

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-3-146-159

БИОМИМЕТИКИ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА ДЛЯ ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*А.С. Пономарева¹, Н.В. Баранова¹, Ю.Б. Басок¹, В.И. Севастьянов^{1, 2}*¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация² АНО «Институт медико-биологических исследований и технологий», Москва, Российская Федерация

Трансплантация изолированных островков Лангерганса применяется как более безопасная и менее инвазивная процедура, альтернативная пересадке поджелудочной железы для пациентов с осложненным течением сахарного диабета I типа. Однако потеря васкуляризации, иннервации, связи с внеклеточным матриксом (ВКМ), а также развивающаяся гипоксия, окислительный стресс, воспалительные реакции, токсическое действие иммуносупрессоров значительно снижают жизнеспособность островков и ограничивают функцию трансплантата. Подходы тканевой инженерии и регенеративной медицины направлены на преодоление этих проблем. Разработка способов получения биосовместимых скаффолдов-биомиметиков ВКМ (каркасов, носителей, матрикс), способных обеспечить механическую поддержку и адекватное микроокружение островковым клеткам *in vitro* и *in vivo*, – одна из ключевых задач тканевой инженерии. Цель обзора – систематизация данных о применении биомиметиков ВКМ для создания устойчиво функционирующей тканеинженерной конструкции поджелудочной железы.

Ключевые слова: сахарный диабет, поджелудочная железа, островки Лангерганса, внеклеточный матрикс, биомиметики, скаффолд, биоматериалы.

EXTRACELLULAR MATRIX BIOMIMETICS FOR PANCREATIC TISSUE ENGINEERING

*A.S. Ponomareva¹, N.V. Baranova¹, Yu.B. Basok¹, V.I. Sevastianov^{1, 2}*¹ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation² Institute of Biomedical Research and Technology, Moscow, Russian Federation

Isolated islet transplantation offers a safer and less invasive alternative to whole pancreas transplantation for patients with complicated type 1 diabetes mellitus. However, the procedure faces significant challenges, including the loss of vascularization, innervation, and extracellular matrix (ECM) support. Additionally, factors such as hypoxia, oxidative stress, inflammatory responses, and the cytotoxic effects of immunosuppressive therapy compromise islet viability significantly and limit long-term graft function. Tissue engineering and regenerative medicine strategies aim to address these challenges. A central objective is the development of biocompatible, biomimetic ECM scaffolds (frameworks, carriers, or matrices) that can provide both mechanical support and a suitable microenvironment for islet cells *in vitro* and *in vivo*. This review aims to systematize current data on the use of biomimetic ECMs in the creation of stable, tissue-engineered pancreatic constructs.

Keywords: diabetes mellitus, pancreas, islets of Langerhans, extracellular matrix, biomimetics, scaffold, biomaterials.

ВВЕДЕНИЕ

В основе сахарного диабета I типа (СД I) лежит аутоиммунная деструкция β -клеток поджелудочной

железы (ПЖ), приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности и развитию диабетических осложнений, среди которых ангиопатия, ретинопатия

Для корреспонденции: Пономарева Анна Сергеевна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Тел.: (499) 196-26-61; (926) 585-23-73. E-mail: a.s.ponomareva@gmail.com

Corresponding author: Anna Ponomareva. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Phone: (499) 196-26-61; (926) 585-23-73. E-mail: a.s.ponomareva@gmail.com

тия, нефропатия, нейропатия и т. д. [1, 2]. Современным методом лечения СД I, осложненного высокой восприимчивостью к тяжелой гипогликемии и гликемическому дисбалансу, является трансплантация функционально активных островков Лангерганса по Эдмонтонскому протоколу, для которой требуется значительная масса островков, как правило, от нескольких доноров [3]. Трансплантацию панкреатических островков можно рассматривать как альтернативный органной пересадке ПЖ вариант, при этом более безопасный и менее инвазивный [4, 5]. Такая клеточная терапия позволяет установить у пациентов стабильную эугликемию, снизить риск вторичных осложнений, улучшая качество жизни по сравнению с инсулинотерапией [6–8].

Несмотря на прогресс в клинической трансплантации островков, доступность ее применения для большего числа пациентов ограничена нехваткой донорских органов и снижением жизнеспособности островков на всех этапах подготовки и применения трансплантата. Снижение функциональной активности островков обусловлено нарушением кровоснабжения, потерей иннервации и контактов с ВКМ, окислительным стрессом, гипоксией, воспалительными реакциями, токсическим действием иммуносупрессоров [9]. При этом альтернативного островкам источника инсулинпродуцирующих клеток, пригодного для клинического применения, на данный момент нет. Несмотря на интенсивное изучение потенциального использования индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, их применение по-прежнему затруднено из-за риска образования тератомы и других непредсказуемых последствий, связанных прежде всего с генетическими модификациями. Кроме того, не решена проблема поддержания механизмов обратной связи, обеспечивающих постоянство уровня глюкозы в крови, которое осуществляется островками благодаря взаимодействию α -клеток (секретирующих глюкагон), β -клеток (секретирующих инсулин), δ -клеток (секретирующих соматостатин) и минорных типов эндокринных клеток, экспрессирующих панкреатический полипептид и грелин [10, 11]. Преимуществом использования островков перед инсулинпродуцирующими клетками другого происхождения является именно сохранение паракринных связей β -клеток со всеми типами островковых клеток [12].

Данные, полученные в ходе современных исследований, позволяют надеяться на перспективность применения технологий тканевой инженерии и регенеративной медицины, направленных на долгосрочное сохранение жизнеспособности и функциональной активности островков Лангерганса человека после трансплантации [13]. Особый интерес представляет разработка тканеинженерной конструкции

поджелудочной железы (ТИК ПЖ). Основой таких конструкций выступают инсулинпродуцирующие клетки, иммобилизованные в биосовместимый скаффолд, обеспечивающий им не только механическую поддержку, но и пролонгирование жизнеспособности и функции. Разработка и внедрение таких конструкций может обеспечить альтернативный подход к терапии сахарного диабета, а также найти применение в разработке и доклинических испытаниях новых лекарств.

Биосовместимые скаффолды также используют для инкапсуляции островковых клеток, которая является эффективным методом защиты трансплантата от иммунного отторжения [14]. Технология инкапсуляции заключается в размещении инсулинпродуцирующих клеток в полупроницаемые биоматериалы. Предположительно успешная инкапсуляция может устранить необходимость в применении постоянной иммуносупрессии. Заданный размер пор мембраны капсулы обеспечивает проницаемость для питательных веществ и секретируемого инсулина, но препятствует диффузии иммунных клеток и крупных молекул, таких как иммуноглобулины, в полость капсулы. В результате применения биосовместимых материалов для инкапсуляции срок выживаемости и функции островкового трансплантата увеличивался [15, 16]. Дополнительной стратегией, усиливающей секреторную функцию трансплантата, является совместная инкапсуляция инсулинпродуцирующих клеток с молекулами ВКМ или поддерживающими клетками, например мезенхимальными стромальными клетками, выполняющими паракринные и иммунорегуляторные функции [12, 17]. Некоторые разработанные иммуноизолирующие устройства, например, PEC-Encap (ViaCyte, Inc., США), β Air (BetaO2 Technologies Ltd, Израиль) и Cell housing device (Vertex Pharmaceuticals, США) уже проходили клинические испытания [14]. В процессе внедрения технологии инкапсуляции в клиническую практику специалисты сталкиваются с рядом дополнительных серьезных ограничений: недостаточная биосовместимость капсул, провоцирующая воспалительные процессы и реакции инородного тела; образование фиброзной ткани вокруг имплантированных капсул; неполноценное формирование сосудистой сети в прилегающих тканях, приводящее к гипоксии клеток [16].

Ключевыми задачами при разработке ТИК ПЖ являются определение оптимальных условий получения и культивирования достаточного количества инсулинпродуцирующих клеток и поиск скаффолдов (каркасов, матриц, носителей), способных имитировать структуру и состав естественного ВКМ и тем самым обеспечивать наилучшие условия для поддержания функциональной активности клеток [18].

РАЗРАБОТКА СКАФФОЛДОВ ДЛЯ ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫХ КОНСТРУКЦИЙ

Скаффолды для тканевой инженерии должны обладать физико-механическими и биологическими свойствами, необходимыми для поддержания жизнеспособности определенного типа клеток как *in vitro*, так и *in vivo*. Проводимые исследования состава ВКМ нативной ткани помогают установить отдельные характеристики, необходимые для выбора материала при создании скаффолда.

Известно, что нативный ВКМ представляет собой сложную динамическую сеть макромолекул, синтезируемых клетками, которая необходима для поддержания целостности ткани, а также для придания жесткости, эластичности и упругости [15]. ВКМ поддерживает гомеостаз, фенотип и функцию тканеспецифических клеток. Компоненты ВКМ могут взаимодействовать с факторами роста и рецепторами на поверхности клеток для регулирования основных аспектов жизнедеятельности клеток, включая пролиферацию, дифференцировку, морфологию, экспрессию генов, внутриклеточную передачу сигналов, адгезию и миграцию, секреторную функцию и выживаемость [19].

