

Л.В. Антонова, О.Л. Барбараш, Л.С. Барбараш

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний,
Кемерово, Российская Федерация

Тканеинженерные конструкции для нужд сердечно-сосудистой хирургии: возможности персонализации и перспективы использования

Для нужд сердечно-сосудистой хирургии по-прежнему не существует эффективного сосудистого протеза диаметром менее 4 мм, несмотря на непрерывный рост частоты развития атеросклероза и возрастание числа хирургических операций по восстановлению кровотока в пораженных артериях. При этом сосудистая тканевая инженерия обладает разноплановыми методическими подходами для разработки эффективных функционально активных сосудистых протезов малого диаметра, пригодных для адаптивного роста и регенерации *in situ*. Немаловажный аспект — возможность персонализации создаваемых протезов за счет не только учета индивидуальной анатомии сосудистого русла пациента, но и использования аутологических компонентов для создания подобного протеза, которые можно получить непосредственно от реципиента. В представленной проблемной статье отражены основные результаты по созданию биodeградируемых сосудистых протезов малого диаметра, полученные в Научно-исследовательском институте комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний г. Кемерово. Функционал протезов обеспечивали посредством как инкорпорирования биологически активных компонентов с проангиогенным потенциалом с целью полноценного ремоделирования *in situ*, так и формирования клеточнозаселенных сосудистых протезов с использованием аутологических клеток и белков пациентов с ишемической болезнью сердца. В перспективе данные сосудистые протезы могут закрыть клиническую потребность плановой и экстренной сердечно-сосудистой хирургии, нейро- и микрохирургии, военно-полевой сосудистой хирургии.

Ключевые слова: тканевая инженерия, биodeградируемые полимеры, сосудистый протез малого диаметра, персонализация

Для цитирования: Антонова Л.В., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Тканеинженерные конструкции для нужд сердечно-сосудистой хирургии: возможности персонализации и перспективы использования (проблемная статья). *Вестник РАМН*. 2023;78(2):141–150. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn7578>

141

На сегодняшний день отмечается непрерывный рост частоты развития атеросклероза населения, в том числе с поражением коронарных артерий и периферических кровеносных сосудов [1]. В связи с этим возрастает коли-

чество хирургических вмешательств по восстановлению эффективного кровотока в поврежденных кровеносных сосудах посредством их протезирования или наложения шунтов [2]. Наилучшим вариантом для проведения

L.V. Antonova, O.L. Barbarash, L.S. Barbarash

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Tissue-Engineered Constructions for the Needs of Cardiovascular Surgery: Possibilities of Personalization and Prospects for Use (Problem Article)

In the market for products for the needs of cardiovascular surgery, there is still no effective vascular prosthesis with a diameter of less than 4 mm, despite the continuous increase in the incidence of atherosclerosis and the increase in the number of surgical operations to restore blood flow in the affected arteries. At the same time, vascular tissue engineering has diverse methodological approaches for the development of effective functionally active small-diameter vascular prostheses suitable for adaptive growth and regeneration in situ. An important aspect is the possibility of personalizing the created prostheses not only by taking into account the individual anatomy of the patient's vascular bed, but also by using autologous components to create such a prosthesis, which can be obtained directly from the recipient. The presented problematic article reflects the main results on the creation of biodegradable vascular prostheses of small diameter, obtained at the Research Institute of the Research institute for complex issues of cardiovascular diseases (Kemerovo). The functionality of the prostheses was provided both through the incorporation of biologically active components with proangiogenic potential for the purpose of complete remodeling in situ, and the formation of cell-populated vascular prostheses using autologous cells and proteins from patients with coronary heart disease. In the future, these vascular prostheses can cover the clinical need for elective and emergency cardiovascular surgery, neuro- and microsurgery, and military field vascular surgery.

Keywords: tissue engineering, biodegradable polymers, small-diameter vascular prosthesis, personification

For citation: Antonova LV, Barbarash OL, Barbarash LS. Tissue-Engineered Constructions for the Needs of Cardiovascular Surgery: Possibilities of Personalization and Prospects for Use (Problem Article). *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2023;78(2):141–150. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn7578>

шунтирующих операций является использование аутологических кровеносных сосудов, которые, однако, имеют ограниченную доступность по причине ранее перенесенных операций с использованием данных сосудов, прогрессирующего атеросклероза и других заболеваний. В свою очередь, при наличии огромного диапазона синтетических сосудистых протезов, присутствующих на рынке и в значительной степени закрывающих потребности кардиохирургии, нейрохирургии и микрохирургии, они не способны удовлетворить растущую потребность в использовании протезов сосудов диаметром менее 4 мм вследствие развития тромбозов, гиперплазии неоинтимы и кальцификации [3, 4].

