

УДК 615.035.1

В.И. СЕВАСТЬЯНОВ^{1,2}, Н.В. ПЕРОВА^{1,2}¹Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова, 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1²Институт медико-биологических исследований и технологий, 123557, г. Москва, Б. Тишинский пер., д. 43/20, стр. 2

Биополимерный гетерогенный гидрогель Сферо®ГЕЛЬ — инъекционный биодеградируемый имплантат для заместительной и регенеративной медицины

Севастьянов Виктор Иванович — доктор биологических наук, профессор, заведующий отделом биомедицинских технологий и тканевой инженерии ФНЦТИО, директор ИМБИИТ, тел. (499) 196–88–74, e-mail: viksev@yandex.ru

Перова Надежда Викторовна — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории тканевой инженерии и систем доставки отдела биомедицинских технологий и тканевой инженерии ФНЦТИО, заместитель директора ИМБИИТ, тел. (499) 252–36–09, e-mail: 89266076625@mail.ru

Представлен краткий обзор экспериментально-клинических исследований композиции гетерогенного имплантируемого геля — Сферо®ГЕЛЬ, получаемый из тканей животного происхождения по защищенной патентом технологии ультрадиспергирования с последующей радиационной сшивкой. Доклиническими исследованиями доказана биологическая безопасность и функциональная эффективность биоимплантата. Клинические исследования были проведены в ряде крупных медицинских центров Москвы. Приведены примеры экспериментально-клинического применения Сферо®ГЕЛЬ в различных областях заместительной и регенеративной медицины.

Ключевые слова: биорезорбируемый микрогетерогенный гидрогель, биоискусственный внеклеточный матрикс, заместительная хирургия, регенеративная медицина, тканевая инженерия.

V.I. SEVASTYANOV^{1,2}, N.V. PEROVA^{1,2}¹Federal Scientific Center for Transplantology and Artificial Organs named after Acad. V.I. Shumakov, 1 Shchukinskaya St., Moscow, Russian Federation, 123182²Institute for Medical–Biological Research and Technologies, 43/20 B. Tishinskiy per., building 2, Moscow, Russian Federation, 123557

Bio-polymer heterogenic hydrogel Sphero®GEL — an injection biodegradable implant for substitutive and regenerative medicine

Sevastyanov V.I. — Doctor of Biology, Professor, Head of the Department of Biomedical Technologies and Tissue Engineering of FSCTAO, Director of IMBRT, tel. (499) 196–88–74, e-mail: viksev@yandex.ru

Perova N.V. — Doctor of Biology, Leading Researcher of the Laboratory of Tissue Engineering and Delivery Systems of the Department of Biomedical Technologies and Tissue Engineering of FSCTAO, Deputy Director of IMBRT, tel. (499) 252–36–09, e-mail: 89266076625@mail.ru



The article presents a brief review of experimental-clinical research of the composition of heterogenic implantable gel — Sphero®GEL, obtained from animal tissues by the patented technology of ultradispersion with radiation cross-links. The pre-clinic research has proved the biological safety and functional efficiency of the bio-implant. The clinical research was carried out in a number of large medical centers in Moscow. Examples are given of the experimental-clinical application of Sphero®GEL in various branches of substitutive and regenerative medicine.

Key words: bio-resorbed microheterogenic hydrogel, bio-artificial territorial matrix, substitutive surgery, regenerative medicine, tissue engineering.

Введение

Наибольший интерес для заместительной и регенеративной медицины представляют имплантаты из биологических полимерных материалов (биополимеров), занимающих особую нишу на рынке биорезорбируемых (биodeградируемых) имплантируемых материалов и изделий [1, 2].

Биополимерные материалы или их композиции, содержащие биологически активные вещества, в наибольшей степени удовлетворяют основным требованиям, предъявляемым к имплантируемым изделиям для заместительной и регенеративной медицины таким, как:

- биосовместимость изделия и продуктов его деградации;
- наличие биостимулирующих свойств;
- возможность регулировать время биodeградации;
- способность к неоваскуляризации и неoinнервации;
- выполнение функций каркаса и питательной среды для клеточных компонентов тканеинженерных конструкций;
- хорошие адгезивные свойства к клеточным культурам;
- стимулирование процессов пролиферации и дифференциации клеток;
- возможность стерилизации без изменения медико-технических свойств конечного продукта.

К биополимерным материалам, предназначенным для использования в заместительной и регенеративной медицине, относится композиция гетерогенного имплантируемого геля *Сферо®ГЕЛЬ* [1-4].

Целью настоящей работы является краткий обзор проведенных исследований, посвященных экспериментально-клиническому применению нового имплантируемого биodeградируемого материала — *Сферо®ГЕЛЬ*, разработанного в АНО «Институт медико-биологических исследований и технологий» совместно с ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва.

