

Безрукова Ульяна Алексеевна

младший научный сотрудник

Научно-исследовательский центр фундаментальных и прикладных проблем биоэкологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный педагогический университет им. И.Н. Ульянова»

г. Ульяновск, Ульяновская область

Антонова Елена Ивановна

д-р биол. наук, профессор, директор

Научно-исследовательский центр фундаментальных и прикладных проблем биоэкологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный педагогический университет им. И.Н. Ульянова»

г. Ульяновск, Ульяновская область

Фирсова Наталья Викторовна

канд. биол. наук, старший научный сотрудник

Научно-исследовательский центр фундаментальных и прикладных проблем биоэкологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный педагогический университет им. И.Н. Ульянова»

г. Ульяновск, Ульяновская область

Ленгесова Наталья Анатольевна

канд. биол. наук, доцент, старший научный сотрудник

Научно-исследовательский центр фундаментальных и прикладных проблем биоэкологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный педагогический университет им. И.Н. Ульянова»

г. Ульяновск, Ульяновская область

Киямова Марита Ринатовна

лаборант-исследователь

Научно-исследовательский центр фундаментальных и прикладных проблем биоэкологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный педагогический университет им. И.Н. Ульянова»

г. Ульяновск, Ульяновская область

Сихарулидзе Сергей Владимирович

пластический хирург

Многопрофильная больница «ВМ-клиник»

г. Ульяновск, Ульяновская область

DOI 10.31483/r-102197

СКАФФОЛДЫ КАК НОСИТЕЛИ КЛЕТОЧНЫХ КУЛЬТУР В ФУНДАМЕНТАЛЬНОМ И ПРИКЛАДНОМ АСПЕКТЕ В ОБЛАСТИ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

Аннотация: представлен обзор современной отечественной и зарубежной литературы, в котором отражены накопленные данные по классификации скаффолдов в зависимости от происхождения, механических, физических и химических свойств, а также описаны новейшие достижения в сфере изготовления скаффолдов и области их применения в биомедицине.

Ключевые слова: скаффолды, биотехнология, тканевая инженерия, нановолокна, регенерация.

Одной из причин высокого уровня смертности является дефицит донорских тканей и органов, который стимулировал развитие тканевой инженерии (ТИ) как одного из направлений современной биомедицины. Главной задачей ТИ является разработка для регенеративной медицины искусственных матриц/носителей (скаффолдов) для клеточных культур. В 2018 году сформулировано определение термина «скаффолд» как структуры биоматериала, которая служит субстратом для регенерации тканей. Отношение научного сообщества к скаффолдам за свою историю претерпело ряд трансформаций. На каждом этапе эволюции фундаментальные исследования скаффолдов всё больше расширяют горизонты их практического применения, которые могут быть очень разнообразными, и на сегодняшний день их использование ограничивается лишь недостаточной исследовательской базой. Одним из наиболее востребованных и инновационных направлений в этой области является поиск биосовместимых и биodeградируемых матриц для ТИ и создания биоискусственных органов [2].

На современном этапе развития регенеративная медицина использует в своем арсенале широкий ассортимент матриц (рис. 1).

Носители, или скаффолды, очень востребованы и имеют мощную доказательную базу своей эффективности. Использование этих биоконструкций пришло на смену идеи о прямой доставке клеток, которая имела ряд недостатков и требовала скорого решения сопутствующих проблем. Например, оптимальный способ доставки клеток должен обеспечивать достаточную степень фиксации клеток на месте повреждения, высокую выживаемость, хорошую интеграцию с тканями и отсутствие побочных эффектов для пациента. Кроме того, существует проблема обеспечения клеток всеми необходимыми условиями для их нормальной жизнедеятельности внутри трехмерных структур. Известно, что при культивировании клеток на скаффолдах окружающая питательная среда может плохо проникать внутрь биоинженерной конструкции, и как следствие, возникающий дефицит компонентов среды препятствует нормальному росту и размножению [7]. На сегодняшний день разработка оптимальных матриц, или скаффолдов, является активно развивающимся направлением ТИ.