Недавние исследования на мышах и свиньях идентифицировали в ПЖ двенадцать различных белков ВКМ, включая коллагены I, III, IV, V и VI типов, ламинин, эластин, фибронектин, фибриллин, гликозаминогликаны (ГАГ) и др. [18, 20–23]. Показано, что трехмерная структура нативных компонентов ВКМ ПЖ определяет топографическое расположение эндокринных клеток, которое влияет на жизнеспособность и секреторную активность островков [12].

При выборе скаффолда необходимо учитывать многокомпонентный биохимически сложный состав

ВКМ, структурную специфичность и тканеспецифические функции. При создании ТИК ПЖ применяют биорезорбируемые скаффолды, обладающие свойствами нативного ВКМ, так называемые миметики ВКМ, на основе различных материалов как природного, так и синтетического происхождения и их композитов [12, 15, 18]. Важно отметить, что материалы для ТИК должны обеспечивать контролируемые параметры трехмерной структуры, такие как общая пористость, размер пор, шероховатость, для имитации естественной клеточной ниши [15, 24–26].

Примеры биоматериалов, используемых в тканевой инженерии ПЖ, представлены в табл. 1.

Для тканевой инженерии ПЖ используются скаффолды различной формы: пленки, мембраны, губки, гели, криогели, волокнистые материалы, получаемые с использованием электроспиннинга, а также децеллюляризованные ткани и органы [26].

Более простые двухмерные скаффолды позволяют имитировать некоторые аспекты взаимодействия клеток с матриксом, модулировать поведение и сигнализацию клеток. Однако существует вероятность изменения нормального клеточного фенотипа по сравнению с более сложной 3D-архитектурой. Пористые скаффолды позволяют имитировать более сложную трехмерную архитектуру ткани, повысить плотность клеток и доступ к ним питательных веществ и кислорода, способствуя пролонгированию их выживаемости и увеличивая секреторную способность [18, 25, 83].

Так, в исследовании Buitinga et al. сравнивали три метода изготовления скаффолда с микрочайками и диаметром пор не более 40 мкм: выщелачивание, литье и лазерное сверление. Оценивали размер и геометрию пор, воспроизводимость метода, а также форму и стабильность полученного скаффолда. На модели мышей с СД I было показано, что скаффолд, изготовленный методом лазерного сверления, обеспечивает удержание и приживление островков при имплантации в белую жировую ткань придатка яичка. Пересадка 300 островков на скаффолде восстановила уровень глюкозы у 75% мышей с СД I. После введения такого же количества островков без скаффолда стабильная нормогликемия восстановилась только у 28,5% мышей [84].

Перспективным подходом к формированию макропористых скаффолдов, пронизанных системой сообщающихся пор, соответствующих требованиям к носителям для клеточных технологий и тканевой инженерии, является криогенное структурирование полимерных систем [85–87]. В частности, криогенно-структурированные биополимерные подложки на основе губчатого агарозного криогеля, модифицированного желатином, продемонстрировали высокую биосовместимость и поддерживали жизнеспособ-

Таблица 1

Биоматериалы, используемые для тканевой инженерии поджелудочной железы

Biomaterials used for pancreatic tissue engineering

Природные	
Альгинат	[27–32]
Коллаген	[33–42]
Хитозан	[35, 38, 43]
Фибрин	[44–48]
Желатин	[43, 49, 50]
Шелк	[51–53]
Децеллюляризованные ткани	[13, 54–64]
Синтетические	
Полиэтиленгликоль	[65–73]
Поликапролактон	[74–76]
Полигликолиевая кислота	[77–79]
Сополимер полимолочной и полигликолиевой кислоты	[51, 80–82]

ность линии островковых клеток мыши, в течение продолжительного времени секретировавших инсулин *in vitro* [88, 89].

Стоит отметить, что модификация скаффолда компонентами ВКМ позволяет не только обеспечить структурно-механическую поддержку островкам, сохранить их жизнеспособность и инсулинпродуцирующую функцию, но и создать резервуар ростовых факторов, цитокинов и антиоксидантов [19]. Кроме того, включение в состав скаффолда биохимических факторов, способствующих быстрой васкуляризации, например эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF), позволит увеличить срок функции островкового трансплантата [90].

СКАФФОЛДЫ ИЗ СИНТЕТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Синтетические материалы, такие как полиэтиленгликоль, поликапролактон, полимолочная кислота, полигликолевая кислота, и их сополимеры широко применяются в тканевой инженерии из-за их регулируемых физико-химических свойств, обеспечивающих контролируемые и воспроизводимые свойства скаффолдов, включая эластичность, жесткость, пористость, способность к биodeградации, легкость модифицирования [14, 15, 91]. Для изготовления скаффолдов с определенной (заданной) архитектурой, например с использованием 3D-печати или электроспиннинга, могут применяться многие синтетические полимерные материалы, как монополимеры, так и мультикомпонентные составы из нескольких полимеров.

Chun et al. показали, что индекс секреции инсулина островков, иммобилизованных на волокнистом скаффолде из полигликолиевой кислоты, был в 4 раза выше, а показатели выживаемости клеток в 2 раза выше по сравнению с островками, культивируемыми без скаффолда 15 суток [77].

В сравнительном исследовании Daoud et al. культивировали в течение 10 суток равное количество островков человека на микроскаффолдах из сополимера полимолочной и полигликолиевой кислоты, модифицированных белками ВКМ ПЖ (коллаген I типа, коллаген IV типа, фибронектин), в геле, содержащем те же белки, и в геле только из коллагена I типа. Контрольные островки культивировали традиционно в суспензии без добавок. Самый высокий индекс стимуляции глюкозой, сравнимый со свежeweделенными островками, был выявлен при иммобилизации островков на микроскаффолд. Авторы объясняют такой эффект механической поддержкой, оказываемой каркасом в сочетании с наличием компонентов ВКМ, а также повышенной диффузией и улучшенными клеточными взаимодействиями, обусловленными взаимосвязанной системой пор скаффолда [81].

Knobeloch et al. исследовали возможность использования инъекционного гидрогеля на основе полиэтиленгликоля в качестве материала для инкапсуляции. Островки, культивированные в гидрогеле в течение 6 суток, сохраняли свою форму и целостность, что имеет решающее значение для их функционирования. Так, базальная и стимулированная секреция инсулина инкапсулированными в гидрогель островками была значительно выше, чем у островков, культивированных в суспензии [73].

Несмотря на примеры успешного применения скаффолдов из синтетических материалов в тканевой инженерии ПЖ, вследствие их гидрофобности, отсутствия сайтов клеточной адгезии и сигналов распознавания клеток часто проводят предварительную модификацию таких скаффолдов, например, ангиогенными факторами или компонентами ВКМ.

СКАФФОЛДЫ ИЗ ПРИРОДНЫХ МАТЕРИАЛОВ

Природные материалы, такие как полисахариды (хитозан, альгинат, гиалуроновая кислота) и природные белки (коллаген, фибрин, шелк), также применяются для получения скаффолдов при создании ТИК ПЖ, т. к. обладают рядом преимуществ, таких как низкая токсичность, биосовместимость и биodeградация. Скаффолды из природных материалов содержат биоактивные компоненты, способствующие их лучшему взаимодействию с инсулинпродуцирующими клетками, что повышает функциональность сформированной ТИК ПЖ. К недостаткам использования природных материалов относят температурную чувствительность, возможную иммуногенность и гетерогенность, зависящую от источника материала.

Альгинат, представляющий собой природный, биосовместимый полисахарид с мягкими гелеобразующими свойствами, является функциональным биоматериалом для изготовления инъекционных гидрогелей, используемых для инкапсуляции островков [32].

Коллаген – наиболее распространенный белок у млекопитающих, основная функция которого состоит в обеспечении структурной опоры ткани, а также участии в формировании межклеточных контактов и влиянии на функцию клеток, в том числе островковых [15, 19]. Показано, что при инкубации с коллагенсодержащими скаффолдами изолированные островки длительное время сохраняют целостность, жизнеспособность и секреторную функцию по сравнению с островками, культивируемыми в суспензии.

В исследовании Pinkse et al. показано, что при культивировании в стандартных чашках Петри островки Лангерганса крысы подвергались структурной деструкции – жизнеспособными оставались не более 10% уже через 48 часов инкубации. Покрытие куль-

турального пластика коллагеном I типа повышало жизнеспособность островков до 60%. Модификация поверхности чашек коллагеном IV типа – основного белка базальной мембраны – позволила увеличить выживаемость островков до 89% [92].

Llasua et al. обнаружили, что добавление коллагена VI типа в состав альгинатных капсул положительно влияет на жизнеспособность и функцию *in vitro* инкапсулированных островков Лангерганса человека [23].

Среди материалов-биомиметиков, моделирующих состав нативного ВКМ, стоит отметить коллагенсодержащий гидрогель (Sphero®GEL, АО «БИОМИР, Россия), полученный из природных соединений, на основе которого были сформированы и исследованы ТИК печени и хряща [13, 93]. Н.В. Баранова с соавторами показали, что островки крысы, культивированные с коллагенсодержащим гидрогелем, остаются интактными без признаков структурной деградации в течение 10 суток наблюдения по сравнению с островками, культивированными в суспензии [42].

Таким образом, коллагенсодержащие скаффолды способствуют сохранению характерной архитектуры и функции островков как *in vitro*, так и *in vivo* [13, 18, 23].