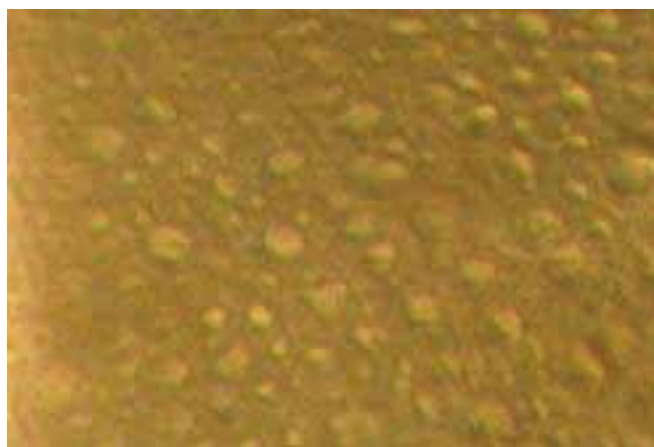
Основные свойства микроструктурированного биополимерного имплантата *Сферо®ГЕЛЬ*

Композиция гетерогенного имплантируемого геля *Сферо®ГЕЛЬ* представляет собой микроструктурированный биополимерный гидрогель, выпускаемый под торговым знаком *Сферо®ГЕЛЬ*, ФСР 2012/13033 от 01.02.2012 г. Производитель ЗАО «БИОМИР сервис», г. Краснознаменск, Россия.

Сферо®ГЕЛЬ получают из гидролизата коллаген-содержащих тканей животного происхождения, с использованием технологии ультрадиспергирования гидрогелей с последующей радиационной сшивкой [5]. По своей сути *Сферо®ГЕЛЬ*, содержащий практически все компоненты внеклеточного матрикса тканей животного происхождения, относится к биoактивным биомиметическим гидрогелям [6]. Наличие микрогетерогенной структуры гидро-

геля (рис. 1) позволило увеличить время его биорезорбции до нескольких месяцев по сравнению с биоимплантатами из коллагена, рассасывающихся в течение 3-4 недель и повышающих риск формирования рубцовой ткани.

Рисунок 1. Микрофотография гетерогенной структуры *Сферо®ГЕЛЬ*. Оптическая микроскопия, ув. Х40



По данным СЭМ (сканирующей электронной микроскопии), *Сферо®ГЕЛЬ* обладает развитой структурой диффузионных пор от 200 до 400 мкм, что позволяет клеткам свободно прикрепляться к поверхности микрочастиц (рис. 2). Методом атомно-силовой микроскопии (АСМ) была обнаружена пористая структура микрочастиц с размером пор 2-4 мкм, что является позитивным свойством в процессах неоваскуляризации и неoinнервации тканеинженерных конструкций на его основе.

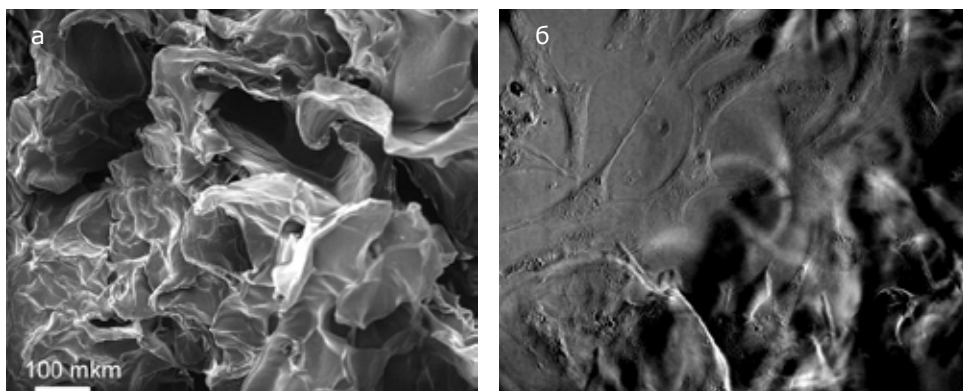
Конечный продукт *Сферо®ГЕЛЬ* представляет собой находящийся в шприце стерильный прозрачный, слегка опалесцирующий, вязко-упругий гидрогель, имеющий, в ряде случаев, видимую зернистую структуру (рис. 3). Содержание связанной воды в *Сферо®ГЕЛЬ* не менее $32,8 \pm 0,5$ мас.%, набухаемость — не ниже $86,6 \pm 3,0$ мас.%, pH — 6,8-7,2.

Варьируя степень сшивки, размер микрочастиц биополимерного гидрогеля в диапазоне от 30 до 300 мкм и отношение твердой (микрочастицы) и жидкой фаз был создан линейный ряд имплантатов, отличающихся временем биodeградации и реологическими свойствами. Преобладание упругих свойств над вязкостными свойствами позволяют *Сферо®ГЕЛЬ* оставаться в области его имплантации в мягкие ткани до полной резорбции, что было доказано, например, в экспериментах на крысах при имплантации в подкожно-жировую клетчатку (рис. 4).

