



НОВОЕ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

композиция гетерогенного
имплантируемого геля

СФЕРО[®]
ГЕЛЬ

ДЛЯ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ



СФЕРО®гель для клеточных технологий – зарегистрированное в России медицинское имплантируемое изделие, которое, в соответствии с Федеральным законом от 23 июня 2016 г. № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах», может быть использовано в качестве матрикса при создании клеточно- и тканеинженерных медицинских продуктов для клинического применения.





Одним из основных направлений современной медицины остается разработка биомедицинских технологий, направленных на полное восстановление морфологических и функциональных свойств органов и тканей, поврежденных в результате острых и хронических заболеваний, ожогов, травм, хирургических вмешательств.

Несмотря на разнообразие существующих способов достижения регенерации поврежденных органов и тканей, наибольшее внимание исследователей уделено разработке технологий тканевой инженерии и регенеративной медицины и соответствующих биомедицинских клеточных продуктов (БМКП) – клеточно-инженерных медицинских продуктов для регенерации поврежденных тканей и для создания тканеинженерных медицинских продуктов [1-5].

Необходимым условием клинического применения клеточно- и тканеинженерного медицинского продукта является государственная регистрация матрикса (синонимы: скаффолд, матрица), создающего необходимое микроокружение для поддержания жизнеспособности и функциональной активности входящих в состав БМКП клеточных культур.

Сотрудниками АНО «Институт медико-биологических исследований и технологий» и ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В. И. Шумакова» Минздрава России были проведены фундаментальные и прикладные научные исследования в области тканевой инженерии и регенеративной медицины, результатом которых стало создание биополимерного внеклеточного матрикса для клеточных технологий [6].

Инновационный биоматрикс *СФЕРО*[®]гель для клеточных технологий относится к классу биоактивных гидрогелевых миметиков естественного внеклеточного матрикса [7] и является логическим продолжением линейного ряда имплантатов «Композиция гетерогенного имплантируемого геля *СФЕРО*[®]гель» [6].

Биоматрикс *СФЕРО*[®]гель представляет собой гетерогенную композицию, состоящую из микрочастиц «сшитого» коллагена животного происхождения размером 200-360 мкм, помещенных в гель, получаемого из эмбриональных или постнатальных тканей животного происхождения [6].

Биоматрикс СФЕРО®гель практически полностью имитирует состав естественного внеклеточного матрикса (ВКМ), что обеспечивает сходную с ВКМ среду, способствующую пролиферации и дифференцировке клеток с сохранением ими ростовых, цитогенетических и иммунофенотипических характеристик.

Благодаря уникальной технологии обработки в биоматриксе СФЕРО®гель сохранены в неизменном виде биологически активные вещества, в том числе факторы роста, необходимые для жизнедеятельности окружающих клеток и синтеза экзогенных уоновых кислот, протеогликанов и коллагена [8, 9].

Инъекционная форма биоматрикса СФЕРО®гель представляет собой находящийся в шприце стерильный прозрачный, слегка опалесцирующий, вязко-упругий гидрогель с $pH = 6.90 \pm 0.05$, имеющий видимую зернистую структуру. Стерилизуется радиационным способом.

Производится АО «БИОМИР сервис» (г. Краснознаменск, Московская область) по уникальной защищенной технологии при соблюдении наивысших стандартов качества.

ФОРМА ВЫПУСКА: В комплект входит 2 пластиковых шприца вместимостью 3 мл, один из которых содержит 1 мл или 2 мл СФЕРО®геля и соединительный элемент (адаптер).

ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БИОМАТРИКСА СФЕРО®гель [3, 4, 10-16]

- Уникальные собственные регенераторные свойства, значительно усиливающие функциональную эффективность БМКП, созданных на его основе;

- Высокая биосовместимость;

- Отсутствие сшивающих агентов и других технологических и синтетических добавок;

- Большее время резорбции (до 12 месяцев) по сравнению с коллагеновыми имплантатами, применяемыми в хирургической практике, за счет гетерогенности структуры;

- Развитая структура диффузионных пор от 200 до 400 мкм, что позволяет клеткам свободно прикрепляться к поверхности микрочастиц и обеспечивает благоприятные условия при культивировании клеток или при имплантации клеток на биоматриксе;

- Пористая структура микрочастиц с размером пор 2-4 мкм, что позитивно влияет на процессы неоваскуляризации и неоинервации при формировании тканеинженерных конструкций с использованием биоматрикса;

- Локализация в месте введения за счет значительного преобладания модуля упругости над модулем вязкости.

