

Тривалість інкубації АЛМК у гелеутворювальному розчині залежала від діаметра мікрокапсул і концентрації біополімера та підбиралася експериментально [12]. Всі сольові розчини, які використовували в процесі мікроінкапсуляції, готували з pH 7,2 та осмоляльністю 290 мосмоль/л додаванням хлориду натрію та контролем за допомогою автоматичного осмомата ("Dig. L Knauer", Німеччина), після чого їх стерилізували пропускаючи через фільтр з порами 0,45 мкм ("Filtron", Німеччина).

Для створення моделі експериментального ГПТ у щурів-самців масою 100–150 г, яких утримували в звичайних умовах віварію на стандартному раціоні харчування, в асептичних умовах під ефірним наркозом і під контролем стереомікроскопа МБС-1 при 8-кратному збільшенні видаляли ПЩЗ разом з прилеглою частиною щитоподібної залози. Це пов'язано з анатомічними особливостями розташування цих залоз і найбільш повно відповідає клінічній практиці розвитку сталого ГПТ як одного з можливих ускладнень радикальної операції на щитоподібній залозі [13]. Трансплантацію мікроінкапсульованої тканини ПЩЗ людини в 2 мл стерильного 0,9%-го розчину хлориду натрію проводили тваринам під ефірним наркозом в підшкірну жирову основу черевної стінки або внутрішньоочеревинно.

На 7, 14, 26, 43, 69-ту добу після ксенотрансплантації для гістологічного дослідження відбирали АЛМК з паратиреоїдною тканиною людини. Мікрокапсули фіксували в рідині Буена протягом 18 год, двічі відмивали у 40° етиловому спирті, зневоднювали у спиртах зростаючої концентрації (40, 50, 60, 70, 80, 90, 96°), двічі просвітлювали у ксилолі по 5 хв і заливали у парафін ("Sigma", США) при 55 °С. Мікротомні зрізи завтовшки 5 мкм забарвлювали гематоксиліном-еозином, після чого проводили стандартні гістологічні дослідження, а за допомогою гвинтового окуляр-мікрометра і окулярної вставки-сітки вимірювали товщину АЛМК та оцінювали відносний розмір життєздатної залозистої паренхіми паратиреоїдної тканини відповідно.

На 7, 14, 26, 36, 43 і 69-ту добу після ксенотрансплантації мікрокапсульованої тканини ПЩЗ людини у щурів відбирали аліквоти сироватки крові та заморожували при -20 °С для подальшого кількісного визначення вмісту ПТГ людини імунорадіометричним методом з використанням набору реактивів "hPTH-120 min IRMA" ("BioSource Europe S.A.", Бельгія) та вимірюванням поглинання на лічильнику "Beckmann 5500B" ("Beckmann", США).

Одразу після використання генератор мікрокапсул ретельно промивали 0,9%-м розчином хлориду натрію до повного видалення залишків розчину альгінату та стерилізували автоклавуванням. Безпосередньо перед наступним використанням усі поверхні генератора, які стикалися з розчином альгінату, послідовно промивали 96%-м розчином етанолу і стерильним 0,9%-м розчином хлориду натрію до повного видалення слідів етанолу.

До початку дослідження було отримано позитивне рішення Комісії з етики Державної установи "Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України", а також інформована згода від кожного пацієнта. Всі маніпуляції з тваринами виконували відповідно до положень "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1986) і національних норм з біоетики (І Національний конгрес з біоетики, Київ, 2001).

Обробку результатів здійснювали стандартними методами варіаційної статистики із застосуванням критерію t Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати макроскопічного дослідження показали, що АЛМК, які виготовлені за стандартним методом [5], залишалися цілими протягом усього періоду спостереження після ксенотрансплантації щурам з експериментальним ГПТ в підшкірну жирову основу черевної стінки або внутрішньоочеревинно (рис. 1).

