

ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОРИСТО-ПРОНИЦАЕМЫХ ИНКУБАТОРОВ  
ИЗ НИКЕЛИДА ТИТАНА В КАЧЕСТВЕ НОСИТЕЛЕЙ КЛЕТОЧНЫХ КУЛЬТУР  
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

О.В. КОКОРЕВ\*, В.Н. ХОДОРЕНКО\*, С.Г. АНИКЕЕВ\*, Г.Ц. ДАМБАЕВ\*\*, В.Э. ГЮНТЕР\*

\*НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы СФТИ при ТГУ,  
пр. Ленина, 36 г. Томск, Россия, 634050

\*\* ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России,  
Московский тракт, 2, г.Томск, Россия, 634050

**Аннотация.** Проведено исследование развития  $\beta$ -клеток поджелудочной железы в инкубаторе – носителе клеточных культур, изготовленном из пористо-проницаемого никелида титана. Установлены особенности развития клеточного материала внутри пор и поэтапный рост  $\beta$ -клеток в пористо-проницаемой структуре инкубатора из никелида титана. Развитая микропористая поверхность стенок пор инкубатора создает условия для закрепления и роста колоний  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, а взаимосвязанная пористо-проницаемая структура инкубатора обеспечивает проникновение и обмен питательных веществ с внешней средой. Исследование на патофизиологической модели аллоксанового диабета показало эффективное антидиабетическое действие популяции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы в инкубаторах из пористого никелида титана и их пролонгированный эффект. Предварительные результаты клинического изучения показывают эффективность использования гибридного искусственного органа на пористо-проницаемой матрице из никелида титана для комплексного лечения метаболических заболеваний и их коррекции.

**Ключевые слова:** пористо-проницаемый инкубатор,  $\beta$ -клетки поджелудочной железы, никелид титана.

FEATURES OF USING POROUS-PERMEABLE INCUBATORS FROM TITANIUM NICKEL AS  
CARRIERS OF CELL CULTURES OF THE PANCREAS

O.V. KOKOREV\*, V.N. KHODORENKO\*, S.G. ANIKEEV\*, G.Ts. DAMBAEV\*\*, V. E. GUNTHER\*

\*Scientific Research Institute of Medical Materials and Shape Memory Implants SPTI of TSU,  
Lenina 36, Tomsk, Russia, 634050

\*\*Hospital surgery department of Siberian state Medical University,  
Moscow highway, 2, Tomsk, Russia, 634050

**Abstract.** Examination of islet pancreatic cells in an incubator – carrier of cellular cultures fabricated from porous-permeable titanium-nickel is conducted. Specific evolution of a cellular material in pores and systematic growth IPS in porous-permeable structure of incubator from titanium-nickel are detected. The developed microporous surface sides of pores incubator conditions attaching and growth of colonies islet pancreatic cells. The interrelated porous-permeable structure of an incubator ensures permeation and interchanging of nutrients with environment. Research on pathophysiological model of alloxan diabetes has displayed effective antidiabetic activity of population of cells of a pancreatic islet in incubators from scaffold of titanium-nickel and their prolonged effect. Preliminary data of clinical research displayed efficiency productivity of hybrid artificial organ on porous-permeable incubator from titanium-nickel for complex treatment of metabolic diseases and their correction.

**Key words:** scaffold; islet pancreatic cells; stem cells, titanium-nickel; porous incubator.

**Введение.** Одной из основных проблем для больных сахарным диабетом является развитие осложнений, которые приводят к ухудшению качества жизни и ранней инвалидизации. Современным и наиболее перспективным методом коррекции этих осложнений и самой причины повреждения  $\beta$ -клеток поджелудочной железы является клеточная трансплантация [9, 11]. Несмотря на очевидные преимущества свободной трансплантации островковых клеток перед трансплантацией всего органа, результаты алло- и ксенотрансплантаций оказались не вполне удовлетворительными. Это связано, главным образом, с небольшой продолжительностью антидиабетического эффекта, что требует многократных процедур трансплантации клеток. Максимальная продолжительность функционирования островковых клеток наблюдается в течение 6-12 месяцев [14]. Причиной гибели клеток является, как правило, реакции отторжения. Для предупреждения отторжения пересаженной ткани используется введение в организм реципиента препаратов, снижающих иммунитет, так называемых иммунодепрессантов [11].