СПЕЦИФИКА ПРИМЕНЕНИЯ: Для гомогенизации композиции непосредственно перед применением необходимо соединить шприцы адаптером и несколько раз аккуратно и медленно переместить СФЕРО®гель из одного шприца в другой.



ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ БИМАТРИКСА СФЕРО®гель В ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ И РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

А Субстрат для культивирования клеток

Б Матрикс для выращивания тканеинженерных медицинских продуктов –
тканевых биоэквивалентов *in vitro* (статика, биореактор) и *in vivo*

В Матрикс в клеточно-инженерных медицинских продуктах
для регенерации поврежденных тканей

Эффективность использования СФЕРО®гель для клеточных технологий была доказана на примере фибробластов, мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани (МСК ЖТ), мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга (ММСК КМ), МСК пульпы зуба, эмбриональных стволовых клеток, клеток печени (КП), островковых клеток (островков Лангерганса) поджелудочной железы и др.

А СФЕРО®гель для КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ – СУБСТРАТ ДЛЯ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ КЛЕТОК

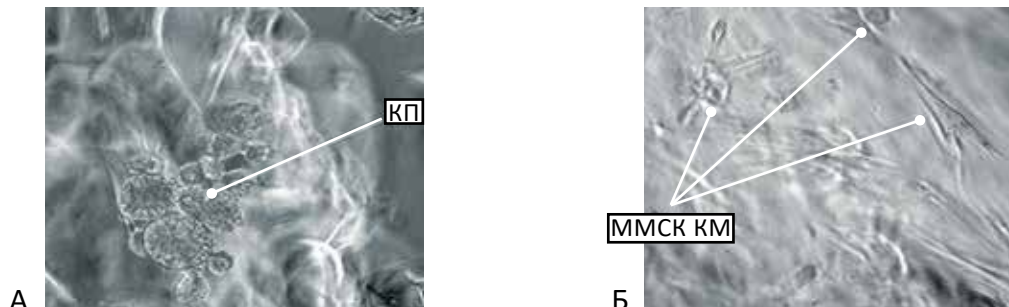


Рис. 1

Культуры клеток печени (КП) и ММСК КМ крысы в ростовой среде DMEM/Ham's F-12 с добавлением сыворотки эмбриональной телячьей на биоматрикс СФЕРО®гель, 5 сутки культивирования: А – КП; Б – ММСК КМ. Фазово-контрастная микроскопия. Ув. микроскопа × 200. Уже в течение первых 3- 5 суток КП и ММСК КМ активно пролиферируют с образованием микроколоний [17].



Рис. 2. Культуры МСК ЖТ человека в дифференцировочной среде STEMPRO® на биоматриксe СФЕРО®гель, 28 суток культивирования, 1 – МСК ЖТ человека, 2 – СФЕРО®гель.

А. Окрашивание гематоксилином и эозином.

Б. Окрашивание по методу Маллори. Ув. x 200. Через 28 суток количество клеток овальной формы с округлым ядром в срезах значительно увеличивается, клеточная популяция становится более однородной, встречаются хондробластоподобные клетки. Обнаружено заметное увеличение количества внеклеточного матрикса (ВКМ), вырабатываемого клетками в процессе культивирования. ВКМ имеет волокнистую структуру [18, 19].