Биологическая безопасность *Сферо®ГЕЛЬ* была доказана в экспериментах *in vitro* и *in vivo*, прове-

Рисунок 2.

А — структура биоимплантата *Сферо*[®]ГЕЛЬ. Сканирующая электронная микроскопия;
Б — фибробластоподобные мезенхимальных стволовых клеток костного мозга крыс (Вистар) на поверхности *Сферо*[®]ГЕЛЬ. Время культивирования — 7 суток. Оптическая микроскопия, ув. x 400

**Рисунок 3.**

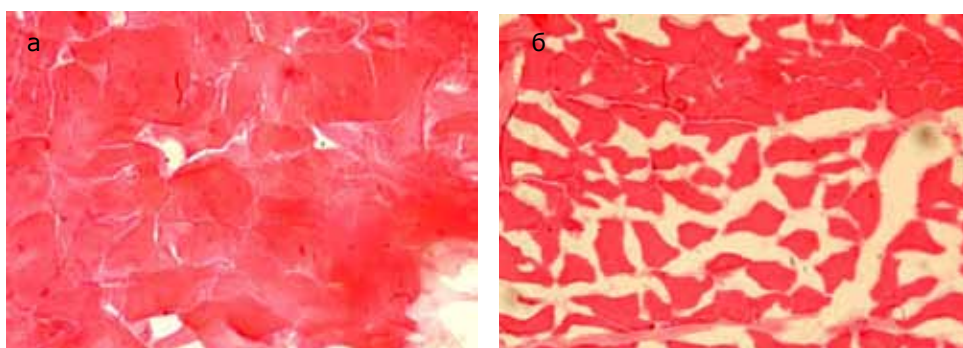
Общий вид инъекционной формы композиции гетерогенного геля *Сферо*[®]ГЕЛЬ

**Рисунок 4.**

Резорбция *Сферо*[®]ГЕЛЬ (красная окраска) при имплантации в подкожно-жировую клетчатку крысы.

А — гистологическая картина после имплантации в подкожно-жировую клетчатку на сроке 1 месяц. (Ув. X 200) гематоксилин — эозин;

Б — гистологическая картина после имплантации в подкожно-жировую клетчатку на сроке 3 месяца. (Ув. X 200) гематоксилин — эозин



денных в соответствии с национальным стандартом ГОСТ Р ISO 10993 в лаборатории, аккредитованной для доклинических испытаний медицинских изделий.

Рассмотрим несколько наиболее характерных примеров экспериментально-клинического применения биополимерного микрогетерогенного коллагенсодержащего гидрогеля *Сферо*[®]ГЕЛЬ [1-4, 7-21].

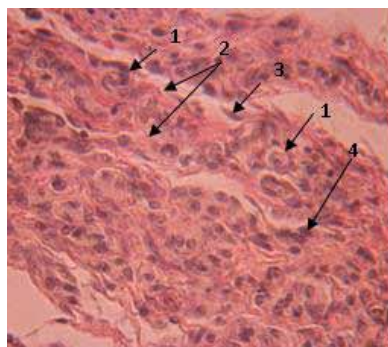
***Сферо*[®]ГЕЛЬ в технологиях заместительной хирургии**

*Применение микрогетерогенного биоимплантата *Сферо*[®]ГЕЛЬ при дегенеративно-дистрофических поражениях суставов*

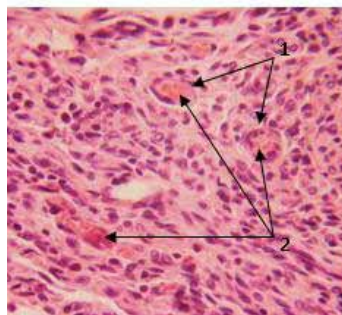
Самой распространенной формой поражения суставов, которая встречается у каждого третьего пациента в возрасте от 45 до 64 лет и у 60-70% больных старше 65 лет, является остеоартроз [22]. В основе заболевания лежит изнашивание, истончение и гибель суставного хряща с выпадением его амортизационной функции с последующим дегенеративно-дистрофическим изменением.

При проведении проспективного двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования было достоверно установлено положительное действие внутрисуставного введения *Сферо*[®]ГЕЛЯ в течение не менее 3-х месяцев па-

Рисунок 5.
Рубцовая ткань в зоне перерыва седалищного нерва



А
Соединительнотканьные волокна рубца нерва с клеточными прослойками после перерезки. 21-е сутки послеоперационного периода:
1 - кровеносный сосуд;
2 - соединительнотканьные волокна;



Б
Сосуды соединительнотканьного рубца седалищного нерва при применении имплантата «Сферо®Гель» в области перерезки. 21-е сутки после операции:
1 - кровеносные сосуды;
2 - эритроциты

циентам с гонартрозом: уменьшение боли и улучшение функциональной активности сустава при хорошей переносимости инъекции препарата [16]. Можно предположить, что благодаря биостимулирующим свойствам биоимплантата *Сферо®ГЕЛЬ*, инициируются процессы собственной регенерации гиалинового суставного хряща.

