

А. А. Венедиктов, В. К. Фуки, М. Т. Генгин,
О. В. Калмин, Д. В. Никишин, Л. В. Живаева

РАЗРАБОТКА МЕТОДА ПОЛУЧЕНИЯ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА НА ОСНОВЕ КСЕНОПЕРИКАРДИАЛЬНОЙ ТКАНИ И ОЦЕНКА ЕГО СВОЙСТВ

Аннотация. *Цель:* разработка метода химико-ферментативной модификации ксеноперикарда с целью получения внеклеточного матрикса с высокой скоростью биорезорбции и замещением собственными тканями. *Материал и методы.* После забора ксеноперикард обрабатывался двумя способами. В дальнейшем на образцах из каждой группы изучали биомеханические свойства биоматериалов. После изучения биомеханических свойств оставшиеся образцы имплантировались экспериментальным животным. Срок имплантации составил две недели, один месяц и два месяца. После выведения животных из эксперимента производили гистологическое исследование полученных образцов. *Результаты.* Разработан метод химико-ферментативной обработки ксеноперикардиальной ткани теленка с целью получения внеклеточного матрикса с высокой скоростью резорбции и замещением собственными тканями. Изучены физико-механические характеристики полученного материала и его поведение в модельных исследованиях «in vivo». *Заключение.* Учитывая результаты исследования физико-механических свойств и гистологического исследования биоматериалов, можно сделать вывод, что, изменив протокол химико-ферментативной обработки ксеноперикарда, можно создать биоматериал, обладающий менее прочными характеристиками, но характеризующийся более высокой скоростью биорезорбции и процессом замещения собственными тканями.

Ключевые слова: тканевая инженерия, ксеноперикард, химико-ферментативная модификация, биорезорбция, упруго-деформативные характеристики.

A. A. Venediktov, V. K. Fuki, M. T. Gengin,
O. V. Kalmin, D. V. Nikishin, L. V. Zhivaeva

DEVELOPMENT OF THE METHOD OF OBTAINING THE XENOPERICARDIUM-BASED EXTRACELLULAR MATRIX AND ASSESSMENT OF ITS PROPERTIES

Abstract. *Background.* The article aims at development of a method of chemical-enzymatic modification of xenopericardium to produce extracellular matrix with high speed of bioresorption and replacement by natural tissues. *Materials and methods.* After sampling the xenopericardium was treated by two ways. After that by the samples from each group the authors studied the biomechanical properties of biomaterials. After studying the biomechanical properties the remaining samples were implanted into experimental animals. Implantation period was 2 weeks, 1 month and 2 months. After removal of animals from the experiment the authors carried out histological examination of the samples. *Results.* The authors developed a method of chemical-enzymatic treatment of xenopericardial bovine tissue to produce extracellular matrix with high rate of resorption and substitution by natural tissues. The researchers studied physical and mechanical properties of the resulting material and its behavior in model studies «in vivo». *Conclusions.* Taking into account the results of the study of physical and mechanical properties and histological studies of bio-

materials, the authors conclude that by changing the protocol of chemical-enzymatic treatment of xenopericardium it is possible to create biomaterial with less robust performance, but characterized by high rate of bioresorption and the process of replacement by natural tissues.

Key words: tissue engineering, bovine xenopericardium, chemical-enzymatic treatment, bioresorption, elastic-deformative properties.

Введение

В биологических пластических материалах с заданными и контролируемыми характеристиками нуждаются различные области реконструктивной медицины, направленные на восполнение потери и активизацию регенераторных процессов соединительной ткани организма пациента. Медицинские имплантаты, созданные на основе синтетических искусственных материалов, имеют определенные достоинства, однако они не в состоянии повторить пространственную архитектуру и физиологическую активность биологических материалов. Разработка технологии химической стабилизации и вопросов, связанных с тканевой инженерией при производстве биологических материалов на основе тканей ксеногенного происхождения для нужд реконструктивной медицины, способствует решению многих проблем практического здравоохранения, а именно:

- повышению эффективности медицинского обслуживания населения;
- снижению сроков госпитального лечения пациентов;
- снижению уровня инвалидности и повышению качества жизни пациентов после хирургического лечения.

Несмотря на то, что часть исследователей акцентируют внимание на производстве и внедрении синтетических материалов [1–4], в настоящее время имеется тенденция к исчезновению данных материалов с рынка медицинской продукции. Сегодня их применение уместно лишь в качестве механической поддержки биологической операции (защита шва, армирование аутопластики и т.д.). Эра восстановления поврежденных тканей синтетическими тканями может рассматриваться как исчерпавшая себя [5]. Природные полимеры, помимо высокой степени биосовместимости с организмом, являются высокоэффективными биостимуляторами, а продуктами биодеструкции таких материалов могут быть вещества, включаемые в метаболизм клеток [6].

На сегодняшний день ксеноперикардальная ткань, которая после обработки представляет собой биополимер, находит все большее применение в реконструктивно-восстановительной хирургии, и с расширением области применения этого пластического материала растут и требования к нему.