Многие исследователи считают, что перспективными направлениями клеточных технологий являются разработки, связанные с включением донорских  $\beta$ -клеток в капсулы с пористой пластичной мембраной. Основная идея связана с тем, что при правильно подобранном размере пор глюкоза проникает внутрь капсу-

лы, а синтезируемые молекулы инсулина могут диффундировать наружу. Крупные по размеру лимфоциты и антитела не могут проникнуть через поры, что и обеспечивает длительную защиту  $\beta$ -клеток от аутоиммунных реакций и отторжения [12, 15].

Большой интерес представляют работы по коррекции сахарного диабета первого типа стволовыми клетками. Эти исследования еще не вышли за стадию клинического эксперимента, тем не менее, уже установлено, что при определенных условиях стволовые клетки костного мозга или крови эмбриона человека могут дифференцироваться в клетки, подобные вырабатывающим инсулин  $\beta$ -клеткам островков Лангерганса поджелудочной железы («клетки, имеющие фенотип  $\beta$ -клеток») [9, 13]. В настоящее время введение стволовых клеток костного мозга уже рекомендуют как метод сопутствующий алло- и ксеногеной трансплантации островков или  $\beta$ -клеток.

Современный и быстроразвивающийся метод получения плюрипотентных стволовых клеток из любой ткани организма, основанный Shinya Yamanaka, получившего Нобелевскую премию за 2012 год по биомедицине, набирает темпы. На данном этапе имеется возможность получать некоторые типы собственных стволовых клеток из фибробластов кожи посредством включения заблокированных генов, различными способами (химической или генетической природы). В дальнейшем не исключено появление дешевой методики получения  $\beta$ -клеток поджелудочной железы из собственных тканей, что приведет к идеальным клеточным трансплантациям и исключит проблемы с истощаемостью.

Несмотря на хорошие результаты трансплантаций островковых клеток человеческой поджелудочной железы, перспективными направлениями в лечении и коррекции СД в ближайшее время остаются трансплантация макро- и микроинкапсулированных островков Лангерганса. Одним из методов маскировки клеток от собственной иммунной системы и увеличения срока функционирования КПЖ является применение инкубаторов (scaffold) с пористой структурой [15]. Созданные в НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы (г. Томск) пористо-проницаемые материалы на основе никелида титана обладают уникальными свойствами: имеют пористо-проницаемую структуру с открытыми порами, обладают высокой степенью смачиваемости тканевыми жидкостями, имеют внутреннюю шероховатую поверхность, характеризующуюся высокой адгезией для клеток различных типов, отвечают требованиям биомеханической и биохимической совместимости с тканями организма [7, 8]. Изготовленные из таких материалов пористые матрицы характеризуются набором свойств, необходимых для их использования в качестве инкубаторов-носителей клеточных культур различных органов [1-6, 10].

**Цель исследования** – исследовать особенности интеграции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы в пористом инкубаторе из никелида титана, изучить функциональную способность КПЖ в эксперименте на животных с аллоксановым диабетом, проанализировать течение сахарного диабета у больных после имплантации искусственной поджелудочной железы.

**Объекты и методы исследования.** В работе использовали пористо-проницаемые инкубаторы из никелида титана, разработанные в НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы (г. Томск). Пористые инкубаторы получены методом СВС с проницаемой пористостью ~ 70%. Перед испытанием инкубаторы выдерживали при  $T=180^{\circ}\text{C}$  60 мин, охлаждали и помещали в полную культуральную среду.