Эволюция скаффолдов в аспекте развития клеточной и тканевой инженерии

Начальные разработки в области регенеративной медицины появились еще в середине XX столетия. Методики тех времен были основаны исключительно на использовании собственных клеток и тканей и имели ряд существенных недостатков, хотя и находят широкое применение в настоящее время. Одним из первых направлений использования клеточных продуктов было использование суспензии культивированных фибробластов в терапии поврежденной поверхности кожи [3, 13]. В отличие от кератиноцитов, культивирование дермальных фибробластов не требует специальных условий, поэтому их использование получило широкое распространение и признание как безопасный и эффективный метод клеточной терапии. Несмотря на наличие ряда недостатков, эта перспективная технология регенеративной медицины продолжает вызывать огромный интерес и обещает трансформировать методы лечения широкого спектра травм и заболеваний.

Возникновение идеи совместного использования клеток и носителей повлияло на появление следующего этапа развития клеточной инженерии – конструирование дермального эквивалента и использование фибробластов в его составе. В США первый клеточный продукт для регенеративной медицины, который представлял из себя выращенный *in vitro* многослойный эпителий, был получен в 1979 году профессором Гарвардской медицинской школы Говардом Грином (H. Green) и впоследствии успешно трансплантирован пациентам с ожогами [17].

В СССР такие исследования были начаты чуть позже, в 90-х годах под инициативой профессора Г.П. Пинаева. С тех пор было проведено множество фундаментальных и прикладных исследований культуры фибробластов и кератиноцитов человека с целью понимания биологии и практического применения [5; 8].

В 1980 году Куоно (C. Cuono) и его коллеги показали, что для хорошей приживаемости культивированных аутологичных кератиноцитов необходимо наличие подложки в виде аллогенной дермы. Созданный таким образом продукт был предназначен для нанесения на раневую поверхность [14]. Данный метод трансплантации (аллотрансплантат/культивированные клетки), получивший название метод Cuono, имел широкое распространение и успешно применялся во многих центрах в конце 1990-х годов.

Для преодоления трудностей, связанных с доступностью компонентов питательной среды для клеток на скаффолдах, были разработаны специальные биореакторы, позволяющие непрерывно прокачивать свежую питательную среду через скаффолд [20].

Внутривенная/внутриартериальная инфузия, или прямая внутритканевая инъекция, являются наиболее распространенным способом трансплантации клеток в регенеративной медицине. Однако этот подход показал ограниченный успех из-за снижения жизнеспособности клеток после трансплантации. Кроме того, существуют данные о том, что только 5% введенных клеток сохраняются в месте инъекции в первый день после трансплантации [15].

Инъекционная ТИ используется в кардиохирургии и заключается во введении стволовых клеток с биоматериалом в поврежденный орган. В месте введения доставленный материал затвердевает и образует гель, который действует как каркас для сохранения структуры органа и как матрица для пролиферирующих и дифференцирующихся клеток. Вводимые биоматериалы не обязательно должны содержать стволовые клетки. Таким способом можно вводить другие химические компоненты, которые восстанавливают нормальную работу органов после инъекции [27].

Еще одним способом использования продуктов ТИ является введение инженерной конструкции (трансплантата) с помощью инвазивных методов. Эта процедура очень спорна с точки зрения этики, а также удовлетворенности пациентов, так как является очень инвазивным по сравнению с другими альтернативными методами [24]. Однако доказано, что биоматериалы, которые используются в качестве скаффолдов в таких операциях, поддерживают и стимулируют рост здоровой ткани, а затем безопасно деградируют после выполнения своих функций [10; 12].

Пандемия COVID-19 повлияла на все стороны нашей жизни, не стала исключением и область развития конструирования скаффолдов – применение скаффолдов широко используется для понимания вирусологии и эпидемиологии, разрабатываются модельные системы *in vitro* для поиска эффективных терапевтических решений борьбы с инфекцией [25]. Респираторные осложнения, связанные с перенесенным заболеванием COVID-19, приводят к нарушению нормального кровообращения легких, рубцеванию тканей и обструкции дыхательных путей. Несмотря на активное исследование молекулярного патогенеза повреждений, поиск эффективных методов лечения еще ведется. Появились разработки инновационных полимерных наномедицинских подходов с применением скаффолдов для доставки терапевтических агентов и поддержки восстановления тканей, в частности легких, поврежденных при осложнениях от COVID-19 [22].