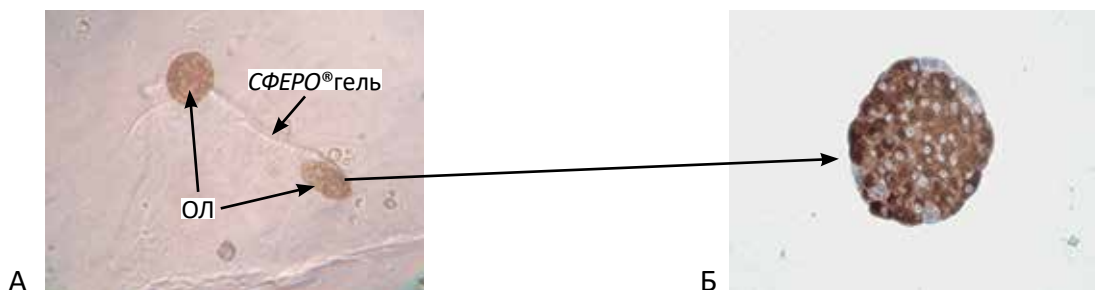


Рис. 3. Культуры островков Лангерганса (ОЛ) поджелудочной железы половозрелого кролика в ростовой среде DMEM, содержащей глюкозу (4,5 г/л), 10% эмбриональную телячью сыворотку, 2 мМ L-глутамина, 1.0 М Нерес и 80 мкг/мл гентамицина на биоматриксe СФЕРО®гель, 7 суток культивирования.

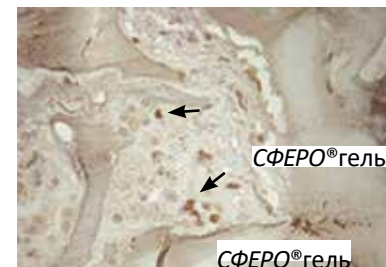
А. Нет признаков деградации структуры ОЛ. Гематоксилин и эозин. Ув. x 200.

Б. Подавляющее большинство клеток в ОЛ оказывалось иммунопозитивными β -клетками с ярко выраженной специфической зернистостью в цитоплазме. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к инсулину. Ув. x 400 [20].

Б СФЕРО®гель для КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ – МАТРИКС ДЛЯ ВЫРАЩИВАНИЯ ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ПРОДУКТОВ (ТИМП) – ТКАНЕВЫХ БИОЭКВИВАЛЕНТОВ IN VITRO (В СТАТИКЕ И БИОРЕАКТОРЕ) И IN VIVO

Формирование ТИМП хрящевой ткани, статика

Рис. 4. Формирование ТИМП хрящевой ткани на 42 сутки хондрогенной дифференцировки (статика) клеточно-инженерной конструкции, состоящей из биоматрикса СФЕРО®гель, МСК ЖТ человека и дифференцировочной среды STEMPRO®). Иммуногистохимическое окрашивание антителами к коллагену человека II типа (показано стрелками). Ув. x 1000. Наблюдается увеличение клеточной массы, прорастание клеток в толщу матрикса СФЕРО®гель и увеличение количества внеклеточного матрикса, вырабатываемое клетками. Обнаружено цитоплазматическое окрашивание клеток, состоящих из дифференцированных в хондрогенном направлении МСК ЖТ человека, антителами к коллагену человека II типа, что свидетельствует о начальных стадиях формирования биоэквивалента хрящевой ткани in vitro [18, 19].

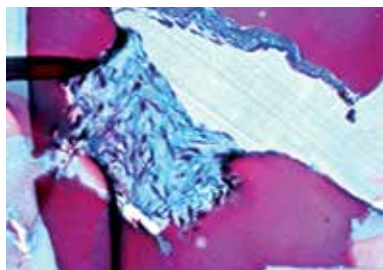


Формирование ТИМП поджелудочной железы, статика

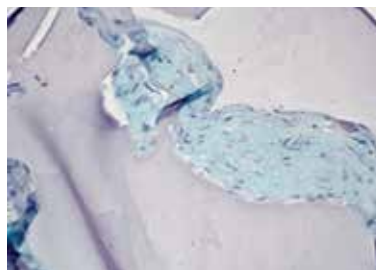


Рис. 5. Формирование ТИМП поджелудочной железы на 21 сутки культивирования (статика) клеточно-инженерной конструкции, состоящей из биоматрикса СФЕРО®гель, островков Лангерганса (ОЛ) и ростовой среды 199: А. 12-14-дневные культуры ОЛ новорожденных клеток на биоматриксе. Ув. x 200; Б. Культуры ОЛ новорожденных кроликов. Иммунопозитивное окрашивание β -клеток антителами к инсулину. Ув. 400. Биохимический анализ пробы культуральной жидкости показал, что наблюдается активный синтез инсулина, что доказывает формирование in vitro биоэквивалента ткани ПЖ, обладающей инсулино-продуцирующей функцией [4, 21].