**Лабораторные животные:** Экспериментальные исследования были выполнены в соответствии с «Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей», согласно «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ МЗ СССР №755 от 12.08.1987 г.) и с Федеральным законом о защите животных от жестокого обращения от 01.01.1997 г., а также Директивой 86/609 ЕЭС, основанной на тексте соглашения «Dr. Robert Hubrecht, Current EU Legislation Controlling Animal Experiments».

**Получение  $\beta$ -клеток поджелудочной железы:** В стерильных условиях экспериментального vivarium лаборатории исследования физических факторов ФГБУН ТНИИКиФ ФМБА России производили забор поджелудочной железы у экспериментальных животных (у неонатальных поросят после внутрибрюшинного введения 2 мл 20%-ного оксидутирата натрия). Поджелудочную железу в стерильных условиях удаляли и транспортировали при  $4^{\circ}\text{C}$  в среде 199 с гентамицином 80 мкг/мл в лабораторию. Затем в стерильных условиях ламинара выделяли области с высоким содержанием  $\beta$ -клеток ПЖ, измельчали на кусочки 1-2 мм и помещали в раствор, содержащий коллагеназу "Sigma" 150 ед./мл активности на 40 мин. в водяную баню при  $37^{\circ}\text{C}$ . После переваривания добавляли раствор Хэнкса при  $4^{\circ}\text{C}$ , ткань гомогенизировали, фильтровали через сито с отверстиями диаметра 0,1-0,5 мм, дважды центрифугировали при 100g по 10 мин. Затем клеточную суспензию наслаивали и центрифугировали в 4-ступенчатом градиенте плотности Перкола: 1,078; 1,070; 1,060; 1,045. С границы между двумя средними слоями отбирали островки Лангерганса, отмывали от Перкола центрифугированием при 100g 10 мин. раствором Хэнкса (2 раза). Полученные островки помещали в 0,02% раствор ЭДТА-трипсин на 15 мин при  $37^{\circ}\text{C}$ , аккуратно пипетировали до превращения островков Лангерганса в однородную клеточную суспензию. После отмывания клетки ресуспендировали в полной культуральной среде. Производили подсчет жизнеспособных клеток с помощью камеры Горяева и витального красителя трипанового синего. Удовлетворительным считали содержание живых клеток не менее 75-80%. Насыщение инкубаторов проводили концентрированной суспензией  $50 \times 10^6$ /мл.

*Экспериментальная модель диабета:* В качестве лабораторных животных использовали крыс линии Wistar (получены из питомника экспериментальных животных ГУ НИИ фармакологии СО РАМН, Томск). Аллоксановый диабет у крыс вызывали внутрибрюшинным введением аллоксана в дозе 15 мг/кг. Под общим эфирным обезболиванием крысам производили лапаротомию и осуществляли свободную трансплантацию инкубаторов с клетками в брюшную полость. Экспериментальные животные были разделены на 5 подгрупп: Контроль – интактные (здоровые) животные; O1 – животные с аллоксановым диабетом, вызванным введением аллоксана; O2 – животные с введением аллоксана и имплантированными интактными инкубаторами; O3 – животные с введением аллоксана и инъекционным введением  $\beta$ -клеток поджелудочной железы; O4 – животные с введением аллоксана и имплантированными инкубаторами с  $\beta$ -клетками поджелудочной железы. Каждая группа животных состояла из 10 животных. Контроль уровня глюкозы в крови крыс осуществляли прибором "One touch" фирмы "Jonson & Jonson".

*Клинический раздел:* Имплантацию инкубаторов с  $\beta$ -клетками поджелудочной железы пациентам проводили в прямую мышцу живота под местной инфильтрационной анестезией (разрешение к клиническому применению приказ МЗ РФ (протокол Комитета по новой медицинской технике №11 от 23.12.1999г)). Количество волонтеров участвовавших в эксперименте, составляло: 14 больных с I типом сахарного диабета (СД) и 12 пациентов с СД II типа, возраст колебался от 19 до 56 лет. В клинике осуществляли объективную (уровень гликемии, инсулинпотребность) и субъективную оценку состояния (система крови, иммунный статус, направленность основного процесса).