Желатин – распространенный водорастворимый субстрат, получаемый в результате гидролиза коллагена и сохраняющий его пептидные последовательности, способствует клеточной адгезии и миграции. Muthyala et al. показали, что модификация полимерных скаффолдов желатином позволила сохранить структуру и выживаемость островков Лангерганса мыши *in vitro* в течение 30 суток по сравнению с культивированием островков на скаффолдах без желатина [49].

Ламинин – структурный неколлагиновый гликопротеин базальной мембраны, взаимодействующий со всеми компонентами ВКМ, характеризуется способностью модулировать клеточное поведение. Ламинин влияет на морфологию, рост, подвижность и дифференцировку клеток, в том числе островковых, увеличивая их выживаемость и инсулинпродуцирующую функцию *in vitro* [19]. Sojoodi et al. наблюдали экспрессию специфических генов и повышение концентрации инсулина при стимуляции глюкозой островков Лангерганса крысы после 7 суток инкубации на покрытых ламинином скаффолдах [20]. Sigmundsson et al. также показали функциональную активность островков Лангерганса мыши и человека, инкубированных на мембранах, покрытых α5-ламинином, на сроках от одной до двух недель. Имплантация 110–150 островков на мембранах под капсулу почки мышам с СД I приводила к нормогликемии у 27% животных через 3 суток. В течение

недели нормогликемия достигалась у 68% мышей, через 2 недели – у 100% животных [21].

Фибронектин представляет собой неколлагиновый гликопротеин ВКМ, экспрессируется преимущественно в кровеносных сосудах и в протоковых клетках развивающейся ПЖ, а также в базальной мембране. Фибронектин, непосредственно участвуя в клеточных взаимодействиях, играет ключевую роль в клеточной адгезии, миграции, пролиферации, дифференцировке и апоптозе. Фибронектин используется в качестве компонента питательной среды или в виде субстрата при культивировании клеток, в том числе островковых, для сохранения их жизнеспособности и функции. Так, инкубация островков человека и крысы с растворимым фибронектином увеличивала секрецию инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой и экспрессию белков t-SNARE синтаксина 1 и SNAP 25 *in vitro* [22]. Namamoto et al. выявили увеличение секреторной функции островков после 48 часов культивирования с фибронектином, по сравнению с островками, инкубированными в стандартных условиях. После трансплантации крысам культивированных с фибронектином островков в течение 2 недель наблюдали снижение уровня гликемии и увеличение уровня инсулина в плазме [94].

Таким образом, применение фибронектина в тканевой инженерии ПЖ позволяет повысить сохранность и функцию островков *in vitro*, а также пролонгировать жизнеспособность островкового трансплантата *in vivo*.

Эластин – основной фибриллярный белок эластичных волокон нативной ткани, придает ей механическую прочность, эластичность, упругость и растяжимость. Скаффолды на основе эластина и коллагена стимулируют васкуляризацию внепеченочного участка трансплантации островков мыши и обеспечивают достаточное приживание, выживание и функционирование островков для восстановления эугликемии у реципиентов с диабетом [90]. Современные стратегии тканевой инженерии ПЖ часто включают использование децеллюляризованной ткани, содержащей эластин, эластинсодержащих синтетических материалов, а также подходов, стимулирующих синтез эластина *de novo* [95].

Таким образом, материалы природного происхождения благодаря входящим в их состав биоактивным компонентам перспективны для применения в тканевой инженерии ПЖ.

ТКАНЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ СКАФФОЛДЫ

Современные исследования все больше фокусируются на применении в тканевой инженерии скаффолдов, полученных на основе децеллюляризованных тканей и органов [13, 19]. Децеллюляризация представляет собой многоступенчатый процесс уда-

Таблица 2

Методы децеллюляризации тканей
Tissue decellularization methods

Физические методы
Замораживание/оттаивание
Механическое измельчение
Микронизация
Перемешивание, вращение, качание
Перфузия
Механическое давление
Воздействие ультразвуком
Химические методы
Ионогенные поверхностно-активные вещества (SDS)
Неионогенные поверхностно-активные вещества (Triton X-100)
Цвиттер-ионные (амфотерные) поверхностно-активные вещества (CHAPS)
Кислоты (EDTA)
Щелочи (NaOH)
Гипотонические/гипертонические растворы
Ферментативные методы
Протеазы (трипсин, пепсин)
Нуклеазы (ДНКаза, РНКаза)

ления клеточного компонента из нативной ткани при сохранении микроструктуры и состава ВКМ [96]. Такой подход позволяет получить биомиметик ВКМ, обладающий высокой биосовместимостью, низкой иммуногенностью, характерными особенностями состава и структуры нативной ткани, обеспечивающими для рецеллюляризованных клеток микроокружение, близкое к нативному.

Для достижения эффективной децеллюляризации применяют, как правило, комбинацию физических, химических и ферментативных методов обработки ткани (табл. 2).

Среди физических методов децеллюляризации широко применяют замораживание и оттаивание, перфузию, разные режимы механического перемешивания, измельчение, ультразвуковое воздействие и другие [13]. Замораживание ткани приводит к образованию кристаллов льда внутри клеток, вследствие чего разрушаются клеточные мембраны и происходит лизис клеток. Этот процесс может также затронуть и белковые структуры ВКМ, поэтому необходимо следить за скоростью изменения температуры, чтобы контролировать размер образующихся кристаллов льда [97]. Добиться лизиса клеток возможно, применяя прямое давление на ткань, но этот метод эффективен только для тканей или органов, характеризующихся неплотно организованным ВКМ, например, печень или легкие. Клеточный детрит эффективно удаляют механическим перемешиванием ткани, применяя различные типы движения: вращение, качание или встряхивание [62].

Только физических методов недостаточно для полного удаления клеточного компонента из ткани. Сочетание химических и ферментативных методов обработки ткани с физическими существенно повышает эффективность децеллюляризации. Так, для диссоциации и растворения клеточных мембран и детрита применяют поверхностно-активные вещества (ПАВ).

Triton X-100 (неионогенный ПАВ) и додецилсульфат натрия (SDS) (ионогенный ПАВ) наиболее часто применяют для децеллюляризации. Тритон X-100 разрывает липидно-белковые и липидно-липидные связи, при этом сохраняет белок-белковые взаимодействия, приводя к разделению клеток и лизису клеточной мембраны. Triton X-100 благодаря мягкому воздействию применяют для обработки ткани с высоким содержанием белка в составе, но соблюдают осторожность для децеллюляризации тканей, содержащих большое количество ГАГ [64].

SDS хорошо растворяет как цитоплазматические, так и ядерные мембраны клеток, обладает способностью денатурировать белки, нарушая белок-белковые взаимодействия, но при длительной обработке может повредить общую структуру ВКМ [13]. Метод

осмотического шока заключается в последовательной обработке ткани гипотоническим и гипертоническим растворами, при которой происходит эффективное лизирование клеток, но не удаление детрита из ткани [98]. Цвиттер-ионный неденатурирующий ПАВ CHAPS (производное хелевой кислоты) разрушает липид-липидные и липид-белковые взаимодействия, а также растворяет клеточные мембраны. CHAPS не очень хорошо проникает в объем ткани, поэтому в основном используется для децеллюляризации тонкослойных тканей [96]. Ферментативные методы обработки ткани часто применяют в сочетании с химическими. Удаление остатков ДНК имеет первостепенное значение во всех протоколах децеллюляризации из-за тенденции ядерного материала прикрепляться к белкам ВКМ. Для эффективного удаления ядерных компонентов широко применяют ДНКазы [62, 96]. Для процесса децеллюляризации применяют также протеазы, например, трипсин, гидролизующий белки, эластазу, разрушающую эластин, диспазу, расщепляющую коллагены I, IV типов и фибронектин. Однако длительная обработка ткани протеазами может привести к уменьшению количества коллагена, эластина, фибронектина и ламинина [96]. Для разрушения клеточного взаимодействия с ВКМ может применяться фермент трипсин, в основном в сочетании с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА). Следует отметить, что длительная обработка трипсином и ЭДТА может значительно изменить структуру ВКМ: разрушить ламинин, удалить ГАГ, что приведет к снижению механических свойств ткани [13].

При разработке протоколов децеллюляризации должны учитываться все условия обработки ткани, поскольку физическое воздействие может нарушить структуру ВКМ, а химические и ферментативные методы могут приводить к разрушению компонентов ВКМ и вызывать реакции, изменяющие его химический состав [96]. Для получения оптимального скаффолда также важно учитывать структурные характеристики нативной ткани, например толщину, плотность, наличие фиброза или липоматоза, зависящие от индивидуальных особенностей донора [99]. Поэтому для каждого отдельного случая получения тканеспецифического скаффолда необходимо определять специальный оригинальный протокол для проведения эффективной децеллюляризации.