Формирование ТИМП хрящевой ткани в условиях потока



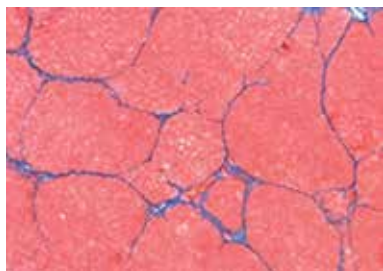
А



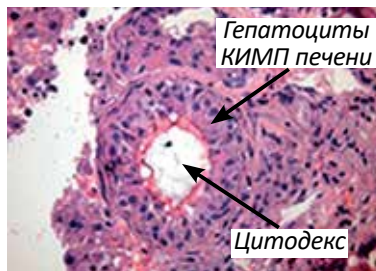
Б

Рис. 6. Формирование ТИМП хрящевой ткани на 14 сутки хондрогенной дифференцировки (перфузионный биореактор) клеточно-инженерной конструкции, состоящей из биоматрикса СФЕРО®гель, МСК ЖТ человека и дифференцировочной среды STEMPRO®): скорость потока 0,5 мл/мин, 37ОС, относительная влажность 90-100%, состав газовой смеси CO₂ – 5% и O₂ – 20%. А. Окрашивание на коллаген по методу Массона. 1 – БМКГ; 2 – клетка; 3 – ВКМ. Ув. х 200. Б. Окрашивание ВКМ альциановым синим на гликозаминогликаны. 1 – клетки; 2 – ВКМ; 3 - БМКГ. Ув.х 200. Гистохимический анализ выявил наличие коллагена (А) и гликозаминогликанов (Б), что свидетельствуют о начале формирования биоэквивалента хрящевой ткани [23].

Формирование ТИМП печеночной ткани in vivo.



А



Б

Рис. 7. Экспериментальная модель хронического токсического фиброзирующего повреждения печени (затравка крыс линии Вистар СС14 в течение 42 суток. Формирование ТИМП печеночной ткани при введении в паренхиму печени клеточно-инженерного продукта (КИМП), состоящего из биоматрикса СФЕРО®гель, ассоциатов культуры клеток печени (КП) и ММСК КМ крысы в ростовой среде DMEM/Hanks F-12 с добавлением сыворотки эмбриональной телячьей (3%). Гистологическая картина ткани печени: А. 180 сутки после затравки (контрольная группа), цирроз печени. Окраска на соединительную

ткань по Маллори. Ув. микроскопа x 250; Б. 180 сутки (опытная группа) после введения в паренхиму печени КИМП. Для визуализации гепатоцитов, имплантируемых в составе КИМП в паренхиму печени, в биоматрикс дополнительно добавлен микроноситель для культур клеток Цитодекс. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. микроскопа x 400.

Наблюдается полная интеграция пересаженных аллогенных клеток с печеночной тканью реципиента с образованием новых функционирующих кровеносных сосудов и желчных протоков. Отмечался высокий уровень гликоген-аккумулирующей активности гепатоцитов с исчезновением признаков фиброза и нормализацией показателей функции печени[26].

В СФЕРО®гель для КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ – БИМАТРИКС В КЛЕТОЧНО-ИНЖЕНЕРНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ПРОДУКТАХ (КИМП) ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦИИ ПОВРЕЖДЕННЫХ ТКАНЕЙ (ЭКСПЕРИМЕНТЫ IN VIVO).

**Экспериментальная модель адьювантного артрита с переходом в артроз
(кролики породы Шиншилла).**



Рис. 8. Функциональная эффективность КИМП для регенерации поврежденного суставного хряща, состоящего из биоматрикса СФЕРО®гель, МСК ЖТ человека и дифференцировочной среды STEMPRO®.