**Инкубатор №1** – диск из пористо-проницаемого никелида титана толщиной 2 мм и диаметром 30 мм

**Инкубатор №2** – параллелепипед из пористо-проницаемого никелида титана размером 4x4x20 мм.

Инкубаторы имплантировали с использованием троакара, который позволяет с минимальными хирургическими вмешательствами вводить дополнительные инкубаторы (скаффолды) для регулирования процесса поступления гормонов в организм больного.

*Радиоиммунологический метод исследования.* Из культуры клеток поджелудочной железы отбирали пробы, центрифугировали при 2000 об/мин 10 мин и в супернатанте определяли С-пептид методом радиоиммунологического анализа на автоматизированной системе LKB-Wallac Clini-Gamma 1272 (LKB-Wallac, Finland).

*Сканирующая электронная микроскопия.* Секции образцов фиксировали в 2,5% растворе глутаральдегида (SIGMA) в течение 1 часа. Затем промывали 3 раза в PBS (15 мин каждый) и далее фиксировали 1 час в 1% тетраоксиде осмия (SIGMA). После этого вновь промывали 3 раза в PBS, и затем дегидратировали, пропуская через ряд растворов (30%, 50%, 70%, 90%, 100%) этанола, по 15 мин – в каждом. Дегидратированные образцы высушивали, после чего каждый образец инкубатора исследовали методом растровой электронной микроскопии. В работе представлены микрофотографии внутренней поверхности инкубатора.

*Статистическую обработку* выполняли с использованием пакета статистических компьютерных программ «Statistica-6». По данным проверки критерием Колмогорова-Смирнова закон распределения числовых показателей отличался от нормального, поэтому различия изучаемых признаков проверяли при помощи непараметрического U-критерия Манна-Уитни (попарные сравнения независимых совокупностей показателей). За статистически значимое принималось значение  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** После многоэтапного выделения жизнеспособность клеток ПЖ в полученной суспензии, определяемая согласно ISO 10993-5 по исключению окрашивания в тесте с 0,4%-м трипановым синим, составила 70-75%. При культивировании в 50 мл пластиковых флаконах фирмы «Corning», в течение 72 часов  $\beta$ -клетки ПЖ проявляли типичную морфологию с признаками деления и выделения в культуральную среду С-пептида (измеренного радиоиммунным методом), причем максимальная концентрация его приходилась на вторые сутки инкубации – 220 пмоль/мл.

Исследования внутренней структуры инкубатора на растровом электронном микроскопе показали, что  $\beta$ -клетки поджелудочной железы прикрепляются и размножаются на поверхности внутрипорового пространства инкубатора из никелида титана. Через 14 дней во внутрипоровом пространстве наблюдали множественную интеграцию групп клеток и различные этапы синтеза волокон межклеточного вещества (рис.1).

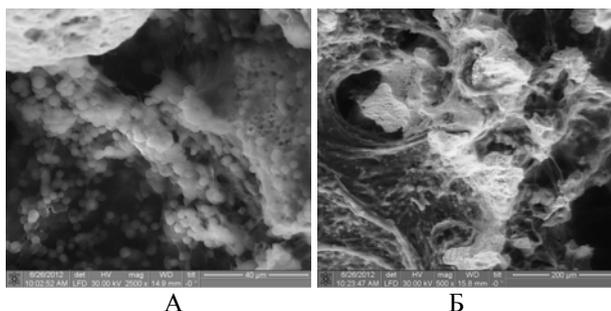


Рис.1. Адгезия и размножение  $\beta$ -клеток на внутренней поверхности пор никелидтитанового инкубатора (14 сутки) (А), стадия активного заполнения пор клеточной популяцией (21 сутки) (Б)