Известны работы, посвященные получению скаффолдов в результате децеллюляризации целой ПЖ (табл. 3). Однако осуществление равномерной рецеллюляризации, а также восстановление кровоснабжения в таких скаффолдах все еще остаются нерешенными задачами. Альтернативный подход заключается в формировании инъекционной формы ТИК ПЖ на основе мелкодисперсного скаффолда, полученного в результате децеллюляризации фрагментов панкреатической ткани, и рецеллюляризованных инсулин-продуцирующих клеток [63, 64, 99]. Доступность получения ТИК ПЖ с определенными функциональными свойствами и малоинвазивное введение такой конструкции делают этот подход перспективным для технологий тканевой инженерии [19, 100]. Сохра-

Таблица 3

Примеры протоколов децеллюляризации панкреатической ткани
Examples of protocols for decellularization of pancreatic tissue

Человек	Целый орган	Холодная перфузия последовательно растворами: фосфатно-солевой буфер (ФСБ) с гепарином; Triton X-100 и раствор гидроксида аммония; ДНКаза IV и хлорид магния; ФСБ (удаление ПАВ) [101]
	Фрагменты	Гомогенизация панкреатической ткани; центрифугирование для удаления нерастворимого жира; инкубация в ФСБ и дезоксихолате натрия; ФСБ и антибиотик/антимикотик (удаление ПАВ); лиофилизация; желирование [62]
		Механическое измельчение ткани, последовательная обработка гипотоническим/гипертоническим растворами, содержащими SDS; обработка раствором SDS в ФСБ; ФСБ и антибиотик/антимикотик (удаление ПАВ) [102]
		<i>ПЖ с липоматозом</i> : 3 цикла замораживания (-80°C)/оттаивания ($+37^{\circ}\text{C}$); измельчение; обработка растворами ПАВ (SDS и Triton X-100); ФСБ и антибиотик/антимикотик (удаление ПАВ) [98, 99] <i>ПЖ с фиброзом</i> : измельчение; последовательная обработка гипертоническим/гипотоническим растворами, содержащими SDS; обработка раствором SDS в ФСБ; ФСБ и антибиотик/антимикотик (удаление ПАВ) [98]
Свинья	Целый орган	Перфузия последовательно растворами: дистиллированная H_2O , ЭДТА и азид натрия; дезоксихолат натрия, Triton X-100 и ДНКаза. Холодная перфузия последовательно растворами: дезоксихолат натрия, Triton X-100 и фенилметилсульфонилфторид; дистиллированная H_2O ; раствор ДНКазы I в фосфатном буферном растворе Дульбекко с хлоридом кальция и хлоридом магния. Удаление ПАВ: дистиллированная H_2O с азидом натрия [103]
	Фрагменты	Было протестировано восемь протоколов децеллюляризации в зависимости от температуры ($+4^{\circ}\text{C}/+24^{\circ}\text{C}$), типа промывочного агента (ФСБ/ $\text{NH}_3 \times \text{H}_2\text{O}$) и метода измельчения нативной ткани (измельчение/нарезание). Последовательная обработка: Triton X-100, $\text{NH}_3 \times \text{H}_2\text{O}$ и ФСБ; раствор $\text{NH}_3 \times \text{H}_2\text{O}$; ДНКаза в ФСБ с ионами кальция и магния; повторное промывание ФСБ [64] Измельчение ткани; последовательная обработка гипотоническим/гипертоническим растворами, содержащими SDS; обработка раствором SDS в ФСБ; ФСБ и антибиотик/антимикотиком (удаление ПАВ) [13]
Крыса	Целый орган	Перфузия через панкреатический проток, желудочную артерию, воротную вену или селезеночную вену последовательно растворами: Triton X-100; SDS; Triton X-100; ДНКаза; ФСБ с антибиотиком/антимикотиком (удаление ПАВ) [63] Перфузия последовательно растворами: Triton X-100; SDS; Triton X-100; ФСБ (удаление ПАВ) [61]
	Фрагменты	Измельчение свежей ткани ПЖ; последовательная обработка гипотоническим/гипертоническим растворами, содержащими SDS; SDS в ФСБ; ФСБ с антибиотиком/антимикотиком (удаление ПАВ) [42]
Мышь	Целый орган	Перфузия последовательно с растворами: SDS в деионизированной воде; деионизированная вода; Triton X-100 в деионизированной воде; раствор бензоназы; ФСБ с 10% эмбриональной бычьей сыворотки и антибиотиком/антимикотиком (удаление ПАВ) [104]
		Перфузия дважды дистиллированной водой; замораживание ПЖ при температуре -80°C ; оттаивание при комнатной температуре; перфузия с ФСБ, Triton X-100 и гидроксидом аммония; ФСБ (удаление ПАВ) [55]

нение в скаффолде естественного ВКМ позволит поддержать близкое к нативному микроокружение для рецеллюляризованных островковых клеток, а максимально полное удаление из скаффолда клеточных компонентов обеспечит низкую степень его иммуногенности [15, 62, 96, 97].

Как известно, печень и ПЖ имеют сходный путь эмбрионального развития и сопоставимые между собой компоненты ВКМ (коллаген I, III, IV типа, эластин, ламинин, фибронектин, ГАГ) [105, 106]. В связи с этим скаффолд из децеллюляризованной ткани печени может служить альтернативным каркасом при создании ТИК ПЖ, способным обеспечить благоприятную среду для инсулинпродуцирующих клеток. Так, Xu et al. продемонстрировали, что скаффолд из децеллюляризованных целых долей печени мыши способствует пролонгированному выживанию и поддержанию функции изолированных островков мыши *in vitro* [54]. Goh et al. показали возможность заселения скаффолда из децеллюляризованной печени мыши инсулинпродуцирующими клеточными агрегатами, сформированными из дифференцированных плюрипотентных эмбриональных стволовых клеток человека [104].

Продемонстрирован потенциал скаффолдов, полученных из других децеллюляризованных органов, для пролонгирования функции инсулинпродуцирующих клеток. В работе Khorsandi et al. скаффолд из децеллюляризованной селезенки крысы повышал секрецию инсулина засеянных на него клеток MIN6 по сравнению с культурой монослоя, поэтому и был признан подходящим носителем для трансплантации β -клеток [107]. Разработанная биоискусственная ПЖ на основе децеллюляризованных легких свиньи и островков человека длительно оставалась жизнеспособной и поддерживала секрецию инсулина *in vitro*, сопоставимую с секрецией свежевыделенными островками; это позволило рекомендовать ее для скрининга лекарств в режиме реального времени [108].

Существует возможность введения в состав ТИК ПЖ гидрогелевой фазы для исключения слипания и быстрой седиментации микрочастиц скаффолда из децеллюляризованной панкреатической ткани [15, 62]. Также разрабатываются подходы получения на основе децеллюляризованной ПЖ гидрогелей, способных полимеризоваться *in situ* при физиологических условиях [109]. Отметим, что гидрогели облегчают доставку компонентов ВКМ и факторов роста инсулинпродуцирующим клеткам в составе ТИК ПЖ и могут быть использованы для инкапсуляции островковых клеток или в качестве чернил для биопечати.

Известны способы получения трехмерных макропористых губчатых скаффолдов из гидролизатов децеллюляризованных тканей, в частности, перспек-

тивным выглядит путь криогенного структурирования. Макропористая структура таких носителей формируется при отрицательных температурах, а кристаллы замороженного растворителя выполняют функцию порогена [110]. Kim et al. получили макропористый губчатый материал на основе децеллюляризованных почечных тканей свиньи путем формирования химически-сшитого криогеля с последующей его лиофилизацией [111]. Полученный материал использовали в качестве гемостатической губки, а также в качестве клеточного носителя в ТИК с фибробластами, выделенными из почки крысы. Borg et al. показали, что взаимосвязанная система макропор различных размеров криогеля позволила равномерно заселить весь материал МСК и иммобилизовать островки в каркасы. Выживание и функция островков, размещенных в криогеле, были продемонстрированы *in vitro* и *in vivo* при имплантации мышам [112].

Как видно из описанных данных, актуальной задачей остается развитие направления по разработке биосовместимых и функциональных скаффолдов, полученных на основе естественного ВКМ, обладающих свойствами, характерными для нативного микроокружения панкреатической ткани.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, разработка скаффолдов-биомиметиков ВКМ, имитирующих нативное микроокружение инсулинпродуцирующим клеткам, может улучшить клинический исход трансплантации островков за счет пролонгирования жизнеспособности и инсулинпродуцирующей функции как *in vitro*, так и *in vivo*. Рассмотренные в обзоре материалы различного происхождения, используемые при создании скаффолдов, обладают рядом преимуществ и недостатков. В связи с этим продолжаются исследования, направленные на определение оптимального состава и формы скаффолда, предназначенного для формирования ТИК ПЖ, позволяющие приблизить их применение в клинической практике. Применение скаффолдов из децеллюляризованных тканей является одним из наиболее перспективных направлений в регенеративной медицине благодаря их многокомпонентному составу, максимально приближенному к нативному ВКМ. Особый научный интерес представляет технология криогенного структурирования гидролизатов децеллюляризованных тканей для получения высоко биосовместимых скаффолдов заданной формы, с оптимальными механическими свойствами и системой сообщающихся пор. Кроме того, должен быть продолжен поиск восполняемого источника функционально активных инсулинпродуцирующих клеток, способных реагировать на повышение глюкозы в крови реципиента. Синергический эффект, осно-