Гістологічні дослідження показали, що більшість фрагментів тканини ПЩЗ людини мали у своєму складі залозисті клітини, а також сполучну тканину (рис. 2,а). Паратиреоцити (ПТЦ) були округлої, інколи полігональної форми зі світлою цитоплазмою, нормо- і гіперхромними кулястими ядрами

та утворювали різні за розміром групи клітин. У фрагментах паратиреоїдної тканини зустрічалися також відокремлені прошарками сполучної тканини тиреоїдні фолікули, які містили колоїд з резорбційними вакуолями. АЛМК щільно прилягали до тканини ендокринної залози, мали хвилясту поверхню і досить пористу неоднорідну будову.

На 7-му добу після ксенотрансплантації мікроінкапсульована тканина ПЩЗ була представлена досить неоднорідною, однак життєздатною та функціонально активною секреторною паренхімою (див. рис. 2,б). ПТЦ полігональної та округлої форми із світлою цитоплазмою та з чіткими клітинними межами тісно прилягали один до одного. Округлі ядра були нормохромними або дещо гіперхромними. АЛМК мали чисту поверхню і складалися з досить "пухкого" полімерного шару, однак фрагменти тканини не сполучалися з навколишнім середовищем.

На 14-ту добу паратиреоїдна тканина складалася з життєздатних функціонально активних ПТЦ з великою світлою цитоплазмою і округлими ядрами (див. рис. 2,в). Мікрокапсули мали вільну від сполучної тканини поверхню, тісно прилягали до фрагментів тканини, однак будова їх стінки була неоднорідною, "пухкою" і мала досить великі пори.

На 26-ту добу тканина ПЩЗ містила досить велику кількість функціонально активних ПТЦ, межі між якими ставали більш чіткими та хвилястими (див. рис. 2,г). Подекуди зустрічались явища каріолізису та, як наслідок, без'ядерні секреторні клітини. Мікрокапсули мали нерівну поверхню з розташованими в ній великими порами.

На 43-тю добу зменшувалася загальна кількість життєздатних ПТЦ, які були представлені як невеликими групами, так і окремими клітинами (див. рис. 2,д). Ядра більшості ПТЦ були гіперхромними, однак зростала кількість безядерних секреторних клітин. Мікрокапсули мали нерівну розгалужену поверхню і розшаровану структуру.

На 69-ту добу переважна частина ПТЦ, які знаходилися в мікроінкапсульованій тканині людини здебільшого невеликими групами, зберігала життєздатність (див. рис. 2,е). Інша частина секреторних клітин містила вакуолізовану цитоплазму з асиметрично розташованими ядрами. Спостерігалося подальше зростання каріопікнозу. Мікрокапсули залишалися без видимих змін.

Застосування біополімерних мікрокапсул як імуноізолюючого бар'єра при трансплантації тканин або клітин ендокринних залоз показало свої безперечні переваги в експериментах на тваринах. Зокрема, електронно-мікроскопічне дослідження 40-