На более поздних этапах развития КПЖ (21 сутки) наблюдали активный и быстрый рост клеточной популяции и активизации синтеза межклеточного матрикса. Возможно, на этом этапе происходит критическое накопление питательных веществ, цитокинов во внутреннем пространстве инкубатора и клеточной популяции, дающее толчок к усиленному росту и заполнению трехмерного пространства инкубатора. Через 28 суток около 80% пор инкубатора из никелида титана оказывается заполненными новообразованной тканью. Окончательный этап полного заселения пор инкубатора  $\beta$ -клетками поджелудочной железы при трансплантации крысам линии Wistar происходит несколько позже. Это говорит о более длительных сроках роста железистой ткани по сравнению с мезенхимальными клетками и гепатоцитами [2, 3].

На основании проведенных исследований следует сделать вывод, что внутренняя структура инкубатора из пористо-проницаемого никелида титана и поверхность его стенок пор благоприятствуют прикреплению клеток, позволяя им расти, размножаться, функционировать и формировать соответствующую ткань в аллогенном окружении организма-реципиента.

Серию экспериментов *in vivo* проводили на крысах линии Wistar. Через 90 суток смертность в опытной группе мышей (К) ( $n=10$ ) с индуцированным аллоксановым диабетом без вмешательств составила 100% (O1), что не имело достоверных различий с группой при трансплантации интактного инкубатора из никелида титана – 90% (O2). Группа с однократной инъекцией  $\beta$ -клеток поджелудочной железы достоверно отличалась от вышеописанных контрольных групп, где смертность составила – 50% (O3) и наконец в опытной группе с трансплантированным биоискусственным органом смертность была выявлена у 20% животных (O4). Измерения уровня гликемии показали, что компенсация уровня глюкозы происходит через неделю после операции и второй пик снижения происходит через 1,5-2 месяца, что, вероятно, связано с вращением сосудистого пучка в пористую конструкцию. После выведения животных из эксперимента морфологически на поверхности инкубаторов из никелида титана выявлена тонкая соединительная ткань с отчетливо наблюдаемыми кровеносными сосудами.

Трансплантация аллогенных или ксеногенных клеток без матрикса не позволяет им создать собственное микроокружение из-за иммунной реакции хозяина. Введение же клеток на инкубаторе из никелида титана позволяет трансплантату сформировать собственное микроокружение, маскироваться от иммунных факторов хозяина.

Клинические исследования проводились на волонтерах с сахарным диабетом I и II типа. В течение первой недели у всех больных после операции отмечалась положительная динамика со стороны углеводного обмена. Это проявилось в уменьшении концентрации глюкозы в крови и снижении или полном исчезновении белка в моче. Нестабильное течение диабета в начальный период, вероятно связано с адаптацией культуры клеток к новым условиям функционирования. Через 1,5-2 месяца после пересадки наблюдалась постепенная стабилизация течения диабета и снижение суточного уровня гликемии до 5,5-9,8 ммоль/л, а инсулинпотребности до 12-14 Ед/сут. При применении инкубатора первого типа удавалось стабилизировать течение СД до 8-10 месяцев после трансплантации (рис. 2).

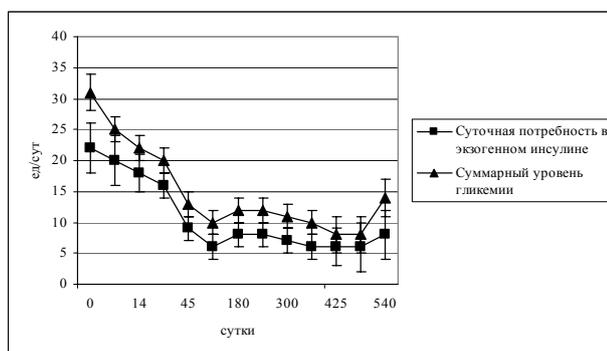


Рис. 2. Динамика инсулинопотребности и гликемии (инкубатор №1)

В дальнейшем, после усовершенствовании схемы обогащения суспензии  $\beta$ -клетками ПЖ, способов насыщения клетками пористого инкубатора, изменения параметров самого инкубатора и техники трансплантации (троакарный метод) медиана компенсации увеличилась в период до 1,5 лет. Подобный подход позволил уменьшить выраженность осложнений СД, предотвратить ампутацию конечностей, значительно снизить дозы инсулина (рис. 3).