ванных на объединении инновационных подходов в области материаловедения и клеточных технологий, будет способствовать повышению эффективности и доступности клеточной заместительной терапии СД I для большего числа пациентов.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-25-00425, <https://rscf.ru/project/25-25-00425/>.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, Шамхалова МИ, Никонова ТВ, Сухарева ОЮ и др. Сахарный диабет 1-го типа у взрослых. *Сахарный диабет*. 2020; 23 (1S): 42–114. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, Shamkhalova MS, Nikonova TV, Sukhareva OY et al. Diabetes mellitus type 1 in adults. *Diabetes mellitus*. 2020; 23 (1S): 42–114. (In Russ.). doi: 10.14341/DM12505.
2. Norris JM, Johnson RK, Stene LC. Type 1 diabetes-early life origins and changing epidemiology. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020; 8 (3): 226–238. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30412-7.
3. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbitt GS, Toth E, Warnock GL et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med*. 2000; 343 (4): 230–238. doi: 10.1056/NEJM200007273430401.
4. Piemonti L. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E et al editors. Islet Transplantation. *Endotext [Internet]*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. 2022; 2000. PMID: 25905200.
5. Gruessner AC, Gruessner RWG. The 2022 International Pancreas Transplant Registry Report – A Review. *Transplant Proc*. 2022; 54 (7): 1918–1943. doi: 10.1016/j.transproceed.2022.03.059.
6. Lablanche S, Borot S, Wojtuszczyk A, Skaare K, Penforinis A, Malvezzi P et al. Ten-year outcomes of islet transplantation in patients with type 1 diabetes: Data from the Swiss-French GRAGIL network. *Am J Transplant*. 2021; 21 (11): 3725–3733. doi: 10.1111/ajt.16637.
7. Hering BJ, Ballou CM, Bellin MD, Payne EH, Kandel F, Witkowski P et al. Factors associated with favourable 5 year outcomes in islet transplant alone recipients with type 1 diabetes complicated by severe hypoglycaemia in the Collaborative Islet Transplant Registry. *Diabetologia*. 2023; 66: 163–173. doi: 10.1007/s00125-022-05804-4.
8. Reid L, Baxter F, Forbes S. Effects of islet transplantation on microvascular and macrovascular complications in type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2021; 38 (7): e14570. doi: 10.1111/dme.14570.
9. Langlois A, Pinget M, Kessler L, Bouzakri K. Islet Transplantation: Current Limitations and Challenges for Successful Outcomes. *Cells*. 2024; 13 (21): 1783. doi: 10.3390/cells13211783.
10. Olaniru OE, Persaud SJ. Identifying novel therapeutic targets for diabetes through improved understanding of islet adhesion receptors. *Curr Opin Pharmacol*. 2018; 43: 27–33. doi: 10.1016/j.coph.2018.07.009.
11. Kahraman S, Okawa ER, Kulkarni RN. Is Transforming Stem Cells to Pancreatic Beta Cells Still the Holy Grail for Type 2 Diabetes? *Curr Diab Rep*. 2016; 16 (8): 70. doi: 10.1007/s11892-016-0764-0.
12. Abadpour S, Wang C, Niemi EM, Scholz H. Tissue Engineering Strategies for Improving Beta Cell Transplantation Outcome. *Curr Transpl Rep*. 2021; 8: 205–219. doi: 10.1007/s40472-021-00333-2.
13. Sevastianov VI, Basok YuB et al. Biomimetics of Extracellular Matrices for Cell and Tissue Engineered Medical Products. Eds. Victor I. Sevastianov and Yulia B. Basok. Newcastle upon Tyne, UK: Cambridge Scholars Publishing; 2023: 339.
14. Zhang Q, Gonelle-Gispert C, Li Y, Geng Z, Gerber-Lemaire S, Wang Y et al. Islet Encapsulation: New Developments for the Treatment of Type 1 Diabetes. *Front Immunol*. 2022; 13: 869984. doi: 10.3389/fimmu.2022.869984.
15. Salg GA, Giese NA, Schenk M, Hüttner FJ, Felix K, Probst P et al. The emerging field of pancreatic tissue engineering: A systematic review and evidence map of scaffold materials and scaffolding techniques for insulin-secreting cells. *J Tissue Eng*. 2019; 10: 2041731419884708. doi: 10.1177/2041731419884708.
16. Ho BX, Teo AKK, Ng NHJ. Innovations in bio-engineering and cell-based approaches to address immunological challenges in islet transplantation. *Front Immunol*. 2024; 15: 1375177. doi: 10.3389/fimmu.2024.1375177.
17. Басок ЮБ, Пономарева АС, Грудинин НВ, Круглов ДН, Богданов ВК, Белова АД, Севастьянов ВИ. Применение мезенхимальных стромальных клеток при трансплантации солидных органов: вызовы и перспективы (систематический обзор). *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2025; 27 (1): 114–134. Basok YuB., Ponomareva AS, Grudinina NV, Kruglov DN, Bogdanov VK, Belova AD, Sevastyanov VI. Application of mesenchymal stromal cells in solid organ transplantation: challenges and prospects (systematic review). *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2025; 27 (1): 114–134.
18. Amer LD, Mahoney MJ, Bryant SJ. Tissue engineering approaches to cell-based type 1 diabetes therapy. *Tissue Eng Part B Rev*. 2014; 20 (5): 455–467. doi: 10.1089/ten.TEB.2013.0462.
19. Santos da Silva T, Silva-Júnior LND, Horvath-Pereira BO, Valbão MCM, Garcia MHH, Lopes JB et al. The Role of the Pancreatic Extracellular Matrix as a Tissue Engineering Support for the Bioartificial Pancreas. *Biomimetics (Basel)*. 2024; 9 (10): 598. doi: 10.3390/biomimetics9100598.
20. Sojoodi M, Farrokhi A, Moradmand A, Baharvand H. Enhanced maintenance of rat islets of Langerhans on laminin-coated electrospun nanofibrillar matrix *in vit-*

- ro. *Cell Biol Int*. 2013; 37 (4): 370–379. doi: 10.1002/cbin.10045.
21. Sigmundsson K, Ojala JRM, Öhman MK, Österholm AM, Moreno-Moral A, Domogatskaya A et al. Culturing functional pancreatic islets on $\alpha 5$ -laminins and curative transplantation to diabetic mice. *Matrix Biol*. 2018; 70: 5–19. doi: 10.1016/j.matbio.2018.03.018.
22. Fernández-Montes RD, Blasi J, Busquets J, Montanya E, Nacher M. Fibronectin enhances soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor protein expression in cultured human islets. *Pancreas*. 2011; 40 (7): 1153–1155. doi: 10.1097/MPA.0b013e318222bcaf.
23. Llacua LA, Hoek A, de Haan BJ, de Vos P. Collagen type VI interaction improves human islet survival in immunoisolating microcapsules for treatment of diabetes. *Islets*. 2018; 10 (2): 60–68. doi: 10.1080/19382014.2017.1420449.
24. Сургученко ВА, Пономарева АС, Ефимов АЕ, Немец ЕА, Агапов ИИ, Севастьянов ВИ. Особенности адгезии и пролиферации фибробластов мыши линии nih/3t3 на пленках из бактериального сополимера поли(3-гидроксibuтират-со-3-гидроксивалерата) с различной шероховатостью поверхности. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2012; 14 (1): 72–77. Surguchenko VA, Ponomareva AS, Efimov AE, Nemets EA, Agapov II, Sevastianov VI. Characteristics of adhesion and proliferation of mouse nih/3t3 fibroblasts on the poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) films with different surface roughness values. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2012; 14 (1): 72–77. (In Russ.). doi: 10.15825/1995-1191-2012-1-72-77.
25. Mehdi Ebrahimi. Porosity parameters in biomaterial science: Definition, impact, and challenges in tissue engineering. *Front Mater Sci*. 2021; 15 (3): 352–373. doi: 10.1007/s11706-021-0558-4.
26. Севастьянов ВИ, Кирпичников МП. Биосовместимые материалы. М.: МИА, 2011; 544. Sevastyanov VI, Kirpichnikov MP. Biosovmestimyye materialy. M.: MIA, 2011; 544.
27. Johnson AS, O'Sullivan E, D'Aoust LN, Omer A, Bonner-Weir S, Fisher RJ et al. Quantitative assessment of islets of Langerhans encapsulated in alginate. *Tissue Eng Part C Methods*. 2011; 17 (4): 435–449. doi: 10.1089/ten.TEC.2009.0510.
28. Formo K, Cho CH, Vallier L, Strand BL. Culture of hESC-derived pancreatic progenitors in alginate-based scaffolds. *J Biomed Mater Res A*. 2015; 103 (12): 3717–3726. doi: 10.1002/jbm.a.35507.
29. Köllmer M, Appel AA, Somo SI, Brey EM. Long-term function of alginate-encapsulated islets. *Tissue Eng Part B Rev*. 2015; 22: 34–46. doi: 10.1089/ten.TEB.2015.0140.
30. Li N, Sun G, Wang S, Wang Y, Xiu Z, Sun D et al. Engineering islet for improved performance by optimized re-aggregation in alginate gel beads. *Biotechnol Appl Biochem*. 2017; 64 (3): 400–405. doi: 10.1002/bab.1489.
31. Noverraz F, Montanari E, Pimenta J, Szabó L, Ortiz D, Gonelle-Gispert C et al. Antifibrotic effect of ketoprofen-grafted alginate microcapsules in the transplantation of insulin producing cells. *Bioconjug Chem*. 2018; 29 (6): 1932–1941. doi: 10.1021/acs.bioconjchem.8b00190.
32. Espona-Noguera A, Ciriza J, Cañibano-Hernández A, Fernandez L, Ochoa I, Saenz Del Burgo L et al. Tunable injectable alginate-based hydrogel for cell therapy in Type 1 Diabetes Mellitus. *Int J Biol Macromol*. 2018; 107 (Pt A): 1261–1269. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.09.103.
33. Kawazoe N, Lin XT, Tateishi T, Chen G. Three-dimensional cultures of rat pancreatic RIN-5F cells in porous PLGA-collagen hybrid scaffolds. *J Bioact Compat Pol*. 2009; 24: 25–42. doi: 10.1177/0883911508099439.
34. Jalili RB, Moeen Rezakhanlou A, Hosseini-Tabatabaei A, Ao Z, Warnock GL, Ghahary A. Fibroblast populated collagen matrix promotes islet survival and reduces the number of islets required for diabetes reversal. *J Cell Physiol*. 2011; 226 (7): 1813–1819. doi: 10.1002/jcp.22515.
35. Deng C, Vulesevic B, Ellis C, Korbitt GS, Suuronen EJ. Vascularization of collagen-chitosan scaffolds with circulating progenitor cells as potential site for islet transplantation. *J Control Release*. 2011; 152 (Suppl 1): e196–e198. doi: 10.1016/j.jconrel.2011.09.005.
36. Yap WT, Salvay DM, Silliman MA, Zhang X, Bannon ZG, Kaufman DB et al. Collagen IV-modified scaffolds improve islet survival and function and reduce time to euglycemia. *Tissue Eng Part A*. 2013; 19 (21–22): 2361–2372. doi: 10.1089/ten.TEA.2013.0033.
37. Riopel M, Wang K. Collagen matrix support of pancreatic islet survival and function. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2014; 19 (1): 77–90. doi: 10.2741/4196.
38. McEwan K, Padavan DT, Ellis C, McBane JE, Vulesevic B, Korbitt GS et al. Collagen-chitosan-laminin hydrogels for the delivery of insulin-producing tissue. *J Tissue Eng Regen Med*. 2016; 10 (10): E397–E408. doi: 10.1002/term.1829.
39. Szebeni GJ, Tancos Z, Feher LZ, Alfoldi R, Kobolak J, Dinnyes A et al. Real architecture for 3D Tissue (RAFT) culture system improves viability and maintains insulin and glucagon production of mouse pancreatic islet cells. *Cytotechnology*. 2017; 69 (2): 359–369. doi: 10.1007/s10616-017-0067-6.
40. Vlahos AE, Cober N, Sefton MV. Modular tissue engineering for the vascularization of subcutaneously transplanted pancreatic islets. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017; 114 (35): 9337–9342. doi: 10.1073/pnas.1619216114.
41. Montalbano G, Toumpaniari S, Popov A, Duan P, Chen J, Dalgarno K et al. Synthesis of bioinspired collagen/alginate/fibrin based hydrogels for soft tissue engineering. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2018; 91: 236–246. doi: 10.1016/j.msec.2018.04.101.
42. Баранова НВ, Кирсанова ЛА, Пономарева АС, Немец ЕА, Басок ЮБ, Бубенцова ГН и др. Сравнительный анализ секреторной способности островков Лангерганса, культивированных с биополимерным коллагенсодержащим гидрогелем и тканеспецифи-