Цель настоящего исследования – разработка метода химико-ферментативной модификации ксеноперикарда с целью получения внеклеточного матрикса с высокой скоростью биорезорбции и замещения собственными тканями.

Материалы и методы исследования

Взятие перикарда производилось в течение 20 мин после забоя животного. Биоматериал помещался в физиологический раствор и транспортировался в течение не более двух часов в лабораторию для проведения первичной очистки и дальнейшей обработки. Весь экспериментальный материал

был разделен на две группы: контрольную и опытную. В каждой группе исследовалось по 30 образцов. Контрольная группа образцов была обработана стандартным методом, описанным в патенте РФ № 2197818 от 28.10.2008. Опытную группу образцов подвергали действию протеолитического фермента с более высокой концентрацией в течение более продолжительного времени, после чего биоткань обрабатывали менее концентрированным раствором сшивающего агента по сравнению с контрольной группой. Подобная модель ткани, будучи «слабо зашитой», с частично разрушенной архитектурой, теоретически должна обладать повышенной скоростью биорезорбции. По окончании химико-ферментативной обработки перикарда проводилось гистологическое исследование материала на отсутствие клеточных элементов и сохранность коллагеново-эластической структуры ксеноперикарда.

Далее на 20 образцах из каждой группы изучали биомеханические свойства биоматериалов. Исследование проводили на испытательной машине INSTRON-5944 BIO PULS, при этом снимали такие показатели, как модуль упругости, максимальная нагрузка, деформация при растяжении при максимальной нагрузке, напряжение при растяжении при максимальной нагрузке. Во время проведения измерений образцы были погружены в физиологический раствор.

Остальные десять образцов из каждой группы имплантировали экспериментальным животным. При проведении эксперимента соблюдались положения Европейской конвенции по защите экспериментальных животных, принятой в 1986 г. В качестве животных выступали половозрелые самцы белых крыс линии Wistar массой 220–260 г. Животных содержали на стандартной лабораторной диете. За 24 ч до проведения оперативного вмешательства животные не получали пищи. Перед процедурой имплантации удаляли шерсть с поверхности кожи крыс. Экспериментальную биологическую модель создавали путем имплантации образцов испытуемых материалов под кожу в область межлопаточного пространства подопытным животным. Область имплантации характеризуется малой подвижностью подлежащих анатомических образований. Кроме того, область межлопаточного пространства является одной из наименее доступных для самого животного, таким образом, вероятность его вмешательства в экспериментальный процесс сводится к минимуму. Операцию проводили в стерильных условиях, под эфирным наркозом. Подкожные карманы формировали с помощью стерильного заостренного шпателя. Разрез закрывали рассасывающейся нитью. Рану обрабатывали антисептиком и закрывали клеем медицинским БФ-6. Срок имплантации составил две недели, один месяц и два месяца. По истечении указанных сроков образцы извлекали и производили гистологические исследования материала. Для этого производили три среза с образца. Срезы окрашивались гематоксилином и эозином и по методу Вейгерта – Ван-Гизона. При помощи микроскопа Leica и цифровой фотонасадки Nikon с каждого гистологического среза было получено по три репрезентативные фотографии. Полученные данные подвергались статистической обработке с использованием программных пакетов Statistica v.7.0 и StatPlus 2007 v.4.3. Для каждого параметра рассчитывали минимальное (min) и максимальное (max) значения, среднюю арифметическую (M), ошибку средней арифметической (m). Достоверность различий определяли с помощью критерия Колмогорова – Смирнова.

Результаты исследования**Биомеханические исследования**

Исследование показало, что модифицированный разными способами ксеноперикард обладает различными физико-механическими характеристиками (табл. 1).

Таблица 1

Параметры биомеханических характеристик групп образцов

Группа образцов	Модуль Юнга, МПа	Максимальная нагрузка, Н	Максимальное напряжение при растяжении, МПа	Деформация при растяжении, %
Контроль	28,98 ± 4,42	28,23 ± 3,40	7,64 ± 2,06	33,44 ± 5,87
Опыт	19,08 ± 1,58	20,50 ± 4,72	4,92 ± 0,80	42,46 ± 2,54

Значения модуля упругости (рис. 1,а) образцов опытной группы достоверно ниже аналогичного показателя у образцов контрольной группы. Образцы контрольной группы превосходят опытные также по показателям максимальной нагрузки (рис. 1,б) и максимального напряжения при растяжении (рис. 1,в), но опытные образцы показывают более сильную деформацию при максимальной нагрузке (рис. 1,г). Таким образом, ксеноперикард, обработанный по стандартной методике, менее упругий, выдерживает более высокие нагрузки и при разрыве претерпевает более высокое напряжение, но при нагрузке подвержен меньшей деформации. Такая картина различий деформативно-прочностных свойств может говорить о том, что этот материал содержит больше поперечных связей, образованных сшивающим агентом. Наоборот, опытные образцы имеют менее плотную пространственную сеть из образованных на матриксе сшивок. Результаты изучения биомеханических характеристик показывают корреляцию между методом модификации биоткани и ее упругими и прочностными свойствами, а также подтверждают целесообразность выбранного режима химико-ферментативной обработки ксеноперикарда.