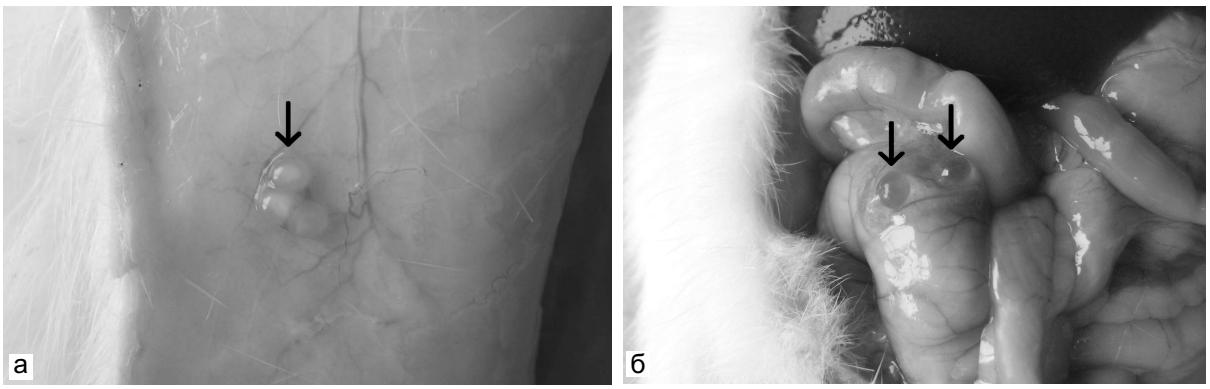

Рис. 1. Альгінатні мікрокапсули з тканиною паращитоподібної залози людини після ксенотрансплантації щурам з експериментальним гіпопаратиреозом у підшкірну жирову основу черевної стінки (а) або внутрішньоочеревинно (б)

тижневого ксенотрансплантата клітин ПЩЗ новонароджених поросят у черевній порожнині щурів з тотальною паратиреоїдектомією встановило, що на відміну від контрольної групи, в якій спостерігалося відторгнення трансплантата, в групі з мікроінкапсульованими клітинами майже всі трансплантовані альгінат-полілізин-альгінатні мікрокапсули були інтактними [10]. Мікроінкапсульовані ПТЦ та їх ядра мали неправильну форму, однак мембрани клітини та ядер були без видимих змін.