Применение микрогетерогенного биоимплантата *Сферо®ГЕЛЬ* при поражениях периферической нервной системы

Главным препятствием на пути регенерирующих нервных волокон при хирургическом лечении повреждений периферической нервной системы является зона рубца между концами сшитого нерва. Для уменьшения вероятности формирования рубцовой ткани была предложена имплантация *Сферо®ГЕЛЯ* в зону хирургического вмешательства [10].

Экспериментальные исследования выполняли на самках нелинейных крыс, весом 200-250 гр. на седалищных нервах обеих задних конечностей. Все животные были разделены на две группы: 1 (контроль) — перерезка седалищного нерва с последующей его сшивкой без введения какого-либо препарата; 2 — перерезка седалищного нерва с введением в зону операции биоимплантата *Сферо®ГЕЛЬ*. В контрольной группе животных в области шва нерва образовывалась грубая соединительная ткань, содержащая клеточные элементы (фибробласты, фиброциты, шванновские клетки) (рис. 5 А). Среди волокон соединительной ткани рубца отмечали регенерирующие аксоны. При введении *Сферо®ГЕЛЯ* в область шва нерва наблюдали формирование более рыхлой рубцовой ткани и улучшение прорастания аксонов через область анатомического повреждения нерва (рис. 5 Б). Доказанный положительный эффект применения *Сферо®ГЕЛЯ* при реконструктивной хирургии периферических нервов был подтвержден клиническими исследованиями [11].

***Сферо®ГЕЛЬ* в технологиях тканевой и регенеративной медицины**

Регенеративная (восстановительная) медицина — это обобщенный термин для обозначения различных терапевтических и хирургических клеточных технологий, направленных на частичную или полную компенсацию функций поврежденных или утраченных органов (тканей). В регенеративной медицине выделяют два основных направления [2].

Одно из них — регенеративная клеточная (или просто клеточная) терапия связана со стимулированием клеточной/тканевой регенерации с помощью трансплантации стволовых клеток или их ассоциатов с соматическими клетками.

Второе направление заключается в восстановлении целостности и функций тканей и органов с помощью, так называемых, биоискусственных (тканеинженерных) конструкций (ТИК), включающие в себя следующие компоненты:

- клетки, способные формировать функционирующий внеклеточный матрикс;
- подходящий биodeградируемый носитель (матрикс) для трансплантации клеток;
- биоактивные молекулы (цитокины, факторы роста), которые оказывают биостимулирующее действие на клетки поврежденной ткани.

Проведенные многочисленные исследования в условиях *in vitro* и *in vivo* доказали способность биоимплантата *Сферо®ГЕЛЬ* длительное время поддерживать жизнедеятельность клеток, включая процессы дифференциации, пролиферации и синтеза собственного внеклеточного матрикса, который постепенно замещает резорбирующийся биоимплантат [2-4, 7, 9, 12-14, 17-21]. Кратко остановимся на основных результатах, связанных с разработкой тканеинженерных конструкций хрящевой ткани, печени и поджелудочной железы, в которых матриксом является *Сферо®ГЕЛЬ*.

Тканеинженерная конструкция хрящевой ткани

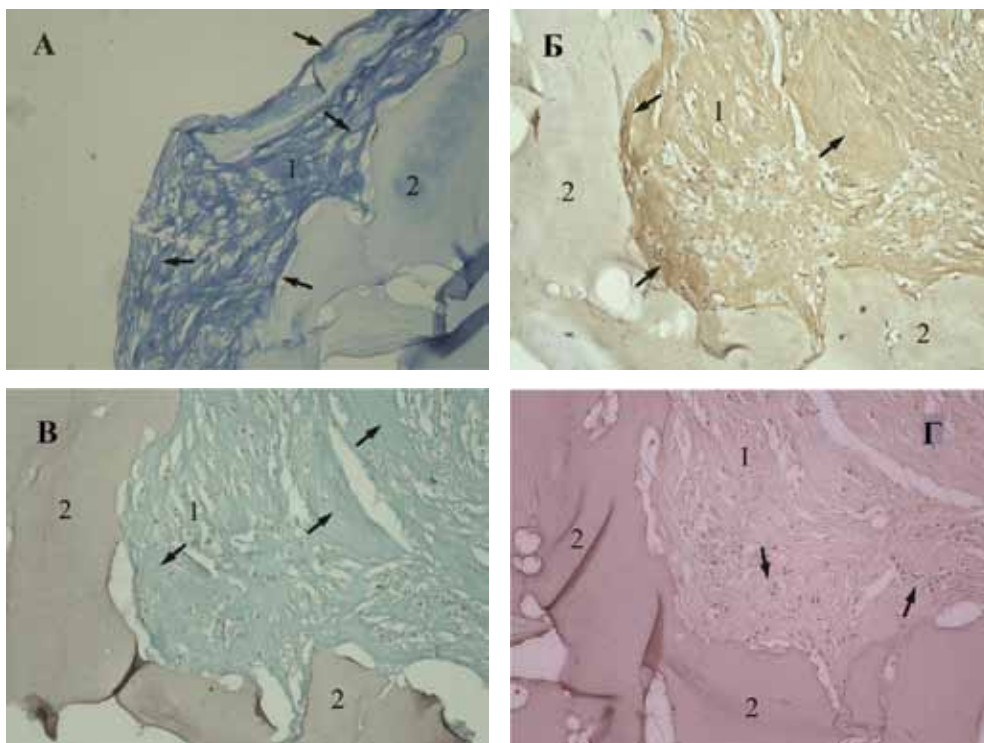
В последнее время для получения эквивалента хрящевой ткани разрабатывают тканеинженерные конструкции с применением различных трехмерных полимерных матриксов [2, 23].