Особое место в эволюции скаффолдов и биоинженерных конструкций занимает развитие направления клеточной безкаркасной терапии с использованием трехмерных тканеподобных эквивалентов *in vitro*. Хотя некоторые исследования были реализованы и отдельные истории успеха были засвидетельствованы, органогенез *in vitro* далек от того, чтобы стать широко используемым методом лечения. Сложности в развитии таких матриц, имеющих высокую эффективность, связаны с затратами для масштабируемости этого процесса – разработка 3D-имплантируемого эквивалента требует очень большого количества функциональных клеток и длительных периодов культивирования *ex vivo* [21].

Идея создания *in vitro* ткани, сформированной клетками и их секретирруемыми компонентами, с точностью, эффективностью, порядком и тем уровнем сложности, который присутствует в тканях и органах человека, заслуживает большого внимания и требует решения множества проблем. Хотя концепция ТИ без каркасов далеко не нова (первый продукт без каркасов был разработан в 1975 году [23]), только несколько продуктов с тех пор были коммерциализированы.

На современном этапе развития скаффолдов особое место уделяется комплексному подходу к их изучению, объединяющему знания биологов, химиков, физиков и медиков. Основными направлениями исследований скаффолдов являются: анализ и оценка биосовместимости различных видов материалов, из которых создаются матрицы, с клеточными компонентами, изучение влияния различных факторов на структурные, механические и биологические характеристики матриц, создание скаффолдов различной архитектуры и формы для решения задач регенеративной медицины, разработка и апробирование новых структурных компонентов каркаса матриц и многое другое [1; 2; 4; 18; 23; 28]. Высокий научно-технический уровень материалов создаваемых матриц достиг больших высот благодаря использованию нанотехнологий (микрожидкостные системы синтеза, 3D-биопечать и электроспиннинг) [16; 18; 19]. Техника 3D-биопечати считается одним из самых перспективных достижений в области ре-

генеративной медицины. В частности, использование 3D-печати для изготовления скаффолдов проводится для регенерации печени [11].

Спектр областей применения скаффолдов в биомедицине

Достижения в области исследования молекулярных и клеточных механизмов функционирования скаффолдов помогают постоянно расширять спектр их возможностей и таким образом увеличивать области применения в различных направлениях регенеративной биомедицины (Таблица 1) [6, 7, 10, 19]. Используемые в скаффолдах клеточные компоненты соответствуют той ткани, для лечения которых они изготавливаются. Так, для кожи и слизистых используются скаффолды и тканеинженерные конструкции на основе аллогенных фибробластов и кератиноцитов, для хрящевой ткани – аутологичных хондроцитов, для тканей сердца – аутологичных мезенхимных стволовых клеток, для скелетных мышц – аутологичных миобластов.

Таблица 1

Области применения скаффолдов в медицине

<i>Области медицины</i>	<i>Применение</i>	<i>Скаффолды, биоинженерные конструкции и тканевые эквиваленты</i>
Дерматология	Лечение ожогов, трофических язв, опоясывающего герпеса, дерматита.	- Apligraf®, Gintuit® (США); - Holoderm®, Keraheal™, Cure-skin, Kaloderm, KeraHeal-Allo™ (Южная Корея); - JACE® (Япония)
Сердечно-сосудистые заболевания	Конструкции тканеинженерных лоскутов, клапанов, стенты с клеточным покрытием.	- Hearticellfram-AMI (Южная Корея)
Заболевания ЦНС	Восстановление травматических повреждений нервов	- Остеопластический матрикс «Био-Ост» (Россия), - Биологический протез твердой мозговой оболочки «xenoDURA» (Россия)
Ортопедия	Восстановление повреждений хрящей, костей, разрывов мягких тканей, а также при ампутациях кончиков пальцев	- MACI® (США); - ChondroSelect®, Spheriox® (ЕС), JACC (Япония); - Chondron, Cartistem® (Южная Корея); - Cartogen (Австралия, Сингапур); - Мембрана Chondro-SCAFFOLD для регенерации хряща (Россия).