Гистологическое исследование**1. Образцы ксеноперикарда контрольной группы**

При проведении гистологического исследования контрольных образцов ксеноперикарда, прошедшего стандартную обработку, было выявлено:

– при окраске гематоксилином и эозином клеточные элементы не встречались;

– при окраске по Вейгерту – Ван-Гизону, несмотря на проводимую обработку ксеноперикарда агрессивными веществами и разрушение клеточных элементов, состояние эластических и коллагеновых волокон оставалось без изменений (рис. 2).

При гистологическом исследовании ксеноперикарда на 14-е сутки в контрольных образцах при окраске гематоксилином и эозином отмечено: в двух образцах – слабо выраженная лимфоцитарная инфильтрация (на тол-

щину 2/3 от толщины ксеноперикардальной пластины) с включением эпителиоидных клеток и клеток фибропластического ряда, в одном образце – умеренно выраженная лимфоцитарная инфильтрация. Вокруг образцов ксеноперикарда сохранялась умеренная клеточная инфильтрация, наблюдалось образование грануляционной ткани с единичными новообразованными сосудами. При анализе гистологических препаратов, окрашенных по Вейгерту – Ван-Гизону, выявлено разрушение коллагеновых и эластических волокон средней степени выраженности, что свидетельствовало об активных процессах биодеградации исследуемого объекта (рис. 3).

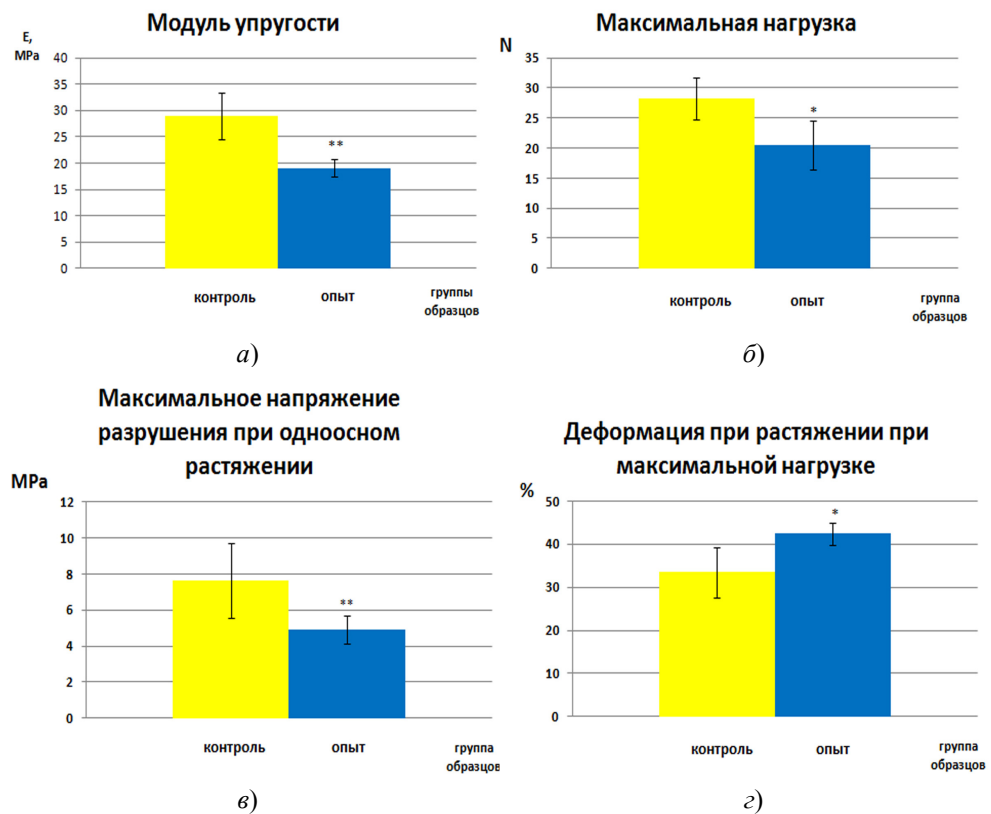
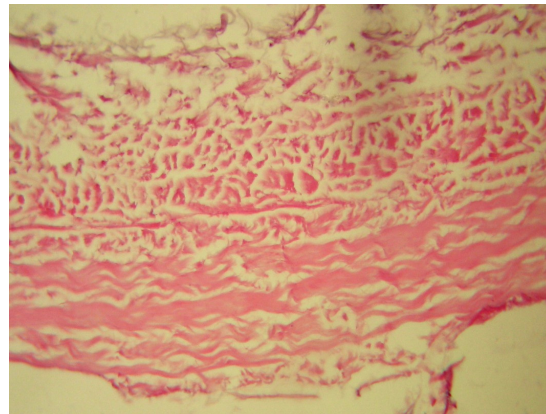