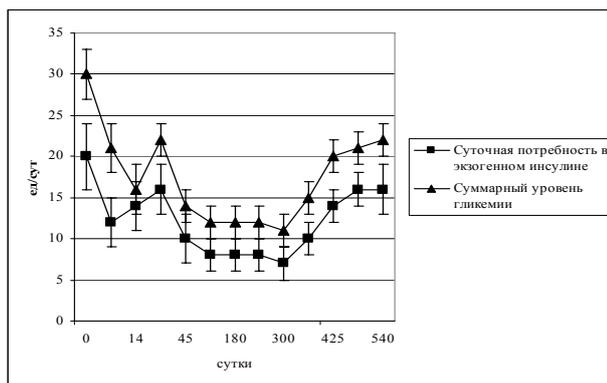


Рис. 3. Динамика инсулинопотребности и гликемии (инкубатор №2)

О стабилизации течения диабета и росте компенсации эндокринно-метаболических процессов у всех пациентов свидетельствовал и постепенный подъем уровня С-пептида, который с нулевой отметки, что говорит о полной несостоятельности собственного островкового аппарата, поднимался до 208 пмоль/мл. Максимальный подъем уровня С-пептида прямо коррелировал с клинической стабилизацией диабета, снижением инсулинпотребности и суточной гликемией. Полученные первичные результаты говорят о перспективности гибридных искусственных органов на инкубаторах из никелида титана в комплексном лечении метаболических заболеваний.

**Заключение.** Инкубаторы из пористо-проницаемого никелида титана имеют перспективу использования в качестве биосовместимых матриц для тканевых инженерных конструкций. Клетки поджелудочной железы адгезируются на проницаемую внутриспористую поверхность, размножаются, образуют функциональную ткань, и выделяют гормональные вещества, необходимые для компенсации утраченных функций поджелудочной железы организма. При вводе в организм  $\beta$ -клеток, лишенных подложки, жизненный цикл трансплантированных ксеногенных клеток значительно снижается под влиянием иммунных факторов, в то же время клетки в инкубаторе функционируют длительное время, способствуя построению пространственной архитектуры новой железы. Данная методология может быть эффективной в лечении диабета. Структурная особенность внутреннего порового пространства инкубатора способствует образованию и развитию высокоинтегрированных биосистем различных тканей организма, продлевает функциональную активность трансплантируемых клеток и увеличивает срок действия терапевтического эффекта.