Гистологическая структура хряща сустава большой берцовой кости кролика в экспериментальной модели остеоартроза (ОА): А – правый коленный сустав на 90 сутки после моделирования ОА (отрицательный контроль); Б – левый коленный сустав на 90 сутки после моделирования ОА с внутрисуставным введением КИМП на 25 сутки развития ОА (опытная группа). Окраска – гематоксилин и эозин.

Ув. х 200. В гистологических препаратах отрицательного контроля (А) в хряще наблюдаются изъязвления и сращивания поверхностной пластины.

Деструктуризация более глубоких слоев выражается в обеднении матрикса клетками, связанном с гибелью хондроцитов, исчезновении колончатого строения, хаотичном расположении хрящевых клеток, отеке и очаговом разволокнении хрящевого матрикса.

В гистологических препаратах хряща при имплантации КИМП (Б) обнаруживаются признаки частичного восстановления структуры хряща, выражающиеся в формировании хондроцитами колонок-столбиков в среднем слое и в увеличении количества клеток в поверхностном слое [24, 25].

Экспериментальная модель стрептозотоцинового сахарного диабета 1 типа (крысы линии Вистар)



Рис. 9. Функциональная эффективность КИМП для регенерации поврежденной поджелудочной железы, состоящего из биоматрикса *СФЕРО*[®]гель, островков Лангерганса (ОЛ) и ростовой среды 199. Модель стрептозотоцинового сахарного диабета 1 типа (крысы линии Вистар).

Гистологическая картина ткани поджелудочной железы.

А. Единичные сохранившиеся β -клетки в островке (в центре) поджелудочной железы крысы с тяжелым диабетом (контрольная группа).

Б. Регенерация β -клеток в островке Лангерганса (ОЛ) поджелудочной железы крысы с тяжелым сахарным диабетом через 8 недель после внутрибрюшинной имплантации КИМП. Окрашивание гематоксилином и эозином. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к инсулину. Ув. х 200 [22].

Экспериментальная модель полного перерыва мозга (крысы породы Вистар).