- ческим матриксом. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019; 21 (4): 45–53. Baranova NV, Kirsanova LA, Ponomareva AS, Nemets EA, Basok YB, Bubentsova GN et al. Comparative analysis of the secretory capacity of islets of langerhans cultured with biopolymer-based collagen-containing hydrogel and tissue-specific matrix. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2019; 21 (4): 45–53. doi: 10.15825/1995-1191-2019-4-45-53.
43. Yang KC, Wu CC, Lin FH, Qi Z, Kuo TF, Cheng YH et al. Chitosan/gelatin hydrogel as immunoisulative matrix for injectable bioartificial pancreas. *Xenotransplantation*. 2008; 15 (6): 407–416. doi: 10.1111/j.1399-3089.2008.00503.x.
 44. Kuehn C, Fülöp T, Lakey JR, Vermette P. Young porcine endocrine pancreatic islets cultured in fibrin and alginate gels show improved resistance towards human monocytes. *Pathol Biol*. 2014; 62 (6): 354–364. doi: 10.1016/j.patbio.2014.07.010.
 45. Bhang SH, Jung MJ, Shin JY, La WG, Hwang YH, Kim MJ et al. Mutual effect of subcutaneously transplanted human adipose-derived stem cells and pancreatic islets within fibrin gel. *Biomaterials*. 2013; 34 (30): 7247–7256. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.06.018.
 46. Kuehn C, Lakey JR, Lamb MW, Vermette P. Young porcine endocrine pancreatic islets cultured in fibrin show improved resistance toward hydrogen peroxide. *Islets*. 2013; 5 (5): 207–215. doi: 10.4161/isl.26989.
 47. Niknamasl A, Ostad SN, Soleimani M, Azami M, Salmani MK, Lotfibakhshaiesh N et al. A new approach for pancreatic tissue engineering: human endometrial stem cells encapsulated in fibrin gel can differentiate to pancreatic islet beta-cell. *Cell Biol Int*. 2014; 38 (10): 1174–1182. doi: 10.1002/cbin.10314.
 48. Seyedi F, Farsinejad A, Nematollahi-Mahani SN. Fibrin scaffold enhances function of insulin producing cells differentiated from human umbilical cord matrix-derived stem cells. *Tissue Cell*. 2017; 49 (2 Pt B): 227–232. doi: 10.1016/j.tice.2017.03.001.
 49. Muthyala S, Bhonde RR, Nair PD. Cytocompatibility studies of mouse pancreatic islets on gelatin – PVP semi IPN scaffolds *in vitro*: potential implication towards pancreatic tissue engineering. *Islets*. 2010; 2 (6): 357–366. doi: 10.4161/isl.2.6.13765.
 50. Kuo YC, Liu YC, Rajesh R. Pancreatic differentiation of induced pluripotent stem cells in activin A-grafted gelatin-poly(lactide-co-glycolide) nanoparticle scaffolds with induction of LY294002 and retinoic acid. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2017; 77: 384–393. doi: 10.1016/j.msec.2017.03.265.
 51. Davis NE, Beenken-Rothkopf LN, Mirsoian A, Kojic N, Kaplan DL, Barron AE et al. Enhanced function of pancreatic islets co-encapsulated with ECM proteins and mesenchymal stromal cells in a silk hydrogel. *Biomaterials*. 2012; 33 (28): 6691–6697. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.06.015.
 52. Shalaly ND, Ria M, Johansson U, Åvall K, Berggren PO, Hedhammar M. Silk matrices promote formation of insulin-secreting islet-like clusters. *Biomaterials*. 2016; 90: 50–61. doi: 10.1016/j.biomaterials.2016.03.006.
 53. Kumar M, Nandi SK, Kaplan DL, Mandal BB. Localized immunomodulatory silk macrocapsules for islet-like spheroid formation and sustained insulin production. *ACS Biomater Sci Eng*. 2017; 3: 2443–2456. doi: 10.1021/acsbomaterials.7b00218.
 54. Xu T, Zhu M, Guo Y, Wu D, Huang Y, Fan X et al. Three-dimensional culture of mouse pancreatic islet on a liver-derived perfusion-decellularized bioscaffold for potential clinical application. *J Biomater Appl*. 2015; 30 (4): 379–387. doi: 10.1177/0885328215587610.
 55. Wu D, Wan J, Huang Y, Guo Y, Xu T, Zhu M et al. 3D culture of MIN-6 cells on decellularized pancreatic scaffold: *in vitro* and *in vivo* study. *Biomed Res Int*. 2015; 432645. doi: 10.1155/2015/432645.
 56. Abualhassan N, Sapozhnikov L, Pawlick RL, Kahana M, Pepper AR, Bruni A et al. Lung-derived microscaffolds facilitate diabetes reversal after mouse and human intraperitoneal islet transplantation. *PLoS ONE*. 2016; 11 (5): e0156053. doi: 10.1371/journal.pone.0156053.
 57. Katsuki Y, Yagi H, Okitsu T, Kitago M, Tajima K, Kadoya Y et al. Endocrine pancreas engineered using porcine islets and partial pancreatic scaffolds. *Pancreatol*. 2016; 16 (5): 922–930. doi: 10.1016/j.pan.2016.06.007.
 58. Zhou P, Guo Y, Huang Y, Zhu M, Fan X, Wang L et al. The dynamic three-dimensional culture of islet-like clusters in decellularized liver scaffolds. *Cell Tissue Res*. 2016; 365 (1): 157–171. doi: 10.1007/s00441-015-2356-8.
 59. Wang X, Wang K, Zhang W, Qiang M, Luo Y. A bilaminated decellularized scaffold for islet transplantation: structure, properties and functions in diabetic mice. *Biomaterials*. 2017; 138: 80–90. doi: 10.1016/j.biomaterials.2017.05.033.
 60. Wan J, Huang Y, Zhou P, Guo Y, Wu C, Zhu S et al. Culture of iPSCs derived pancreatic beta-like cells *in vitro* using decellularized pancreatic scaffolds: a preliminary trial. *Biomed Res Int*. 2017; 2017: 4276928. doi: 10.1155/2017/4276928.
 61. Napierala H, Hillebrandt KH, Haep, N, Tang P, Tintemann M, Gassner J et al. Engineering an endocrine Neo-Pancreas by repopulation of a decellularized rat pancreas with islets of Langerhans. *Sci Rep*. 2017; 7: 41777. doi: 10.1038/srep41777.
 62. Sackett SD, Tremmel DM, Ma F, Feeney AK, Maguire RM, Brown ME et al. Extracellular matrix scaffold and hydrogel derived from decellularized and delipidized human pancreas. *Sci Rep*. 2018; 8 (1): 10452. doi: 10.1038/s41598-018-28857-1.
 63. Berkova Z, Zacharovova K, Patikova A, Leontovyc I, Hladikova Z, Cerveny D et al. Decellularized pancreatic tail as matrix for pancreatic islet transplantation into the greater omentum in rats. *J Funct Biomater*. 2022; 13 (4): 171. doi: 10.3390/jfb13040171.
 64. Klak M, Łojczyk I, Berman A, Tymicki G, Adamiok-Ostrowska A, Sierakowski M et al. Impact of porcine pancreas decellularization conditions on the quality of