В проведенных нами экспериментальных исследованиях в условиях *in vivo* и *in vitro* была показана перспективность данного подхода для формирования тканеинженерной конструкции хрящевой ткани человека (ТИК ХТч) в условиях *in situ* при имплантации клеточно-инженерной конструкции хрящевой ткани (КИК ХТ), состоящей из биополимерного микроструктурированного гидрогелевого матрикса (*Сферо®ГЕЛЬ*-лонг) и мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани человека (МСК ЖТч) [2, 19, 21].

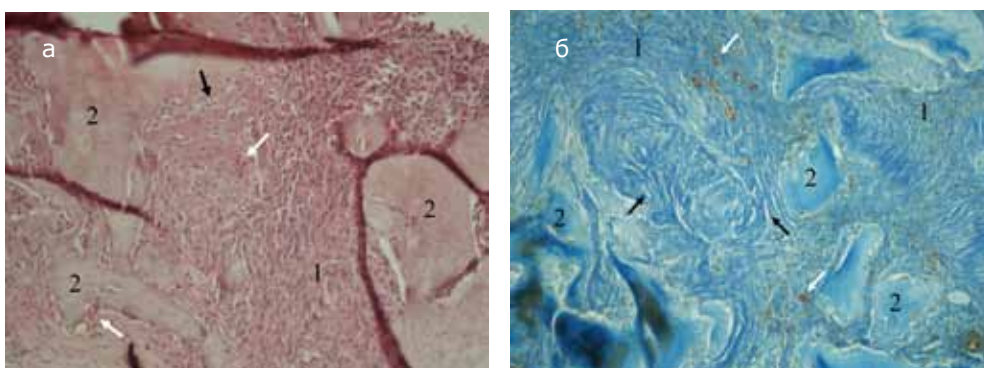
Было доказано, что оптимальными условиями формирования ТИК ХТч *in vitro* являются хондрогенная дифференцировка МСК ЖТч в процессе культивирования непосредственно в *Сферо®ГЕЛЬ*-лонг при плотности посева 2×10^6 кл/мл матрикса. При культивировании КИК ХТ выбранного состава (*Сферо®ГЕЛЬ*, МСК ЖТч, хондрогенная среда) к 42 суткам хондрогенной дифференцировки наблюдали увеличение клеточной массы, прорастание клеток в толщу биоимплантата и увеличение количества внеклеточного матрикса, вырабатываемого клетками. Клетки активно пролиферировали и вырабатывали компоненты собственного внеклеточного матрикса, в частности, гликозаминогликаны (ГАГ) и коллаген II типа, которые постепенно замещали резорбирующий гидрогелевый матрикс (фиолетовая окраска),

Рисунок 6.

Формирование ТИК хрящевой ткани из КИК ХТ, состоящей из БМГМ и МСК ЖТч, 42 суток хондрогенной дифференцировки: А — окрашивание на коллаген по методу Маллори (указано стрелками), Б — иммуногистохимическое окрашивание антителами к коллагену человека II типа (показано стрелками), В — окрашивание альциановым синим на гликозаминогликаны (указано стрелками), Г — лакуноподобные структуры (изогенные группы клеток показаны стрелками), окрашивание гематоксилином и эозином. 1 — МСК ЖТч, 2 — БМГМ. Ув. X 200 [21]

**Рисунок 7.**

28 суток подкожной имплантации КИК ХТ, состоящей из БМГМ и МСК ЖТч: А — окрашивание гематоксилином и эозином (черными стрелками указаны лакунообразные структуры); Б — окрашивание на коллаген по методу Маллори (указано черными стрелками). 1 — гетерогенная клеточная популяция, 2 — БМГМ, капилляры указаны белыми стрелками. Ув. X 200 [21]



что может говорить о начале формирования *in vitro* тканеинженерной конструкции ХТ (рис. 6) [21].

Эксперименты *in vivo* подтвердили возможность формирования ТИК хрящевой ткани в месте подкожной имплантации клеточно-инженерной конструкции хрящевой ткани. Через 28 суток в препаратах опытной группы наблюдали более выраженную, по сравнению с предыдущим сроком наблюдения, резорбцию биополимерного гидрогеля с замещением его рубцовой тканью (рис. 7).