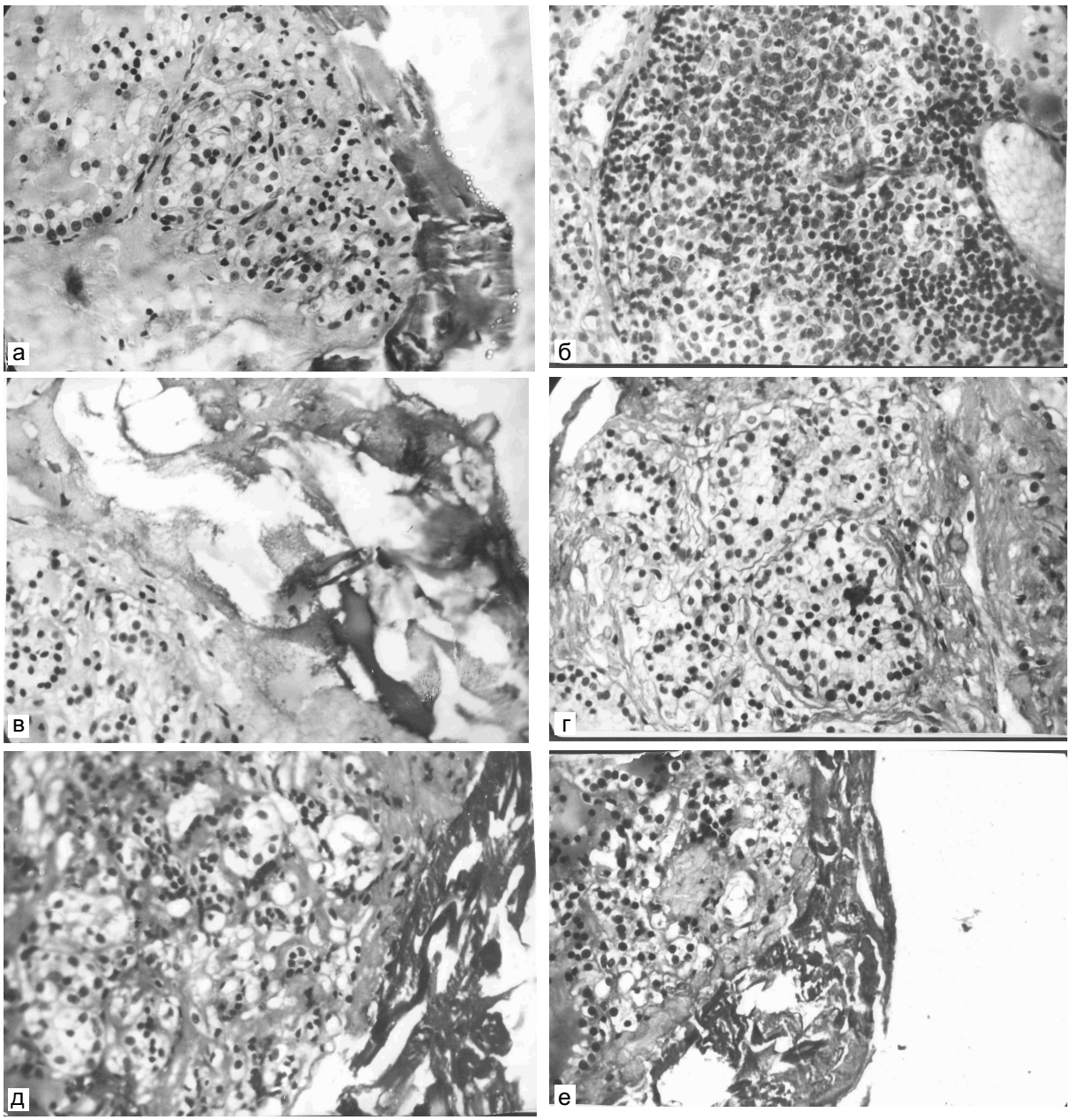

Рис. 2. Мікроінкапсульована тканина паращитоподібної залози людини до (а) та через 7 (б), 14 (в), 26 (г), 43 (д) і 69 (е) діб після ксенотрансплантації щурам з експериментальним гіпопаратиреозом. Забарвлення гематоксилін-еозином.х 300

Життєздатність ПТЦ становила близько 65 %, що забезпечувало нормальний вміст ПТГ і загального кальцію в крові щурів-реципієнтів протягом усього експерименту.

Деформація АЛМК, яку ми бачимо на наших рисунках у різні строки після ксенотрансплантації, за даними інших дослідників [2], є наслідком нерівномірного видалення води в процесі гістологічної обробки препаратів. Раніше було показано, що поверхня тришарових альгінат-полілізин-альгінатних мікрокапсул з тканиною ПЩЗ залишалася інтактною та вільною від фіброзного обростання впродовж 3 міс після імплантації у перитонеальну порожнину щурам після паратиреоїдектомії [9, 10].

Функціональними дослідженнями встановлено достатню гормональну активність мікроінкапсульованої тканини ПЩЗ людини у віддалені строки після ксенотрансплантації щурам з експериментальним ГПТ (рис. 3). Так, кількісне визначення ПТГ у крові тварин-реципієнтів показало, що його вміст на 7-му добу становив 49,08 пг/мл ± 8,38 пг/мл (n=3), на 14-ту добу - 29,40 пг/мл ± 8,08 пг/мл (n=2), на 26-ту добу - 20,49 пг/мл ± 3,61 пг/мл (n=3), на 36-ту добу - 24,23 пг/мл ± 8,68 пг/мл (n=3), на 43-тю добу - 32,93 пг/мл ± 10,15 пг/мл (n=3) і на 69-ту добу - 32,01 пг/мл ± 4,98 пг/мл (n=5).

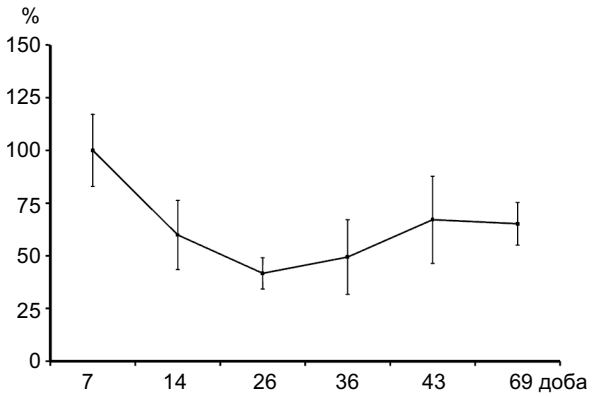

Рис. 3. Вміст паратиреоїдного гормону в сироватці крові щурів з експериментальним гіпопаратиреозом після ксенотрансплантації мікроінкапсульованої тканини паращитоподібної залози людини