- obtained dECM. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (13): 7005. doi: 10.3390/ijms22137005.
65. Kizilel S, Scavone A, Liu X, Nothias JM, Ostrega D, Witkowski P et al. Encapsulation of pancreatic islets within nano-thin functional polyethylene glycol coatings for enhanced insulin secretion. *Tissue Eng Part A*. 2010; 16 (7): 2217–2228. doi: 10.1089/ten.TEA.2009.0640.
 66. Mason MN, Mahoney MJ. A novel composite construct increases the vascularization potential of PEG hydrogels through the incorporation of large fibrin ribbons. *J Biomed Mater Res A*. 2010; 95 (1): 283–293. doi: 10.1002/jbm.a.32825.
 67. Lin CC, Anseth KS. Cell-cell communication mimicry with poly(ethylene glycol) hydrogels for enhancing beta-cell function. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108 (16): 6380–6385. doi: 10.1073/pnas.1014026108.
 68. Hall KK, Gattas-Asfura KM, Stabler CL. Microencapsulation of islets within alginate/poly(ethylene glycol) gels cross-linked via Staudinger ligation. *Acta Biomater*. 2011; 7 (2): 614–624. doi: 10.1016/j.actbio.2010.07.016.
 69. Hume PS, Anseth KS. Polymerizable superoxide dismutase mimetic protects cells encapsulated in poly(ethylene glycol) hydrogels from reactive oxygen species-mediated damage. *J Biomed Mater Res A*. 2011; 99 (1): 29–37. doi: 10.1002/jbm.a.33160.
 70. Raza A, Lin CC. The influence of matrix degradation and functionality on cell survival and morphogenesis in PEG-based hydrogels. *Macromol Biosci*. 2013; 13 (8): 1048–1058. doi: 10.1002/mabi.201300044.
 71. Marchioli G, Luca AD, de Koning E, Engelse M, Van Blitterswijk CA, Karperien M et al. Hybrid polycaprolactone/alginate scaffolds functionalized with VEGF to promote *de novo* vessel formation for the transplantation of islets of Langerhans. *Adv Healthc Mater*. 2016; 5 (13): 1606–1616. doi: 10.1002/adhm.201600058.
 72. Bal T, Nazli C, Okcu A, Duruksu G, Karaöz E, Kizilel S. Mesenchymal stem cells and ligand incorporation in biomimetic poly(ethylene glycol) hydrogels significantly improve insulin secretion from pancreatic islets. *J Tissue Eng Regen Med*. 2017; 11 (3): 694–703. doi: 10.1002/term.1965.
 73. Knobeloch T, Abadi SEM, Bruns J, Petrova Zustiak S, Kwon G. Injectable polyethylene glycol hydrogel for islet encapsulation: an *in vitro* and *in vivo* Characterization. *Biomed Phys Eng Express*. 2017; 3: 035022. doi: 10.1088/2057-1976/aa742b.
 74. Smink AM, Li S, Hertsig DT, de Haan BJ, Schwab L, van Apeldoorn AA et al. The efficacy of a prevascularized, retrievable poly(D,L-lactide-co-ε-caprolactone) subcutaneous scaffold as transplantation site for pancreatic islets. *Transplantation*. 2017; 101 (4): e112–e119. doi: 10.1097/TP.0000000000001663.
 75. Marchioli G, Zellner L, Oliveira C, Engelse M, Koning E, Mano J et al. Layered PEGDA hydrogel for islet of Langerhans encapsulation and improvement of vascularization. *J Mater Sci Mater Med*. 2017; 28 (12): 195. doi: 10.1007/s10856-017-6004-6.
 76. Abazari MF, Soleimanifar F, Nouri Aleagha M, Torabinejad S, Nasiri N, Khamisipour G et al. PCL/PVA nanofibrous scaffold improve insulin-producing cells generation from human induced pluripotent stem cells. *Gene*. 2018; 671: 50–57. doi: 10.1016/j.gene.2018.05.115.
 77. Chun S, Huang Y, Xie WJ, Hou Y, Huang RP, Song YM et al. Adhesive growth of pancreatic islet cells on a polyglycolic acid fibrous scaffold. *Transplant Proc*. 2008; 40 (5): 1658. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.02.088.
 78. Mao GH, Chen GA, Bai HY, Song TR, Wang YX. The reversal of hyperglycaemia in diabetic mice using PLGA scaffolds seeded with islet-like cells derived from human embryonic stem cells. *Biomaterials*. 2009; 30 (9): 1706–1714. doi: 10.1016/j.biomaterials.2008.12.030.
 79. Li Y, Fan P, Ding XM, Tian XH, Feng XS, Yan H et al. Polyglycolic acid fibrous scaffold improving endothelial cell coating and vascularization of islet. *Chin Med J*. 2017; 130 (7): 832–839. doi: 10.4103/0366-6999.202730.
 80. Kheradmand T, Wang S, Gibly RF, Zhang X, Holland S, Tasch J et al. Permanent protection of PLG scaffold transplanted allogeneic islet grafts in diabetic mice treated with ECDI-fixed donor splenocyte infusions. *Biomaterials*. 2011; 32 (20): 4517–4524. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.03.009.
 81. Daoud JT, Petropavlovskaya MS, Patapas JM, Degrandpré CE, Diraddo RW, Rosenberg L et al. Long-term *in vitro* human pancreatic islet culture using three dimensional microfabricated scaffolds. *Biomaterials*. 2011; 32 (6): 1536–1542. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.10.036.
 82. Liu L, Tan J, Li B, Xie Q, Sun J, Pu H et al. Construction of functional pancreatic artificial islet tissue composed of fibroblast-modified polylactic-co-glycolic acid membrane and pancreatic stem cells. *J Biomater Appl*. 2017; 32 (3): 362–372. doi: 10.1177/0885328217722041.
 83. Севастьянов ВИ. Клеточно-инженерные конструкции в тканевой инженерии и регенеративной медицине. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2015; 17 (2): 127–130. Sevastianov VI. Cell-engineered constructs in tissue engineering and regenerative medicine. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2015; 17 (2): 127–130. (In Russ.). doi: 10.15825/1995-1191-2015-2-127-130.
 84. Buitinga M, Assen F, Hanegraaf M, Wieringa P, Hilderink J, Moroni L et al. Micro-fabricated scaffolds lead to efficient remission of diabetes in mice. *Biomaterials*. 2017; 135: 10–22. doi: 10.1016/j.biomaterials.2017.03.031.
 85. Kumar A. Supermacroporous Cryogels: Biomedical and Biotechnological Applications. 1st Edition. USA: CRC Press. 2016; 480. doi: 10.1201/b19676.
 86. Lozinsky VI. A brief history of polymeric cryogels. *Adv Polym Sci*. 2014; 263: 1–48. doi: 10.1007/978-3-319-05846-7_1.
 87. Lozinsky VI, Kulakova VK, Grigoriev AM, Podorozhko EA, Kirsanova LA, Kirillova AD et al. Cryostructuring of Polymeric Systems: 63. Synthesis of Two Chemically Tanned Gelatin-Based Cryostructures and Evaluation of Their Potential as Scaffolds for Cul-