Выявлено прогрессивное увеличение массы коллагеновых волокон (рис. 7 Б) и локальное сине-

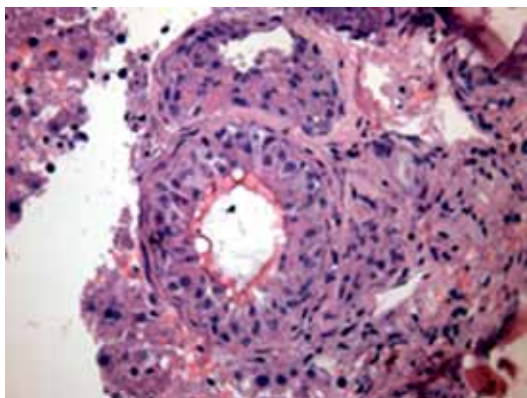
зеленое окрашивание, характерное для ГАГ. В отдельных участках имплантата встречаются немногочисленные лакунообразные структуры, характерные для хрящевой ткани (рис. 7 А). Можно предположить, что на более поздних сроках собственный внеклеточный матрикс ТИК ХТ постепенно заместит резорбирующийся временный биополимерный матрикс *Сферо*®ГЕЛЬ с образованием полностью биологической хрящевой ткани.

Тканеинженерная конструкция печени

В многочисленных работах для создания ТИК печени привлекают различной природы 2D- и 3D-матрицы,

Рисунок 8.

Гистологическая картина после имплантации клеточно-инженерной конструкции (КИК) печени на 180 суток (экспериментальная модель хронического токсического фиброзирующего повреждения печени крысы). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. X 400. Интеграция пересаженных аллогенных клеток печеночной тканью реципиента с исчезновением признаков фиброза [19]



включая децеллюляризованную печень, и клеточные компоненты из разных источников [24].

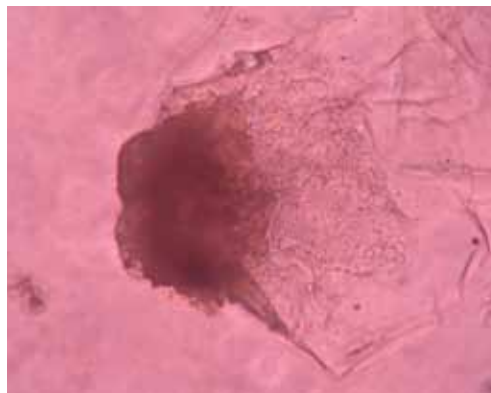
Проведенная серия исследований по созданию инъекционной тканеинженерной конструкции печени показала перспективность использования живого организма как биореактора для формирования *in situ* тканеинженерной конструкции печени [12, 17, 18]. Образцы КИК печени, состоящие из *Сферо*[®]ГЕЛЬ и сокультивированных аллогенных клеток и печени и МСК костного мозга крыс, имплантировали в паренхиму печени крысы через 7 суток после завершения моделирования хронического токсического фиброзирующего повреждения печени (затравка крыс CCl_4 в течение 42 суток). На 7 суток после окончания затравки наблюдали четко выраженные признаки фиброза (появление ложных долек печени). В контрольной группе крыс, которым вводили физиологический раствор, к 90 суткам после окончания затравки наблюдали дальнейшее разрастание соединительной ткани и формирования внутридолькового фиброза с циррозом печени к 180 суткам.

Напротив, в экспериментальной группе животных через 90 суток в клеточных структурах имплантированных клеточно-инженерных конструкций отмечался высокий уровень гликоген-аккумулирующей активности гепатоцитов, а сами конструкции оказываются функционирующими и полностью интегрированными печеночной тканью реципиента. Через 180 суток имплантации клеточно-инженерные конструкции были полностью интегрированы печеночной тканью реципиента с образованием новых функционирующих кровеносных сосудов и желчных протоков (рис. 8).

Проведенные биохимические и гистологические исследования показали, что имплантация предложенной КИК в паренхиму печени способствует дефиброзированию ткани поврежденной печени и нормализации показателей функции печени по сравнению с контролем.

Рисунок 9.

Формирование однослойной культуры вокруг очага прикрепления флотирующей культуры островковых клеток поджелудочной железы новорожденных кроликов к биоматриксу *Сферо*[®]ГЕЛЬ-лонг. Ув. X 400 [22]



Тканеинженерная конструкция поджелудочной железы

В отличие от биоинженерных конструкций хрящевой ткани и печени работы по созданию ТИК многочисленны [25]. В качестве матриц используются, главным образом, гидрогелевые коллаген-содержащие матриксы.