Слід відмітити, що за нашими результатами вміст ПТГ у крові тварин-реципієнтів знаходився в межах норми (20–70 пг/мл). За даними інших дослідників відомо, що ксенотрансплантація мікроінкапсульованої тканини ПЩЗ людини щурам з попередньо проведеною тотальною паратиреоїдектомією призводила до появи ПТГ людини в сироватці крові цих тварин у перші доби після підсадки з подальшою стабілізацією на більш високому рівні (понад 200 пг/мл) впродовж тривалого часу [6]. У цей самий період вміст загального кальцію, який у щурів після паратиреоїдектомії, що перебували на стандартній дієті, не перевищував значення в 1,6–1,7 ммоль/л впродовж 4 тиж, зростав до нормальних значень (2,2–2,6 ммоль/л) [6, 7]. Екстирпація трансплантата одразу ж призводила до швидкого і суттєвого зниження вмісту ПТГ людини та загального кальцію до значень у тварин після паратиреоїдектомії, що є додатковим підтвердженням ефективності функціонування мікроінкапсульованого трансплантата [6-8].

ВИСНОВКИ

1. Мікроінкапсульована тканина ПЩЗ людини зберігає життєздатність і високу гормональну активність у віддалені строки після ксенотрансплантації щурам з експериментальним гіпопаратиреозом.

2. Трансплантація мікроінкапсульованої тканини ПЩЗ людини може бути рекомендована для терапії сталого гіпопаратиреозу в клінічній практиці.

Автори висловлюють щиру подяку дослідникам T.Bohrer, C.Hasse і M.Rothmund з Philipps-University (м. Марбург, Німеччина) за матеріально-технічне та науково-методичне забезпечення впровадження оригінальної методики в Державній установі “Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України”.

И.П. Пастер, И.А. Балла, А.Е. Коваленко, Н.Д. Тронько

БИОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ МИКРОИНКАПСУЛИРОВАННОЙ ТКАНИ ПАРАЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЧЕЛОВЕКА В ОТДАЛЁННЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ КСЕНОТРАНСПЛАНТАЦИИ КРЫСАМ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ГИПОПАРАТИРЕОЗОМ

Микроинкапсулированная ткань паращитовидной железы человека сохраняет жизнеспособность и высокую гормональну активность в отдаленные сроки после трансплантации крысам с экспериментальным гипопаратиреозом, что свидетельствует о перспективности её применения для компенсации гипофункционального состояния паратиреоидной системы в клинической практике.
Ключевые слова: паращитовидная железа, микроинкапсуляция, гипопаратиреоз, ксенотрансплантация, гистология, паратгормон.

I.P. Pasteur, I.A. Balla, A.Ye. Kovalenko, M.D. Tronko

HISTOLOGICAL AND HORMONAL CHARACTERISTIC OF MICROENCAPSULATED HUMAN PARATHYROID TISSUE IN THE REMOTE TERMS AFTER XENOTRANSPLANTATION TO RATS WITH EXPERIMENTAL HYPOPARATHYROIDISM

Microencapsulated human parathyroid tissue preserves the viability and high ability to secrete parahormone in the remote terms after transplantation to rats with experimental hypoparathyroidism, which suggests good prospects of using this tissue in the presence of compensated hypofunctional state of parathyroid system in clinical practice.
Key words: parathyroid, microencapsulation, hypoparathyroidism, xenotransplantation, histology, parathormone.