- turing of Mammalian Cells. *Gels*. 2022; 8 (11): 695. doi: 10.3390/gels8110695.
88. Bloch K, Lozinsky VI, Galaev IY, Yavriyantz K, Vorobeychik M, Azarov D et al. Functional activity of insulinoma cells (INS-1E) and pancreatic islets cultured in agarose cryogel sponges. *J Biomed Mater Res A*. 2005; 75: 802–809. doi: 10.1002/jbm.a.30466.
89. Lozinsky VI, Damshkaln LG, Bloch RO, Vardi P, Grinberg NV, Burova TV et al. Cryostructuring of polymer systems. Preparation and characterization of supermacroporous (spongy) agarose-based cryogels used as three-dimensional scaffolds for culturing insulin-producing cell aggregates. *J Appl Polym Sci*. 2008; 108: 3046–3062. doi: 10.1002/app.27908.
90. Minardi S, Guo M, Zhang X, Luo X. An elastin-based vasculogenic scaffold promotes marginal islet mass engraftment and function at an extrahepatic site. *J Immunol Regen Med*. 2019; 3: 1–12. doi: 10.1016/j.regen.2018.12.001.
91. Севастьянов ВИ, Григорьев АМ, Басок ЮБ, Курсанова ЛА, Василец ВН, Малкова АП и др. Биосовместимые и матричные свойства полилактидных губок. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2018; 20 (2): 82–90. Sevastianov VI, Grigoriev AM, Basok YuB, Kirsanova LA, Vasilets VN, Malkova AP et al. Biocompatible and matrix properties of polylactide scaffolds. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2018; 20 (2): 82–90. (In Russ.). doi: 10.15825/1995-1191-2018-2-82-90.
92. Pinkse GG, Bouwman WP, Jiawan-Lalai R, Terpstra OT, Bruijn JA, de Heer E. Integrin signaling via RGD peptides and anti-beta1 antibodies confers resistance to apoptosis in islets of Langerhans. *Diabetes*. 2006; 55 (2): 312–317. doi: 10.2337/diabetes.55.02.06.db04-0195.
93. Sevastianov VI, Basok YB, Kirsanova LA, Grigoriev AM, Kirillova AD, Nemets EA et al. A Comparison of the Capacity of Mesenchymal Stromal Cells for Cartilage Regeneration Depending on Collagen-Based Injectable Biomimetic Scaffold Type. *Life (Basel)*. 2021; 11 (8): 756. doi: 10.3390/life11080756.
94. Hamamoto Y, Fujimoto S, Inada A, Takehiro M, Nabe K, Shimono D et al. Beneficial effect of pretreatment of islets with fibronectin on glucose tolerance after islet transplantation. *Horm Metab Res*. 2003; 35 (8): 460–465. doi: 10.1055/s-2003-41802.
95. Yeo GC, Mithieux SM, Weiss AS. The elastin matrix in tissue engineering and regeneration. *Current Opinion in Biomedical Engineering*. 2018; 6: 27–32. doi: 10.1016/j.cobme.2018.02.007.
96. Mendibil U, Ruiz-Hernandez R, Retegi-Carrion S, Garcia-Urquia N, Olalde-Graells B, Abarrategi A. Tissue-Specific Decellularization Methods: Rationale and Strategies to Achieve Regenerative Compounds. *Int J Mol Sci*. 2020; 21: 5447. doi: 10.3390/ijms21155447.
97. Rabbani M, Zakian N, Alimoradi N. Contribution of Physical Methods in Decellularization of Animal Tissues. *Journal of Medical Signals & Sensors*. 2021; 11 (1): 1. doi: 10.4103/jmss.JMSS_2_20.
98. Пономарева АС, Баранова НВ, Курсанова ЛА, Бубенцова ГН, Немец ЕА, Милосердов ИА, Севастьянов ВИ. Определение оптимального режима децеллюляризации поджелудочной железы с учетом морфологических особенностей панкреатической ткани. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2022; 24 (1): 64–71. Ponomareva AS, Baranova NV, Kirsanova LA, Bubentsova GN, Nemets EA, Miloserdov IA, Sevastianov VI. Determining the optimal pancreatic decellularization protocol, taking into account tissue morphological features. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2022; 24 (1): 64–71. doi: 10.15825/1995-1191-2022-1-64-71.
99. Sevastianov VI, Ponomareva AS, Baranova NV, Kirsanova LA, Basok YuB, Nemets EA et al. Decellularization of Human Pancreatic Fragments with Pronounced Signs of Structural Changes. *Int J Mol Sci*. 2023; 24: 119. doi: 10.3390/ijms24010119.28.
100. Sevastianov VI, Ponomareva AS, Baranova NV, Belova AD, Kirsanova LA, Nikolskaya AO et al. A Tissue-Engineered Construct Based on a Decellularized Scaffold and the Islets of Langerhans: A Streptozotocin-Induced Diabetic Model. *Life (Basel)*. 2024; 14 (11): 1505. doi: 10.3390/life14111505.
101. Peloso A, Urbani L, Cravedi P, Katari R, Maghsoudlou P, Fallas MEA et al. The human pancreas as a source of pro-tolerogenic extracellular matrix scaffold for a new generation bio-artificial endocrine pancreas. *Ann Surg*. 2016; 264 (1): 169–179. doi: 10.1097/SLA.0000000000001364.
102. Пономарева АС, Курсанова ЛА, Баранова НВ, Сургученко ВА, Бубенцова ГН, Басок ЮБ и др. Децеллюляризация фрагмента донорской поджелудочной железы для получения тканеспецифического матрикса. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020; 22 (1): 123–133. Ponomareva AS, Kirsanova LA, Baranova NV, Surguchenko VA, Bubentsova GN, Basok YuB et al. Decellularization of donor pancreatic fragment to obtain a tissue-specific matrix scaffold. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2020; 22 (1): 123–133. doi: 10.15825/1995-1191-2020-1-123-133.
103. Elebring E, Kuna VK, Kvarnstrom N, Sumitran-Holgersson S. Cold-perfusion decellularization of whole-organ porcine pancreas supports human fetal pancreatic cell attachment and expression of endocrine and exocrine markers. *J Tissue Eng*. 2017; 8: 2041731417738145. doi: 10.1177/2041731417738145.
104. Goh SK, Bertera S, Richardson T, Banerjee I. Repopulation of decellularized organ scaffolds with human pluripotent stem cell-derived pancreatic progenitor cells. *Biomed Mater*. 2023; 18 (2). doi: 10.1088/1748-605X/acb7bf.
105. Song JJ, Ott HC. Organ engineering based on decellularized matrix scaffolds. *Trends Mol Med*. 2011; 17 (8): 424–432. doi: 10.1016/j.molmed.2011.03.005.
106. Damodaran GR, Vermette P. Decellularized pancreas as a native extracellular matrix scaffold for pancreatic islet

- seeding and culture. *J Tissue Eng Regen Med.* 2018; 12 (5): 1230–1237. doi: 10.1002/term.2655.
107. Khorsandi L, Orazizadeh M, Bijan Nejad D, Heidari Moghadam A, Nejaddehbashi F, Asadi Fard Y. Spleen extracellular matrix provides a supportive microenvironment for β -cell function. *Iran J Basic Med Sci.* 2022; 25 (9): 1159–1165. doi: 10.22038/IJBMS.2022.65233.14360.
108. Goldman O, Puchinsky D, Durlacher K, Sancho R, Ludwig B, Kugelmeier P et al. Lung Based Engineered Micro-Pancreas Sustains Human Beta Cell Survival and Functionality. *Horm Metab Res.* 2019; 51 (12): 805–811. doi: 10.1055/a-1041-3305.
109. Saldin LT, Cramer MC, Velankar SS, White LJ, Badyalak SF. Extracellular matrix hydrogels from decellularized tissues: Structure and function. *Acta Biomater.* 2017; 49: 1–15. doi: 10.1016/j.actbio.2016.11.068.
110. Lozinsky VI. Cryostructuring of Polymeric Systems. 50.† Cryogels and Cryotropic Gel-Formation: Terms and Definitions. *Gels.* 2018; 4: 77. doi: 10.3390/gels4030077.
111. Kim JY, Sen T, Lee JY, Cho D-W. Degradation-controlled tissue extracellular sponge for rapid hemostasis and wound repair after kidney injury. *Biomaterials.* 2024; 307: 122524. doi: 10.1016/j.biomaterials.2024.122524.
112. Borg DJ, Welzel PB, Grimmer M, Friedrichs J, Weigelt M, Wilhelm C et al. Macroporous biohybrid cryogels for co-housing pancreatic islets with mesenchymal stromal cells. *Acta Biomater.* 2016; 44: 178–187. doi: 10.1016/j.actbio.2016.08.007.

Статья поступила в редакцию 14.04.2025 г.

The article was submitted to the journal on 14.04.2025

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Подписку на журнал «Вестник трансплантологии и искусственных органов» можно оформить в ближайшем к вам почтовом отделении.

Подписной индекс нашего издания нашего издания в каталоге почты России – **ПН380**



Ф. СП-1	ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ	ПН380 (индекс издания)																								
	на 2025 год по месяцам	количество комплектов																								
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th><th>5</th><th>6</th><th>7</th><th>8</th><th>9</th><th>10</th><th>11</th><th>12</th></tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12													
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12															
	Куда (почтовый индекс)	(адрес)																								
	Кому (фамилия, инициалы)																									

Ф. СП-1	ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ	ПН380 (индекс издания)																								
	ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА на журнал	ПН380 (индекс издания)																								
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th>пв</th><th>место</th><th>ли-тер</th></tr> <tr> <td></td><td></td><td></td></tr> </table>	пв	место	ли-тер																						
пв	место	ли-тер																								
	на 2025 год по месяцам	количество комплектов																								
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th><th>5</th><th>6</th><th>7</th><th>8</th><th>9</th><th>10</th><th>11</th><th>12</th></tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12													
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12															
	Куда (почтовый индекс)	(адрес)																								
	Кому (фамилия, инициалы)																									