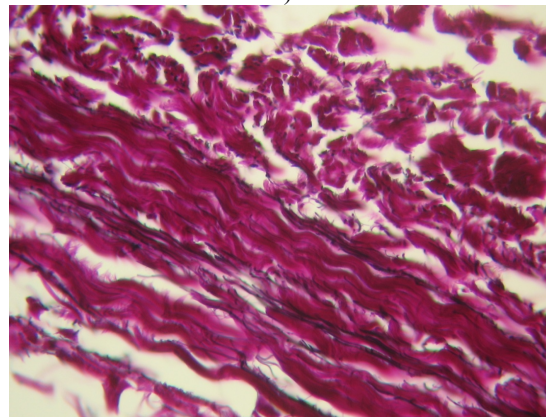
Рис. 1. Графическое изображение различий в деформативно-прочностных свойствах контрольной и опытной группы образцов ксеноперикарда (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$)

К концу первого месяца эксперимента в тканевом ложе трансплантата отмечались выраженные пролиферативные процессы. Биоматериал трансплантата имел однородную структуру, по наружной поверхности был инфильтрирован лимфоцитами и гистиоцитами. Трансплантат был окружен выраженным инфильтрационным валом. В составе клеточного инфильтрата выявлялись лимфоциты, гистиоциты, плазматические клетки, клетки фибробластического ряда. В зоне непосредственного контакта с биоматериалом преобладали лимфоциты и гистиоциты, на периферии грануляционного вала – пролиферирующие фибробласты и очаги новообразованного коллагена. В реактивной зоне вокруг ксеноперикарда определялись новообразованные кро-

веносные сосуды. При окраске по Вейгерту – Ван-Гизону выявлены формирующиеся собственные коллагеновые и эластические волокна (рис. 4).

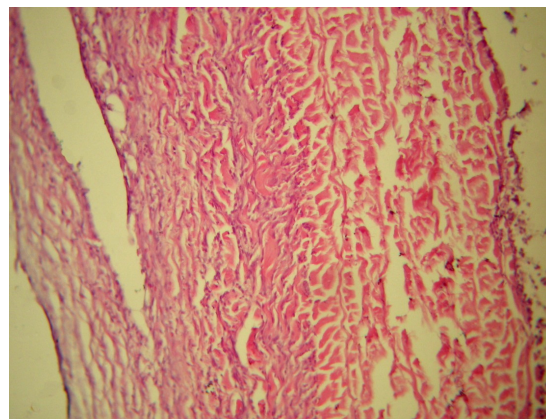


а)



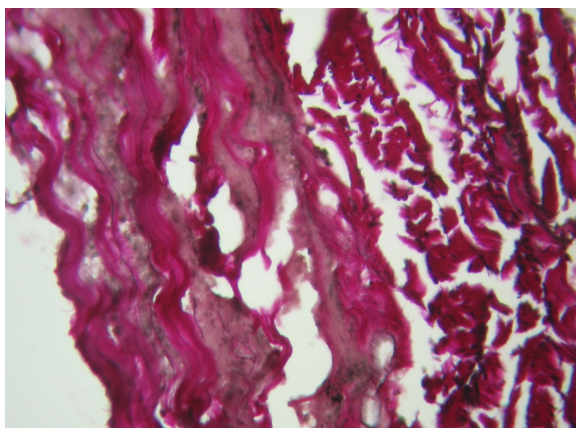
б)

Рис. 2. Ксеноперикард, прошедший стандартную обработку. Материал после обработки: а – окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; б – окраска по Вейгерту – Ван-Гизону, $\times 400$



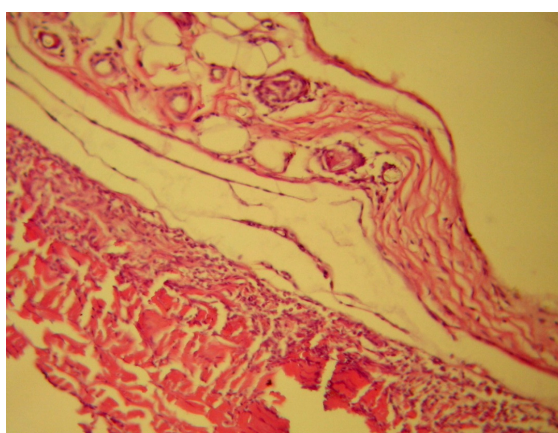
а)

Рис. 3. Ксеноперикард, прошедший стандартную обработку, 14-е сутки: а – окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; б – окраска по Вейгерту – Ван-Гизону, $\times 400$

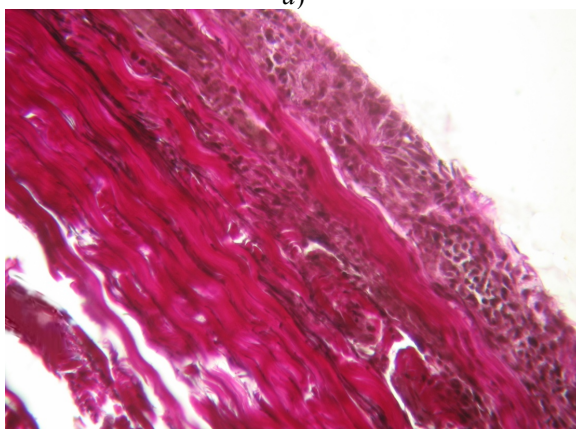


б)