Стоматология	Атрофия кости, восстановление десны, дентина и пульпы	- Остеокондуктивные губчатые гранулы XENOGRAFT Collagen, Mineral, Cortical (Россия); - Губка из белка CUBE Collagen (Россия); - Кортикальная пластина и мембрана (Россия); - Коллагеновые мембраны bio-PLATE (Россия); - Коллагеновый 3D-матрикс (Россия)
Мышечная регенерация	Лечение ранений, дегенерации и пороках развития костей и хрящей, мышц и соединительной ткани.	- HeartSheet® (Япония)
Глазные заболевания	Лечение дегенерации сетчатки, болезней роговицы, глаукомы.	- Neurotech (USA)

*Примеры некоторых скаффолдов, применяемых
в фундаментальных исследованиях*

Кроме практического применения в биомедицине скаффолды широко используются в качестве удобной модельной системы для изучения биологии клеток во время культивирования на них и для исследования механизмов развития различных заболеваний. В частности, в наших исследованиях с применением культивированных фибробластов и меланоцитов кожи человека мы используем «Cytodex 3» (Швеция), «Transwell» (Нидерланды) и «G-DERM» (Россия).

«Cytodex 3» (Швеция) представляет собой гранулы диаметром 300мкм, образованные путем химического связывания тонкого слоя денатурированного коллагена с поперечно-сшитым декстрановым матриксом сферической формы. Культивирование клеток на микроносителях «Cytodex 3» позволяет получить достаточное количество клеток для их дальнейшего терапевтического применения. Исследования показали хорошую выживаемость клеток, трансплантируемых после культивирования на этих скаффолдах [26]. Культивирование клеток в трехмерном пространстве на микрогранулах «Cytodex 3», является важным фактором для дифференцировки некоторых типов клеток, применяемых для регенеративной медицины. Фундаментальные исследования особенностей куль-

тивирования различных цитотипов кожи человека на микроносителях «Cytodex 3», проводимые в нашей лаборатории, позволяют лучше понять биологию этих клеток и использовать эту модельную систему для изучения реактивности клеток в ответ на внешние воздействия (рис. 2).

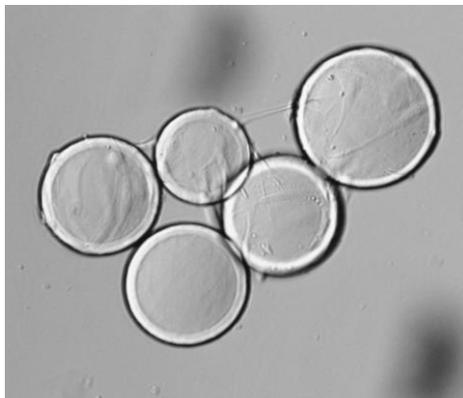


Рис. 2. Культивирование фибробластов кожи человека на микрогранулах Cytadex 3. Увеличение – ок. 10 х об. 40 (данные лаборатории клеточных технологий НИЦ ФППББ ФГБОУ ВО «УлГПУ им. И.Н. Ульянова»)

«Transwell» (Нидерланды) представляет собой мембранную вставку из тетрафторэтилена (ПТФЭ) с коллагеновым покрытием для культуральных планшетов, которая используется для культивирования клеток как зависимых, так и независимых от прикрепления к субстрату [28]. Толщина мембраны 10 мкм, диаметр 24 мм, диаметр пор 0,4 мкм.

«G-DERM» (Россия) – биопластический материал из биополимера на основе гидроколлоида гиалуроновой кислоты и адгезивного пептидного комплекса (рис. 3). «G-DERM» соответствует всем требованиям для использования его в качестве основы при лечении ран кожных покровов: нетоксичен, проницаем для влаги и газов, механически прочен и эластичен, при этом обладает заданным периодом биodeградации и выраженной адгезией к прилежащим тканям [4].



Рис. 3. Тканевый эквивалент кожи «G-Derm» (Россия).

Законодательная база использования скаффолдов: место РФ на мировой арене

Согласно анализу российского и зарубежного рынка биомедицины, проведенному инфраструктурным центром «Healthnet» в 2018 году, в технологическом плане Россия на современном рынке отстает от лидирующих стран на 4–5 лет и доля ее развития по отношению к мировому объему составляет менее 0,5%. Причиной этому, по предположению авторов исследования, является отсутствие свободного капитала и неразвитая инфраструктура. В большинстве своем российские компании инвестируют в развитие собственные средства, а не привлеченный/заемный капитал. За рубежом ведущим регионом в области биомедицины является Северная Америка, лидерство которой связано с развитой системой инвестиций, современной инфраструктурой и высокой заинтересованностью потребителей.