### Литература

1. Дамбаев Г.Ц., Гюнтер В.Э., Ходоренко В.Н., Загребин Л.В., Смольянинов Е.С., Чердынцева Н.В., Кокорев О.В. Особенности развития мезенхимальных стволовых клеток костного мозга в пористо-проницаемых никелид-титановых инкубаторах // Имплантаты с памятью формы. 2000. №1-2. С. 20–24.
2. Загребин Л.В., Хлусов И.А., Агафонников В.Ф., Дамбаев Г.Ц., Гюнтер В.Э. Результаты применения гибридных имплантатов для коррекции осложнений диабета и онкологических нарушений в эксперименте и клинике // Материалы международной конференции «Биосовместимые материалы с памятью формы и новые технологии в медицине». Томск. 2004. С. 10–14.
3. Кокорев О.В., Ходоренко В.Н., Анисеев С.Г., Дамбаев Г.Ц., Гюнтер В.Э. Исследование поведения мезенхимальных стволовых клеток костного мозга в пористо-проницаемых инкубаторах из никелида титана // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 19. №1. С. 32–36.
4. Кокорев О.В., Ходоренко В.Н., Анисеев С.Г., Дамбаев Г.Ц., Гюнтер В.Э. Комплексная оценка развития гепатоцитов в пористо-проницаемых инкубаторах из никелида титана // Сибирский медицинский журнал. 2012. Т.27. №1. С. 130–136.
5. Кокорев О.В., Дамбаев Г.Ц., Ходоренко В.Н., Гюнтер В.Э. Применение пористо-проницаемых инкубаторов из никелида титана в качестве носителей клеточных культур // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2010. Т. 5. №4. С. 31–37.
6. Материалы с памятью формы и новые медицинские технологии / Под ред. В.Э.Гюнтера. Томск: Изд-во «НПП МИЦ», 2010. 360 с.
7. Гюнтер В.Э., Дамбаев Г.Ц., Ходоренко В.Н., Загребин Л.В., Хлусов И.А., Ясенчук Ю.Ф. Носитель клеточных культур искусственных внутренних органов // Пат. №2191607, РФ. Оpubл. в БИ. 2002. №30.
8. Дамбаев Г.Ц., Гюнтер В.Э., Ходоренко В.Н., Загребин Л.В., Смольянинов Е.С., Чердынцева Н.В., Ясенчук Ю.Ф., Кокорев О.В. Имплантат для хирургического лечения заболеваний внутренних органов // Оpubл. в БИ. 2000. №1. Пат. №2143867, РФ.
9. Прохоров А.В., Третьяк С.И., Горанов В.А., Маркелов Д.В. Свободная трансплантация культуры  $\beta$ -клеток в лечении экспериментального сахарного диабета // Актуальные вопросы современной медицины:

Материалы Юбилейной научн. конф., посв. 80-летию БГМУ в двух частях; Под ред. С.Л. Кабака. Минск: БГМУ. 2001. Ч. II. С. 91–93.

10. Хлусов И.А., Загребин Л.В., Чердынцева Н.В., Смольянинов Е.С., Агафонников В.Ф., Дамбаев Г.Ц., Гюнтер В.Э. Результаты применения гибридных имплантатов для коррекции осложнений диабета и онкологических нарушений в эксперименте и клинике // Биосовместимые материалы и имплантаты с памятью формы/ под ред. В.Э.Гюнтера. Northampton: STT, 2001. С.45–53.

11. Шумаков В.И., Блюмкин В.Н., Скалецкий Н.Н., Шальнев Б.И. [и др.] Трансплантация островковых клеток поджелудочной железы. М. Канон, 1995. 383 с.

12. Cui W., Barr G., Faucher K.M., Sun X.L. [et al.]. A membrane-mimetic barrier for islet encapsulation // *Transplant. Proc.* 2001. Vol. 36 (4). P.1206.

13. Efrat S. Generation of insulin-producing cells from stem cells for cell replacement therapy of type 1 diabetes // *Isr. Med. Assoc. J.* 2004. Vol. 6. P.265–267.

14. Lacy P.E. Islet transplantation in diabetes mellitus // *Diabetes.* 2009. Vol. 111. N3. P.1–3.

15. Wu L., Jing D., Ding J. A «room-temperature» injection molding/particulate leaching approach for fabrication of biodegradable three-dimensional porous scaffolds // *Biomaterials.* 2006. Vol. 27 (2). P.185–191.

### References

1. Dambaev GTs, Gyunter VE, Khodorenko VN, Zagrebina LV, Smol'yaninov ES, Cherdyntseva NV, Kokorev OV. Osobennosti razvitiya mezenkhimal'nykh stvolovykh kletok kostnogo mozga v poristo-pronitsaemykh nikelid-titanovykh inkubatorakh. Implantaty s pamyat'yu formy. 2000;1-2:20-4. Russian.

2. Zagrebina LV, Khlusov IA, Agafonnikov VF, Dambaev GTs, Gyunter VE. Rezul'taty primeneniya gibridnykh implantatov dlya korrektsii oslozhneniy diabeta i onkologicheskikh narusheniy v eksperimente i klinike. Materialy mezhdunarodnoy konferentsii «Biosovmestimye materialy s pamyat'yu formy i novye tekhnologii v meditsine». Tomsk; 2004. Russian.