Рис. 3. Окончание



а)



б)

Рис. 4. Ксеноперикард, прошедший стандартную обработку, 30-е сутки: а – окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; б – окраска по Вейгерту – Ван-Гизону, $\times 400$

Через два месяца после имплантации начинают проявляться явления деградации биоматериала на наружной его поверхности. Отмечено практиче-

ски полное прорастание собственной соединительной ткани и новообразованных сосудов, значительное уменьшение количества лимфоцитов и макрофагов в воспалительном инфильтрате. Проллиферирующие фибробласты активно синтезируют соединительнотканый каркас вокруг трансплантата. При окраске по Вейгерту – Ван-Гизону выявляется большее количество новообразованных собственных коллагеновых и эластических волокон. Данные изменения свидетельствуют об активном процессе биodeградации ксеноперикардальной пластины и интеграции собственной соединительной ткани в пластину ксеноперикарда с последующим его замещением (рис. 5).

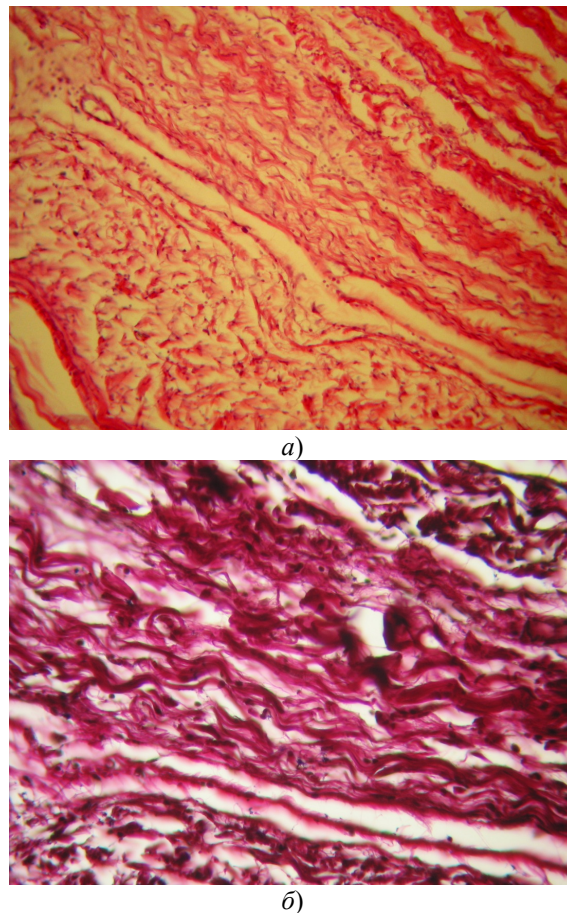


Рис. 5. Ксеноперикард, прошедший стандартную обработку, 60-е сутки: *а* – окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; *б* – окраска по Вейгерту – Ван-Гизону, $\times 400$

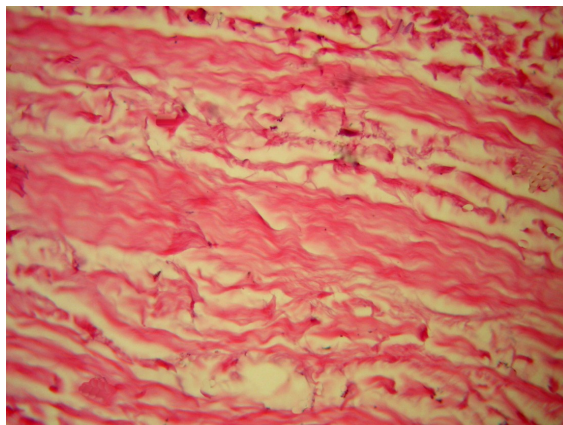
2. Образцы ксеноперикарда опытной группы

При проведении гистологического исследования образцов ксеноперикарда опытной группы было выявлено:

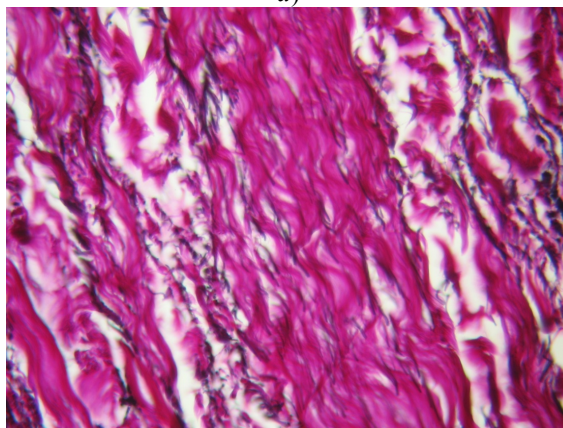
- при окраске гематоксилином и эозином клеточные элементы не встречались;

- при окраске по Вейгерту – Ван-Гизону выявлено, что, несмотря на более агрессивный вид обработки и разрушение клеточных элементов, состо-

яние большей части эластических и коллагеновых волокон оставалось без изменений и лишь незначительное их количество подверглось разрушению (рис. 6).