В качестве первого шага создания тканеинженерной конструкции поджелудочной железы явилось исследование влияния *Сферо*[®]ГЕЛЯ на культуру островковых клеток (ОК) [20]. При совместной в течение 2-х недель инкубации культур ОК со *Сферо*[®]ГЕЛем было отмечено прикрепление ОК к поверхности биоматрикса. Часть прикрепившихся к биоматриксу ОК содержали значительную часть клеток, демонстрировавших позитивную реакцию при окрашивании антителами к цитокератину 19 — специальному маркеру протокового эпителия. Одновременно в процессе совместной инкубации культур и БМГМ вокруг части прикрепившихся культур ОК формировались эпителиподобные однослойные зоны роста, являющимися прогениторными клетками поджелудочной железы, то есть предшественниками ОК (рис. 9).

Из представленных результатов следует, что *Сферо*[®]ГЕЛЬ способствует длительному сохранению морфо-функциональных свойств флотирующих культур ОК и росту прогениторных клеток поджелудочной железы в условиях *in vitro* и может быть использован в качестве инъекционного носителя при создании тканеинженерной конструкции поджелудочной железы.

Заключение

Таким образом, доклиническими и клиническими исследованиями были доказаны высокие биосовместимые и биостимулирующие свойства биополимерного микрогетерогенного гидрогеля *Сферо*[®]ГЕЛЬ.

Приоритетными областями применения *Сферо*[®]ГЕЛЯ в настоящее время являются:

- хирургическое лечение остеоартроза;
- профилактика формирования грубых послеоперационных рубцовых тканей при хирургическом лечении травм периферических;
- тканевая инженерия и регенеративная медицина.

Исследования выполнены при частичной финансовой поддержке РФФИ в рамках гранта №13-04-12017офи_м и РНФ в рамках гранта №14-25-00055.