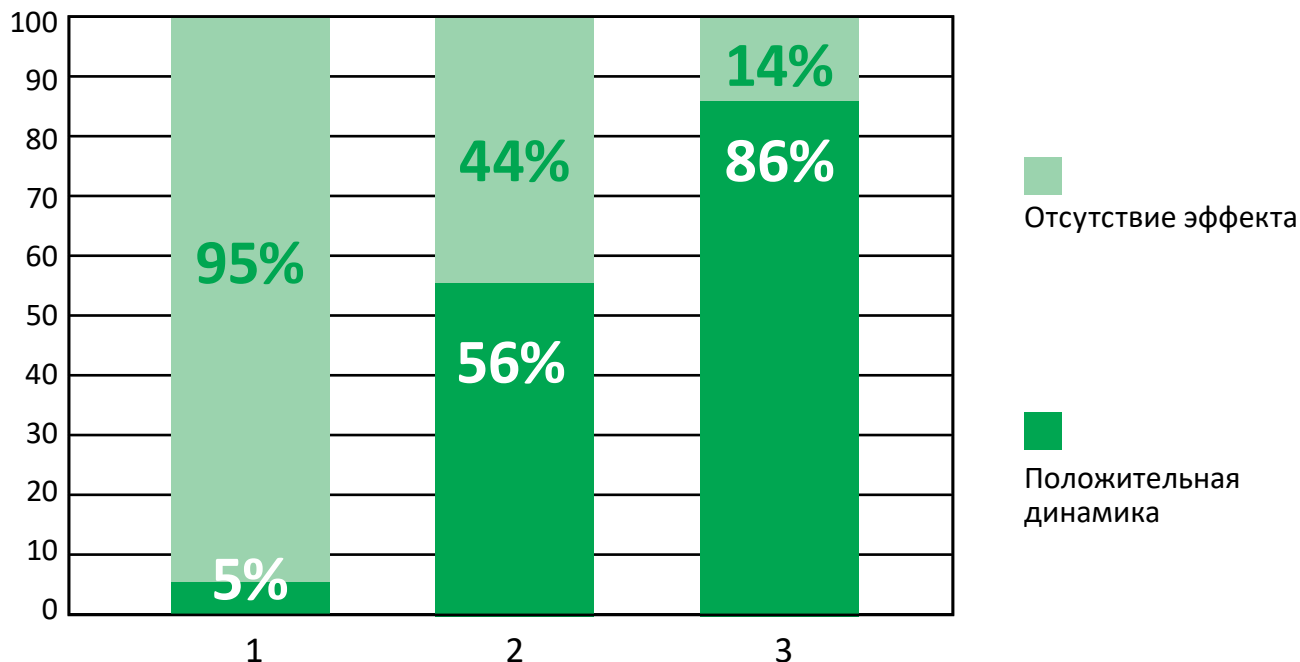


Рис. 10. Функциональная эффективность КИМП для регенерации поврежденного спинного мозга, состоящего из биоматрикса СФЕРО®гель, эмбриональных стволовых клеток крысы и ростовой среды DMEM/F12 с добавлением сыворотки эмбриональной телячьей (3%).

Восстановление спинальных функций крысы на экспериментальной модели полного перерыва мозга (%) через 2 месяца после имплантации биоматрикса СФЕРО®гель и КИМП в зону повреждения спинного мозга. 1 – контроль, область дефекта заполнялась сгустком крови (n=20), 2 – имплантация биоматрикса СФЕРО®гель (n=30), 3 – имплантация КИМП (n=30).

Положительная динамика восстановления спинальных функций при имплантации КИМП спинного мозга наблюдали в 86% по сравнению 5% для контроля. При имплантации биоматрикса СФЕРО®гель положительная динамика наблюдалась у 56% животных, что еще раз подтверждает наличие у СФЕРО®гель регенераторных свойств [27].



- 1** Биомиметик внеклеточного матрикса *СФЕРО*[®]гель для клеточных технологий в сочетании с соответствующими ростовыми и дифференцировочными культуральными средами обеспечивает для клеточных культур необходимые условия для поддержания их жизнеспособности и функциональной активности *in vitro* и *in vivo*.
- 2** Многофункциональные свойства *СФЕРО*[®]геля для клеточных технологий дают возможность его применения в качестве эффективного субстрата для культивирования различного типа клеток и создания тканеинженерных медицинских продуктов.
- 3** На экспериментальных моделях *in vivo* доказана высокая регенераторная активность клеточно-инженерных медицинских продуктов, созданных с применением *СФЕРО*[®]геля для клеточных технологий.
- 4** *СФЕРО*[®]гель для клеточных технологий является зарегистрированным в России медицинским имплантируемым изделием, которое, в соответствии с Федеральным законом от 23 июня 2016 г. № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах», может быть использовано в качестве матрикса при создании клеточно- и тканеинженерных продуктов для клинического применения.



1. Севастьянов В.И. Биоматериалы, системы доставки лекарственных веществ и биоинженерия. Вестник транспланто-логии и искусственных органов. 2009; XI (3): 69-80.
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 редакцией В.И. Севастьянова и М.П. Кирпичникова. Изд-во «МИА», М., 2011 г., Часть II, Глава 3, 237-252.
3. Севастьянов В.И. Технологии тканевой инженерии и регенеративной медицины. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2014; 16(3): 93-108.
4. Севастьянов В.И. Клеточно-инженерные конструкции в тканевой инженерии и регенеративной медицине. Вестник трансплантологии и искусственных органов, 2015; 17(2): 127-130.
5. Шумаков В.И., Севастьянов В.И. Биополимерные матрицы для искусственных органов и тканей. Здоровоохранение и медицинская техника. 2003; 4: 30-32.
6. Патент РФ №2433828 (2010) Севастьянов В.И., Перова Н.В. Инъекционный гетерогенный биополимерный гидрогель для заместительной и регенеративной хирургии и способ его получения.
7. Fisher S.A., Tam R.Y., Shoichet M.S. Tissue mimetics: engineered hydrogel matrices provide biomimetic environments for cell growth. Tissue Engineering, Part A. 2014; 20(5, 6): 895-898.
8. 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. Биodeградируемый коллагенсодержащий матрикс СФЕРО®гель для клеточной транспланто-логии. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2003, №4, с. 46-49.
9. 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. Биodeградируемый коллагенсодержащий матрикс СФЕРО®гель для биоискусственных органов и тканей. Перспективные материалы, 2004, №2, с. 52-59.
10. Сайковский Р.С., Савенкова Н.А., Аверьянов А.В., Лисица А.В. Эффективность применения препарата Сферо®ГЕЛЬ для лечения гонартроза. Клиническая практика. 2013; 3: 4–10.
11. 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. ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава РФ. М.2012.
12. Севастьянов В.И., Перова Н.В. Биополимерный гетерогенный гидрогель СФЕРО®гель – инъекционный биodeгра-дируемый имплантат для заместительной и регенеративной медицины. Практическая медицина. 2014; 8 (84):120-126.
13. Соловьева И.В, Шестерня Н., Перова Н.В, Севастьянов В.И. Комбинированное применение биополимерного гетерогенного гидрогеля и гиалуроновой кислоты при остеоартрозе (первый опыт). Врач. 2016; 1: 12-17.
14. Соловьева И.В., Перова Н.В., Севастьянов В.И. Возможности применения биополимерного микрогетерогенного коллагенсодержащего геля при травмах и заболеваниях опорно-двигательного аппарата. Современная медицина, 2016; 2: 66-69.
15. Севастьянов В.И., Перова Н.В. Композиция гетерогенного имплантируемого геля СФЕРО®гель для лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата. Современная медицина, 2017; 2: 151-155.