Еще одним фактором, ограничивающим развитие биомедицины и использование продуктов клеточной и тканевой инженерии, является незрелость законодательной базы в отношении лицензирования многих продуктов и площадок. Так 8 июня 2016 года Государственной Думой был принят Федеральный закон №180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах» [9], целью которого является обеспечение безопасного для пациентов применения новых высокоэффективных лечебных технологий. И на сегодняшний день других законодательных документов нет.

На современном рынке медицинских продуктов существует множество готовых коммерческих скаффолдов, и главной задачей является выбор наиболее

подходящих тканеинженерных конструкций для экспериментальных исследований и применения в качестве клеточной терапии в области регенеративной медицины.

Список литературы

1. Багаева В.В. Опыт применения фибринового клея и гиалуроновой кислоты как основы для адресной доставки клеток [Текст] / В.В. Багаева, Н.И. Енукашвили, А.М. Савинцев, И.В. Сорокин, А.В. Котова, Т.Л. Золина, А.Н. Шумеев, О.В. Супильникова // Олигомеры-2019: сборник трудов XVIII Международной конференции по химии и физикохимии олигомеров. Тезисы докладов. Т. 2. – Черногоровка: ИПХФ РАН. – 2019. – С. 148.

2. Балябин А.В. Применение биodeградируемого скаффолда на основе хитозана при терапии открытой травмы мозга в эксперименте [Текст] / А.В. Балябин, О.П. Тихобразова, М.С. Муравьева, Е.А. Ключев, П.С. Тимашов, В.Н. Баграташвили, И.В. Мухина // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №6.

3. Зорин В.Л. Дermalные фибробласты для лечения дефектов кожи [Текст] / В.Л. Зорин, А.И. Зорина, О.С. Петракова // Гены и клетка. – 2009. – Т. 6, №4. – С. 27–29.

4. Калмыкова Н.В. Биокластический материал на основе гиалоурановой кислоты как матрица для создания биомедицинских клеточных экспресс-продуктов для восстановления кожи [Текст] / Н.В. Калмыкова, О.Г. Спичкина, В.Н. Эллиниди, Р.Р. Рахматуллин, С.И. Моисеев // Гены и Клетки. – 2014. – Т. 9, №2. – С. 68–75.

5. Коцлова А.А. Опыт применения дермального эквивалента в комплексном лечении синдрома диабетической стопы [Текст] / А.А. Коцлова, М.А. Биниенко, Н.М Юдинцева // Московский хирургический журнал. – 2016. – Т. 5, №51. – С. 27–33.

6. Кузнецова Д.С. Костные имплантаты на основе скаффолдов и клеточных систем в тканевой инженерии [Текст] / Д.С. Кузнецова, П.С. Тимашев,

В.Н. Баграташвили, Е.В. Загайнова // Цитология. – 2014. – Т. 6, №4. – С. 202–203.

7. Митрошин А.Н. Современные представления о применении скаффолдов в регенеративной медицине [Текст] / А.Н. Митрошин, М.Г. Федорова, И.В. Латынова // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2019. – Т. 2, №50. – С. 134–137.

8. Пинаев Г.П. Клеточная биотехнология: учебно-методическое пособие [Текст] / Г.П. Пинаев, М.И. Блинова, Н.С. Николаенко, Г.Г. Полянская, Т.Н. Ефремова, Н.С. Шарлаимова, Н.А. Шубин / СПб.: Изд-во Политехн. ун-та, 2011. – 209 с.

9. Федеральный закон от 23 июня 2016 г. №180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах» // Российская газета. – 28 июня 2016 г. – №139.

10. Чапленко А.А. Актуальные направления применения клеточной терапии в регенеративной медицине [Текст] / А.А. Чапленко, М.Д. Хорольский, Е.В. Мельникова // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2020. – Т. 20, №2. – С. 82–88.

11. Bai R.G. Graphene-based 3D scaffolds in tissue engineering: fabrication, applications and future scope in liver tissue engineering [Text] / R.G. Bai, K. Muthoosamy, S. Manickam, A. Hilal-Alnaqb // Int. J. Nanomedicine. – 2019. – 14. – P. 5753–5783.

12. Baino F. Bioactive glass-based materials with hierarchical porosity for medical applications: Review of recent advances [Text] / F. Baino, S. Fiorilli, C. Vitale-Brovarone // Acta Biomater. – 2016. – 42. – P. 18–32.