а)



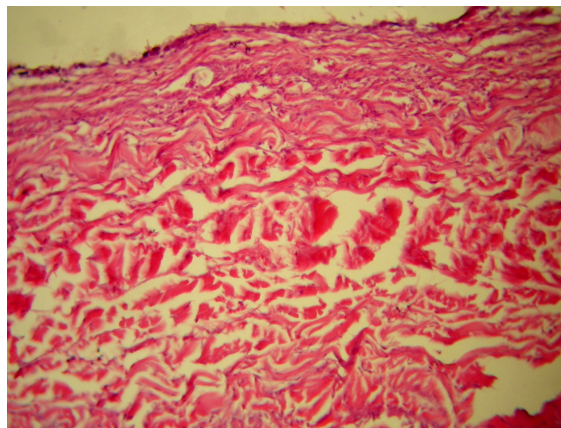
б)

Рис. 6. Опытная группа, материал после обработки: а – окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; б – окраска по Вейгерту – Ван-Гизону, $\times 400$

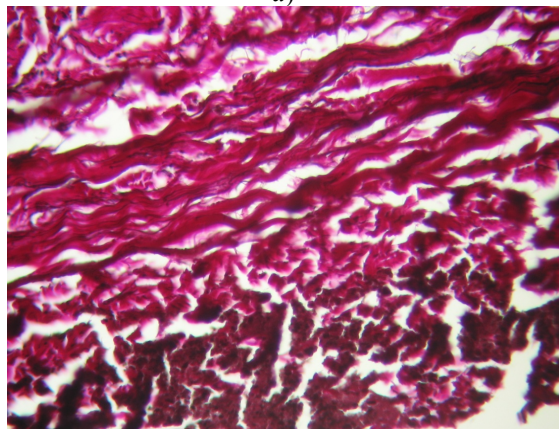
При гистологическом исследовании биоматериала на 14-е сутки в исследуемых образцах при окраске гематоксилином и эозином отмечено: в двух образцах – слабо выраженная лимфоцитарная инфильтрация (на толщину 2/3 от толщины ксеноперикардальной пластины) с включением эпителиоидных клеток и клеток фибропластического ряда, в одном образце – умеренно выраженная лимфоцитарная инфильтрация. Вокруг образцов ксеноперикарда сохранялась умеренная клеточная инфильтрация, наблюдалось образование грануляционной ткани с умеренным количеством новообразованных сосудов. При анализе гистологических препаратов, окрашенных по Вейгерту – Ван-Гизону, выявлено разрушение коллагеновых и эластических волокон средней степени выраженности. Это свидетельствует об активных процессах биодеградации исследуемого объекта (рис. 7).

К концу первого месяца эксперимента в тканевом ложе трансплантата отмечались выраженные пролиферативные процессы. Биоматериал транс-

плантата имел однородную структуру, по наружной поверхности был инфильтрирован лимфоцитами и гистиоцитами. Трансплантат был окружен слабо выраженным инфильтрационным валом. В составе клеточного инфильтрата выявлялись лимфоциты, гистиоциты, плазматические клетки, клетки фибробластического ряда. В зоне непосредственного контакта с биоматериалом преобладали лимфоциты и гистиоциты, на периферии грануляционного вала – пролиферирующие фибробласты и очаги новообразованного коллагена. В реактивной зоне вокруг ксеноперикарда определялись новообразованные кровеносные сосуды. При окраске по Вейгерту – Ван-Гизону выявлены формирующиеся собственные коллагеновые и эластические волокна (рис. 8).



а)



б)

Рис. 7. Модифицированный ксеноперикард, 14-е сутки: а – окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; б – окраска по Вейгерту – Ван-Гизону, $\times 400$

Через два месяца после имплантации начинают проявляться признаки резорбции биоматериала на наружной его поверхности, отмечено практически полное прорастание собственной соединительной ткани и новообразованных сосудов. Обнаружено значительное уменьшение количества лимфоцитов и макрофагов в воспалительном инфильтрате. Пролиферирующие фибробласты активно синтезируют соединительнотканый каркас вокруг трансплантата. При окраске по Вейгерту – Ван-Гизону выявляется большее коли-

чество новообразованных собственных коллагеновых и эластических волокон. Данные изменения свидетельствуют об активном процессе биоинтеграции ксеноперикардальной пластины и интеграции собственной соединительной ткани в пластину ксеноперикарда с последующим его замещением (рис. 9).