State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the AMS of Ukraine", Kyiv

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Calafiore R., Basta G., Luca G. et al. Microencapsulated pancreatic islet allografts into nonimmunosuppressed patients with type I diabetes // Diabetes Care. – 2006. – **29**, № 1. – P. 137–138.
2. De Vos P., Hamel A.F., Tatarkiewicz K. Considerations for successful transplantation of encapsulated pancreatic islets // Diabetologia. – 2002. – **45**, № 2. – P. 159–173.
3. Elliott R. B., Escobar L., Garkavenko O. et al. No evidence of infection with porcine endogenous retrovirus in recipients of encapsulated porcine islet xenografts // Cell Transplant. – 2000. –**9**, № 6. – P. 895–901.
4. Elliott R. B., Escobar L., Tan P. L. et al. Live encapsulated porcine islets from a type 1 diabetic patient 9.5 yr after xenotransplantation // Xenotransplantation. – 2007. – **14**, № 2. – P. 157–161.
5. Figliuzzi M., Plati T., Cornolti R. et al. Biocompatibility and function of microencapsulated pancreatic islets // Acta Biomaterialia. – 2006. – **2**, № 2. – P. 221–227.
6. Hasse C., Schrezenmeir J., Stinner B. et al. Successful allotransplantation of microencapsulated parathyroids in rats // World J. Surg. – 1994. **18**, № 4. – P. 630–634.
7. Hasse C., Klock G., Zielke A. et al. Transplantation of parathyroid tissue in experimental hypoparathyroidism: in vitro and in vivo function of parathyroid tissue microencapsulated with a novel amitogenic alginate // Int. J. Artif. Organs. – 1996. – **19**, № 12. – P. 735–741.
8. Hasse C., Zielke A., Klock G. et al. Isotransplantation of microencapsulated parathyroid tissue in rats // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 1997. – **105**, № 1. – P. 53–56.
9. Lee C.H., Wang Y.J., Kuo S.M., Chang S.J. Microencapsulation of parathyroid tissue with photosensitive poly(L-lysine) and short chain alginate-co-MPEG // Artif. Organs. – 2004. – **28**, № 6. – P. 537–542.
10. Lemin L., Song Y., Song C. et al. Successful xenotransplantation of microincapsullated newborn pig parathyroid cells in the treatment of hypoparathyroidism in rats // Chin. Med. J. – 2003. –**16**, № 8. – P. 1161–1165.
11. Lim F., Sun A.M. Microencapsulated islets as bioartificial endocrine pancreas // Science. – 1980. – **210**, № 4472. – P. 908–910.
12. Smidsrod O., Skjak-Bræk G. Alginate as immobilization matrix for cells // Trends Biotechnol. – 1990. – **8**, № 3. – P. 71–78.
13. Thomusch O., Machens A., Sekulla C. et al. The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: a multivariate analysis of 5846 consecutive patients // Surgery. – 2003. – **133**, № 2. – P. 180–185.
14. Tibell A., Rafael E., Wennberg L. et al. Survival of macroencapsulated allogeneic parathyroid tissue one year after transplantation in nonimmunosuppressed humans // Cell Transplant. – 2001. – **10**, № 7. – P. 591–599.
15. Uludag H., De Vos P., Tresco P.A. Technology of mammalian cell encapsulation // Adv. Drug. Deliv. Rev. – 2000. – **42**, № 1–2. – P. 29–64.
16. Wu Z. G., Shi Z. Q., Lu Z. N. et al. In vitro culture and transplantation of encapsulated human fetal islets as an artificial endocrine pancreas // ASAIO Trans. – 1989. – **35**, № 3. – P. 736–738.
17. Zimmermann U., Cramer H., Jork A. et al. Microencapsulation-based cell therapy // In.: Biotechnology. Edited by Rehm H.-J. and Reed G. Weinheim: Wiley-VCH, 2001. – P. 547–571.

ДУ "Ін-т ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України", Київ
E-mail: pasteur@bigmir.net

Матеріал надійшов до редакції 13.07.2009