16. Севастьянов В.И., Духина Г.А., Пономарева А.С., Кирсанова Л.А., Перова Н.В., Скалецкий Н.Н. Биомедицинский клеточный продукт для регенерации суставного хряща: биосовместимые и гистоморфологические свойства (экспериментальная модель подкожной имплантации). Перспективные материалы. 2014; 10:28-39.
17. Готье С.В., Шагидулин М.Ю., Онищенко Н.А., Ильинский И.М., Севастьянов В.И. Влияние природы матрикса на функциональную эффективность биомедицинского клеточного продукта для регенерации поврежденной печени (экспериментальная модель острой печеночной недостаточности). Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2017; XIX (2):78-89.
18. 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; XV(3):66-72.
19. Surguchenko VA, Ponomareva AS, Kirsanova LA, Skaleckij NN, Sevastianov VI. 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. Res. Part A. 2015; 103A (2): 463–470.
20. Кирсанова Л.А., Баранова Н.В., Бубенцова Г.Н., Севастьянов В.И. Сравнительный морфологический анализ изолированных островков поджелудочной железы крысы, культивируемых в стандартных условиях и с биополимерным микрогетерогенным коллагенсодержащим гелем. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2017; XIX (2):90-97.
21. 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; 16(1): 29-33.
22. Скалецкая Г.Н., Скалецкий Н.Н., Севастьянов В.И. Перспективы применения тканеинженерных конструкций поджелудочной железы в лечении сахарного диабета 1 типа. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2016; XVIII (4):133-145.
23. В.И. Севастьянов, Ю.Б. Басок, А.М. Григорьев, Л.А. Кирсанова, В.Н. Василец. Перфузионный биореактор для создания тканеинженерных конструкций. Медицинская техника. 2017; 3:9-11.
24. Севастьянов В.И., Духина Г.А., Григорьев А.М., Перова Н.В., Кирсанова Л.А., Скалецкий Н.Н., Ахаладзе Д.Г., Готье С.В. Функциональная эффективность биомедицинского клеточного продукта для регенерации суставного хряща (экспериментальная модель остеоартроза). Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2015; 17(1): 86-96.
25. Басок Ю.Б., Севастьянов В.И. Технологии тканевой инженерии и регенеративной медицины в лечении дефектов хрящевой ткани суставов. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2016; XVIII (4):102-122.
26. 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: 44-51.
27. Севастьянов В.И., Перова Н.В., Смирнова З.С. и др. Теоретические и экспериментальные аспекты тканевой инженерии мозга на модели тяжелой вертебро-спинальной травмы. В кн. Брюховецкий А.С. Трансплантация нервных клеток и тканевая инженерия мозга при нервных болезнях. М.: ЗАО «Клиника восстановительной интервенционной неврологии и терапии «НейроВита», 2003, 122-194.