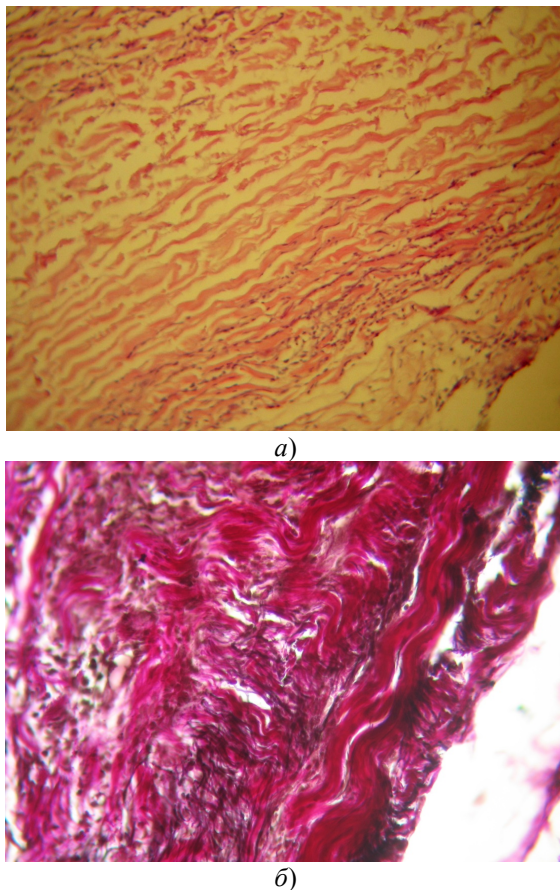


Рис. 8. Модифицированный ксеноперикард, 30-е сутки: а – окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; б – окраска по Вейгерту – Ван-Гизону, $\times 400$

Результаты гистологического исследования свидетельствуют о различиях биоинтеграции материалов контрольной и опытной групп после имплантации. Образцы ксеноперикарда опытной группы обладают более высокой скоростью замещения собственными тканями на ранних стадиях имплантации. Уже на 30-е сутки появляются выраженные признаки биоинтеграции и биорезорбции, активнее протекают процессы неоваскуляризации, по сравнению с контролем, явно выражено образование собственной соединительной ткани. Спустя 60 суток наблюдается практически полная биоинтеграция в окружающие ткани, в отличие от контрольных образцов.

Заключение

Учитывая результаты исследования физико-механических свойств биоматериалов, можно сделать вывод, что, изменив протокол химико-фермен-

тативной обработки ксеноперикарда, нам удалось создать биоматериал, обладающий меньшими прочностными характеристиками, но характеризующийся более высокой скоростью биорезорбции и замещения собственными тканями.

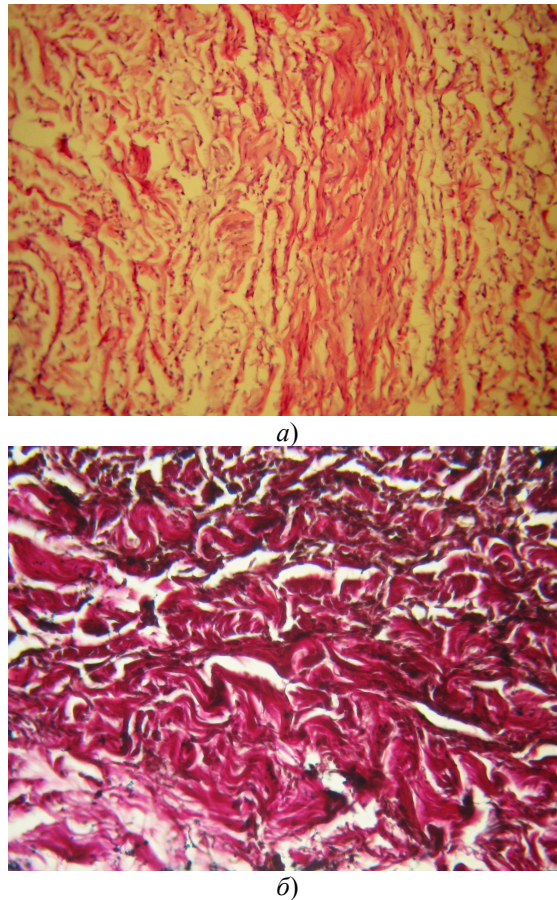


Рис. 9. Модифицированный ксеноперикард, 60-е сутки: *а* – окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; *б* – окраска по Вейгерту – Ван-Гизону, $\times 400$

Результаты исследования свидетельствуют об эффективности применения ксеноперикардальной пластины, обработанной модифицированным методом, для восстановления целостности и структуры соединительной ткани реципиента. Обработанный таким образом ксеноперикард может быть использован как самостоятельный пластический материал в реконструктивных операциях, требующих имплантаты с указанными свойствами (например, протезирование твердой мозговой оболочки в нейрохирургии, укрытие культи почки в урологии, протезирование передней стенки влагалища у женщин в гинекологии и др.), так и в качестве интрацеллюлярного матрикса для культивирования стволовых клеток или нанесения на него биологически активных молекул, таких как факторы роста, в новейших «*in situ*»-методах тканевой инженерии.