ЛИТЕРАТУРА

1. Шумаков В.И., Севастьянов В.И. Биополимерные матрицы для искусственных органов и тканей // *Здравоохранение и медицинская техника*. — 2003. — № 4. — С. 30-32.
2. Севастьянов В.И., Перова Н.В., Немец Е.А., Сургученко В.А., Пономарева А.С. Примеры экспериментально-клинического применения биосовместимых материалов в регенеративной медицине. В книге: *Биосовместимые материалы (учебное пособие)*. Под ред. В.И. Севастьянова и М.П. Кирпичникова. — М.: МИА, 2011. — С. 237-252.
3. Перова Н.В., Порунова Ю.В., Урьяш В.Ф., Фаминская Л.А., Крашенинников М.Е., Расулов М.Ф., Онищенко Н.А., Севастьянов В.И., Шумаков В.И. Биодegradуемый коллагенсодержащий матрикс Сферогель™ для клеточной трансплантации // *Перспективные материалы*. — 2004. — № 2. — С. 52-59.
4. Севастьянов В.И. Биоматериалы, системы доставки лекарственных веществ и биоинженерия // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. — 2009. — Т. XI, № 3. — С. 69-80.
5. Севастьянов В.И., Перова Н.В. Инъекционный гетерогенный биополимерный гидрогель для заместительной и регенеративной хирургии и способ его получения. Патент РФ № 2433828 (2011).
6. Fisher S.A., Tam R.Y., Shoichet M.S. Tissue mimetics: engineered hydrogel matrices provide biomimetic environments for cell growth // *Tissue Engineering*. — 2014. — Part A. — 20 (5, 6). — P. 895-898.
7. Sevastianov V.I. Research and development of bioartificial organs and tissues by using biopolymer materials // *J. Guangdong Non-Ferrous Metals*. — 2005. — Vol. 15, № 2-3. — P. 53-59.
8. Sevastianov V.I., Lubyako A.A., Perova N.V., Grishin S.M. etc. First trial usage of the biodegradable matrix Sphero@GEL in the reconstructive surgery. Материалы IX Российско-Китайского симпозиума «Новые материалы и технологии». В журнале: «Перспективные материалы (специальный выпуск)». — 2007. — Т. 1. — С. 147-152.
9. Sevastianov V.I., Vasilets V.N., Agarov I.I. Biopolymer implants for high-technology assistance in the field of replacement and regenerative medicine // *Rare metals*. — 2009. — Vol. 28. — P. 84-86.
10. Федяков А.Г., Древаль О.Н., Кузнецов А.В., Севастьянов Ф.И., Перова Н.В., Чапандзе Г.Н., Немец Е.А., Сатанова Ф.С. Экспериментальное обоснование применения гелевого имплантата «Сферо@Гель» и пленочного имплантата «ЭластоПОБ@» при травме периферической нервной системы в эксперименте // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. — 2009. — Т. XI, № 4. — С. 75-80.
11. Федяков А.Г., Древаль О.Н., Севастьянов В.И., Перова Н.В., Кузнецов А.В., Чапандзе Г.Н. Экспериментально-клиническое обоснование применения биодegradуемых имплантатов в хирургическом лечении поражений периферических нервов // *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. — 2010. — № 3. — С. 15-18.
12. Shagidulin M., Onishchenko N., Krashennnikov M., Iljinsky I., Mogeiko N., Lundup A., Shemerko N., Andriyanova A., Nemetc E., Sevastianov V., Gautier S. Transplantation liver cells and multipotent mesenchymal stromal cells for correction and treatment of hepatic failure. Proceeding of 45th Congress of the European Society for Surgical Research — ESSR, Geneva, Switzerland, 9-12 June, 2010. — 2010. — P. 83-86.
13. Литвак Г.Ю., Баринов А.В., Комаров В.В., Тюнина Г.К., Перова Н.В., Севастьянов В.И., Лубяко А.А., Шумаков В.И. Трансплантация первичной культуры островковой ткани ксеногенной поджелудочной железы больным сахарным диабетом // *Технологии живых систем*. — 2010. — Т. 7, № 1. — С. 19-27.
14. Сургученко В.А., Пономарева А.С., Кирсанова Л.А., Бубенцова Г.Н., Скалецкий Н.Н., Севастьянов В.И. Формирование тканеинженерной конструкции хрящевой ткани в условиях in vitro // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. — 2013. — 15 (3). — С. 66-72.
15. Севастьянов В.И., Перова Н.В., Сайковский Р.С., Соловьева И.В. Применение инъекционных форм биополимерных гетерогенных гидрогелей при дегенеративно-дистрофических поражениях суставов. Практическое пособие для врачей. — Москва: Триада, 2012. — 27 с.
16. Сайковский Р.С., Савенкова Н.А., Аверьянов А.В., Лисица А.В. Эффективность применения препарата Сферогель для лечения гонартроза // *Клиническая практика*. — 2013. — 3. — С. 4-10.
17. Готье С.В., Шагидулин М.Ю., Онищенко Н.А., Крашенинников М.Е., Ильинский И.М., Можейко Н.П., Люндуп А.В., Волкова Е.Н., Петраков К.В., Аврамов П.В., Перова Н.В., Севастьянов В.И. Коррекция хронической печеночной недостаточности при трансплантации клеток печени в виде суспензии и клеточно-инженерных конструкций (экспериментальное исследование) // *Вестник РАМН*. — 2013. — № 4. — С. 44-51.
18. Шагидулин М.Ю., Горкун А.А., Онищенко Н.А., Крашенинников М.Е., Ильинский И.М., Можейко Н.П., Башкина Л.В., Сабурова И.Н., Севастьянов В.И., Готье С.В. Использование МСК различной онтогенетической зрелости для коррекции хронического фиброзирующего повреждения печени // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. — 2013. — Т. XV, № 3. — С. 73-82.
19. Surguchenko V.A., Ponomareva A.S., Kirsanova L.A., Bubentsova G.N., Skaletskij N.N., Sevastianov V.I. On the Possibility of in Vitro Formation of Tissue-engineered Construct of Cartilage on the Basis of Cell-engineered Construct Composed of Biopolymer Hydrogel Matrix and Human Adipose Tissue-derived Mesenchymal Stromal Cells, In The Book: «Advanced Metals, Ceramics and Composites», (ed. H. Tu, K. Solntsev, R. Zhou), Yunnan Publ. Group Corp., Kunming, China, 2013. — P. 242-245.
20. Кирсанова Л.А., Баранова Н.В., Бубенцова Г.Н., Скалецкая Г.Н., Перова Н.В., Севастьянов В.И., Скалецкий Н.Н. Влияние микроструктурированного коллагенсодержащего гидрогеля на культуры островковых клеток поджелудочной железы // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. — 2014. — № 1. — С. 29-33.
21. Surguchenko V.A., Ponomareva A.S., Kirsanova L.A., Skaleckij N.N., Sevastianov V.I. The cell-engineered construct of cartilage on the basis of biopolymer hydrogel matrix and human adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells (in vitro study) // *J. Biomed. Mater. Research*. — 2014. — 102 (3). Article first published online: 22 APR 2014 / DOI: 10.1002/jbm.a.35197.
22. Ревматология. Национальное руководство; Под ред. Насонова Е.Л., Насоновой В.А. — М.: ГЭОТАР_Медиа, 2010. — 720 с.
23. Chung C., Burdick J.A. Engineering Cartilage Tissue // *Adv. Drug Deliv. Rev.* — 2008. — 60 (2). — P. 243-262.
24. Godoy G., Hewitt N.J., Albrecht U. et al. Recent advances in 2D and 3D in vitro systems using primary hepatocytes, alternative hepatocyte sources and non-parenchymal liver cells and their use in investigating mechanisms of hepatotoxicity, cell signaling and ADME // *Archives of Toxicology*. — 2013. — 87. — P. 1315-1530.
25. Amer L.D., Mahoney M.J., Bryant S.J. Tissue Engineering Approaches to Cell Based Type 1 Diabetes Therapy // *Tissue Engineering Part B, Reviews*. — 2013. — 21 (1). — P. 1-38.