3. Kokorev OV, Khodorenko VN, Anikeev SG, Dambaev GTs, Gyunter VE. Issledovanie povedeniya mezenkhimal'nykh stvolovykh kletok kostnogo mozga v poristo-pronitsaemykh inkubatorakh iz nikelida titana [Mesenchymal stem cells of bone marrow development research in row in porous-permeable tina-based incubators]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy.* 2012;19(1):32-6. Russian.

4. Kokorev OV, Khodorenko VN, Anikeev SG, Dambaev GTs, Gyunter VE. Kompleksnaya otsenka razvitiya gepatotsitov v poristo-pronitsaemykh inkubatorakh iz nikelida titana. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal.* 2012;27(1):130-6. Russian.

5. Kokorev OV, Dambaev GTs, Khodorenko VN, Gyunter VE. Primenenie poristo-pronitsaemykh inkubatorov iz nikelida titana v kachestve nositeley kletochnykh kul'tur. *Kletochnaya transplantologiya i tkane-vaya inzheneriya.* 2010;5(4):31-7. Russian.

6. Materialy s pamyat'yu formy i novye meditsinskie tekhnologii / Pod red. V.E.Gyuntera. Tomsk: Izd-vo «NPP MITs»; 2010. Russian.

7. Gyunter VE, Dambaev GTs, Khodorenko VN, Zagrebina LV, Khlusov IA, Yasenchuk YuF, inventors; No-si-tel' kletochnykh kul'tur iskusstvennykh vnutrennikh organov Russian Federation patent RU 2191607. 2002. Russian.

8. Dambaev GTs, Gyunter VE, Khodorenko VN, Zagrebina LV, Smol'yaninov ES, Cherdyntseva NV, Yasenchuk YuF, Kokorev OV, inventors; Implantat dlya khirurgicheskogo lecheniya zabolevaniy vnutrennikh organov Russian Federation patent RU Russian Federation patent RU 2143867. 2001. Russian.

9. Prokhorov AV, Tret'yak SI, Goranov VA, Markelov DV. Svobodnaya transplantatsiya kul'tury  $\beta$ -kletok v lechenii eksperimental'nogo sakharnogo diabeta. Aktual'nye voprosy sovremennoy meditsiny: Materialy Yubileynoy nauchn. konf., posv. 80-letiyu BGMU v dvukh chastyakh; Pod red.S.L. Kabaka. Minsk: BGMU; 2001. Russian.

10. Khlusov IA, Zagrebina LV, Cherdyntseva NV, Smol'yaninov ES, Agafonnikov VF, Dambaev GTs, Gyunter VE. Rezul'taty primeneniya gibridnykh implantatov dlya korrektsii oslozhneniy diabeta i onkologicheskikh narusheniy v eksperimente i klinike. Biosovmestimye materialy i implantaty s pamyat'yu formy/ pod red. V.E.Gyuntera. Northampton: STT; 2001. Russian.

11. Shumakov VI, Blyumkin VN, Skaletskiy NN, Shal'nev BI et al. Transplantatsiya ostrovkovykh kletok podzheludochnoy zhelezy. Moscow: Kanon; 1995. Russian.

12. Cui W, Barr G, Faucher KM, Sun XL et al. A membrane-mimetic barrier for islet encapsulation. *Transplant. Proc.* 2001;36(4):1206.

13. Efrat S. Generation of insulin-producing cells from stem cells for cell replacement therapy of type 1 diabetes. *Isr. Med. Assoc. J.* 2004;6:265-7.

14. Lacy PE. Islet transplantation in diabetes mellitus. *Diabetes.* 2009;111(3):1-3.

15. Wu L, Jing D, Ding J. A «room-temperature» injection molding/particulate leaching approach for fabrication of biodegradable three-dimensional porous scaffolds. *Biomaterials.* 2006;27(2):185-91.