Список литературы

1. Егиев, В. Н. Сравнительная оценка степени фиксации фибробластов на синтетических эндопротезах, используемых для пластики дефектов передней брюшной стенки / В. Н. Егиев и др. / Герниология. – 2006. – № 2. – С. 37–41.

2. Морфология тканей при использовании протезов из полипропилена и политетрафлена / С. В. Иванов, И. С. Иванов, А. А. Должников, А. А. Мартынцев, А. В. Цуканов, Р. А. Мамедов // *Анналы хирургии*. – 2009. – № 3. – С. 59–64.
3. **Ланина, С. Я.** Методологические и методические вопросы гигиены и токсикологии полимерных материалов и изделий медицинского назначения. Научный обзор / С. Я. Ланина. – М., 1982. – С. 61–86.
4. Сетчатые импланты из полвинилиденфторида в лечении грыж брюшной стенки / В. М. Седов, А. А. Гостевской, С. Д. Тарбаев, А. С. Горелов, А. Б. Чулховин, Г. М. Нутфуллина, В. А. Жуковский // *Вестник хирургии*. – 2008. – № 2. – С. 16–21.
5. **Каплунов, О. Ф.** К истории оперативного восстановления крестообразных связок коленного сустава / О. Ф. Каплунов // *Травматология и ортопедия в России*. – 2007. – № 1. – С. 74.
6. **Севастьянов, В. И.** Биоматериалы, системы доставки лекарственных веществ и биоинженерия / В. И. Севастьянов // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2009. – Т. XI, № 3. – С. 69–80.

Список литературы

1. Egiev V. N. et al. *Gerniologiya* [Herniology]. 2006, no. 2, pp. 37–41.
2. Ivanov S. V., Ivanov I. S., Dolzhnikov A. A., Martyntsev A. A., Tsukanov A. V., Mamedov R. A. *Annaly khirurgii* [Surgery records]. 2009, no. 3, pp. 59–64.
3. Lanina S. Ya. *Metodologicheskie i metodicheskie voprosy gigieny i toksiko-logii polimernykh materialov i izdeliy meditsinskogo naznacheniya. Nauchnyy obzor* [Methodological problems of hygiene and toxicology of polymeric materials and products for medical purposes. Scientific review]. Moscow, 1982, pp. 61–86.
4. Sedov V. M., Gostevskoy A. A., Tarbaev S. D., Gorelov A. S., Chulkhov A. B., Nutfullina G. M., Zhukovskiy V. A. *Vestnik khirurgii* [Bulletin of surgery]. 2008, no. 2, pp. 16–21.
5. Kaplunov O. F. *Travmatologiya i ortopediya v Rossii* [Traumatology and orthopedics in Russia]. 2007, no. 1, pp. 74.
6. Sevast'yanov V. I. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov* [ulletin of transplantology and artificial organs]. 2009, vol. XI, no. 3, pp. 69–80.

Венедиктов Алексей Александрович
управляющий ООО «Кардиоплант»
(Россия, г. Пенза, ул. Центральная, 1)
E-mail: venediktovpenza@gmail.com

Venediktov Aleksey Aleksandrovich
Director of “Cardioplant” Ltd.
(1 Tsentralnaya street, Penza, Russia)

Фуки Валентина Константиновна
кандидат химических наук, научный
консультант ООО «Кардиоплант»
(Россия, г. Пенза, ул. Центральная, 1)
E-mail: venediktovpenza@gmail.com

Fuki Valentina Konstantinovna
Candidate of chemical sciences,
scientific adviser, “Cardioplant” Ltd.
(1 Tsentralnaya street, Penza, Russia)

Генгин Михаил Трофимович
доктор биологических наук, профессор,
заведующий кафедрой биохимии,
Пензенский государственный университет
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)
E-mail: gengin07@yandex.ru

Gengin Mikhail Trofimovich
Doctor of biological sciences, professor,
head of sub-department of biochemistry,
Penza State University (40 Krasnaya street,
Penza, Russia)

Калмин Олег Витальевич

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой анатомии
человека, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: ovkalmin@gmail.com

Kalmin Oleg Vital'evich

Doctor of medical sciences, professor,
head of sub-department of human anatomy,
Medical Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Никишин Дмитрий Викторович

кандидат медицинских наук, доцент,
кафедра анатомии человека,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет (Россия,
г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: nikishindv@gmail.com

Nikishin Dmitriy Viktorovich

Candidate of medical sciences, associate
professor, sub-department of human
anatomy, Medical Institute, Penza State
University (40 Krasnaya street, Penza,
Russia)

Живаева Любовь Владимировна

аспирант, Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: lyubasha8891@mail.ru

Zhivaeva Lyubov' Vladimirovna

Postgraduate student, Penza State
University (40 Krasnaya street, Penza,
Russia)

УДК 615.461:616.12-089.843

Венедиктов, А. А.

Разработка метода получения внеклеточного матрикса на основе ксеноперикардальной ткани и оценка его свойств / А. А. Венедиктов, В. К. Фуки, М. Т. Генгин, О. В. Калмин, Д. В. Никишин, Л. В. Живаева // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2013. – № 4 (28). – С. 12–25.