13. Cuono C. Use of cultured epidermal autografts and dermal allografts as skin replacement after burn injury [Text] / C. Cuono, R. Langdon, J. McGuire // The Lancet. – 1986. – Vol. 327, №8490. – P. 1123–1124.

14. Cuono C. Composite autologous-allogeneic skin replacement [Text] / C.B. Cuono, R. Langdon, N. Birchall, S. Barttelbort, J. McGuire // Plastic and Reconstructive Surgery. – 1987. – Vol. 80, №4. – P. 626–635.

15. De Pieri A. Scaffold-free cell-based tissue engineering therapies: advances, shortfalls and forecast [Text] / A. De Pieri, Y. Rochev, D.I. Zeugolis // *Regenerative Medicine*. – 2021. – Vol. 6, №1. – P. 1–3.

16. Geetha Bai R. Graphene-based 3D scaffolds in tissue engineering: fabrication, applications, and future scope in liver tissue engineering [Text] / R. Geetha Bai, K. Muthoosamy, S. Manickam, A. Hilal-Alnaqbi // *International Journal of Nanomedicine*. – 2019. – Vol. 14. – P. 5753–5783.

17. Green H. Growth of cultured human epidermal cells into multiple epithelia suitable for grafting [Text] / H. Green, O. Kehinde, J. Thomas // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 1979. – Vol. 76, №11. – P. 5665–5668.

18. Kurokawa N. Electrospinning and surface modification methods for functionalized cell scaffolds [Text] / N. Kurokawa, F. Endo, T. Maeda, A. Hotta // *Nanostructures for Novel Therapy*. – 2017. – P. 201–225.

19. Mohammadi S. Fabrication of nanofibrous PVA/alginate-sulfate substrates for growth factor delivery [Text] / S. Mohammadi, S. Ramakrishna, S. Laurent, M.A. Shokrgozar, D. Semnani, D. Sadeghi, S. Bonakdar, M. Akbari // *J. Biomed. Mater. Res. A*. – 2019. – 107 (2). – P. 403–413.

20. Parrish J. New frontiers for biofabrication and bioreactor design in microphysiological system development [Text] / J. Parrish, K. Lim, Z. Boyang, M. Radisic, T. Woodfield // *Trends Biotechnol.* – 2019. – 37 (12). – P. 1327–1343.

21. Patel N.G. Stacked stem cell sheets enhance cell-matrix interactions [Text] / N.G. Patel, G. Zhang // *Organogenesis*. – 2014. – 10 (2). – P. 170–176.

22. Rana M. Polymer-based nano-therapies to combat COVID-19 related respiratory injury: progress, prospects, and challenges [Text] / M. Rana // *J. Biomater. Sci. Polym Ed.* – 2021. – 32 (9). – P. 1219–1249.

23. Rheinwald J.G. Serial cultivation of strains of human epidermal keratinocytes: the formation of keratinizing colonies from single cells [Text] / J.G. Rheinwald, H. Green // *Cell*. – 1975. – 6 (3). – P. 331–343.

24. Segers F.M. Biomaterials to enhance stem cell function in the heart [Text] / F.M. Segers, R.T. Lee // *Circulation Research*. – 2011. – Vol. 109, №8. – P. 910–922.

25. Scaffold technology market size, share & trends analysis report by type, by application (Stem cell, regenerative medicine, drug discovery), by disease type (Cancer, Dental, Neurology), by end-use, and segment Forecasts, 2021. – 2028. – 198 p.

26. Sun L.Y. Functional cells cultured on microcarriers for use in regenerative medicine research [Text] / L.Y. Sun, S.Z. Lin, Y.S. Li, H.J. Harn, T.W. Chiou // Cell Transplant. – 2011. – 20 (1). – P. 49–62.

27. Wang H. Injectable cardiac tissue engineering for the treatment of myocardial infarction [Text] / H. Wang, J. Zhou, Z. Liu, C. Wang // Journal of Cellular and Molecular Medicine. – 2010. – Vol. 14, №5. – P. 1046–1047.

28. Zaderer V. Turning the world upside-down in cellulose for improved culturing and imaging of respiratory challenges within a human 3D model [Text] / V. Zaderer, M. Hermann, C. Lass-Flörl, W. Posch, D. Wilflingseder // Cells. – 2019. – Vol. 8, №10. – P. 1292.