Одна из перспективных современных областей, занимающихся разработкой эффективных протезов кровеносных сосудов, — сосудистая тканевая инженерия [5, 6]. Существуют различные подходы тканевой инженерии кровеносных сосудов, но все они направлены на создание функционально активного сосудистого имплантата, имеющего строение, схожее с организацией тканей нативной артерии, и демонстрирующего проходимость в отдаленный послеоперационный период [7–9].

Первый подход — выращивание собственного нового сосуда непосредственно в организме на месте функционально активного каркаса, способного задавать привлекаемым клеткам вектор развития в сторону формирования новообразованной сосудистой ткани и обладающего возможностью адаптивного роста. Основой подобного протеза выступает искусственный трубчатый матрикс, чаще всего выполненный из биodeградируемых природных или синтетических полимеров, обладающих высокой биосовместимостью и длительным сроком резорбции. Заселение матрикса клетками *in situ*, т.е. непосредственно в месте имплантации, происходит благодаря естественным процессам биомоделирования имплантата, в том числе за счет высокой пористости стенки протеза, что способствует полноценной миграции клеток из кровотока и окружающих тканей с последующей их пролиферацией и дифференцировкой в сосудистом направлении [10, 11].

Введение биологически активных веществ в состав тканеинженерного сосудистого протеза, таких как ростовые факторы, хемокины, интерлейкины, аминокислоты и пр., и их пролонгированное высвобождение могут имитировать естественные биохимические сигналы и направлять процесс регенерации с формированием всех структурных слоев сосудистой ткани, в том числе эндотелия [12, 13]. Быстрая эндотелизация, формирование слоя гладкомышечных клеток и большое количество клеток, продуцирующих межклеточный матрикс, являются решающими факторами, обеспечивающими высокий уровень проходимости тканеинженерных сосудистых протезов за счет эффективного ремоделирования сосудистой ткани без фиброза и дегенерации.

Однако подходы формирования высокопористых трубчатых каркасов сосудистых протезов сопряжены с рядом рисков несостоятельности конечного изделия: тромбозом и преждевременной резорбцией трубчатого каркаса протеза с формированием аневризм [10, 14–17].

Идею формирования собственного нового сосуда на месте резорбируемого высокопористого сосудистого протеза невозможно реализовать, если не выполнить несколько важных шагов в процессе проектирования: 1) сделать внутреннюю поверхность тканеинженерного сосудистого протеза менее пористой, но сохраняющей свою структурную привлекательность для сиддинга эндотелиальных клеток и не провоцирующей адгезию

тромбоцитов; 2) дополнительно усилить атромбогенные свойства сосудистых протезов посредством модификации их поверхности высокоэффективными лекарственными препаратами, влияющими на разные звенья гемостаза; 3) сформировать антианевризматическую защиту резорбируемого каркаса.

Таким образом, тканеинженерный сосудистый протез должен оставаться удобной площадкой для миграции и прикрепления сосудистых клеток с целью формирования новообразованной сосудистой ткани, а ремоделированная стенка протеза не должна подвергаться аневризматическому расширению даже в случае неконтролируемо быстрой резорбции полимерного каркаса протеза.

В Научно-исследовательском институте комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний г. Кемерово был разработан и протестирован в условиях *in vitro* и в экспериментах *in vivo* на мелких и крупных лабораторных животных сосудистый протез малого диаметра, изготовленный из биodeградируемых полимеров полигидроксиполитетракарбоната/валерата (PHBV) и поликапролактона (PCL) и содержащий в своем составе проангиогенные факторы (GF mix): сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF-A), основной фактор роста фибробластов (bFGF) и хемоаттрактантную молекулу SDGF-1 α . Содружественное использование данных биологически активных компонентов, послойно инкорпорированных в стенку сосудистого протеза в процессе эмульсионного электроспиннинга, призвано не только обеспечить единый проангиогенный эффект, но и усилить эффект каждой отдельно взятой биологически активной молекулы. Схема действия VEGF-A, bFGF SDF-1 α , включенных в состав сосудистого протеза PHVV/PCL, представлена на рис. 1.

На эндотелии сосудов располагаются два рецептора — VEGFR-1 и VEGFR-2 [18, 19]. Наиболее функционально значимые сигналы VEGF-A в организме опосредуются через VEGFR-2. Предполагается, что VEGF-A, высвобождаемая из стенки сосудистого протеза и попадая в кровоток, связывается с рецепторами VEGFR-1 и VEGFR-2, расположенными на цитоплазматической мембране эндотелиальных клеток и их предшественников. VEGFRs — тирозинкиназные рецепторы, имеющие внеклеточный домен для связывания с лигандом, а также трансмембранный и цитоплазматический, включая участок тирозинкиназы. Связывание данных лигандов с рецептором VEGFR-2 ведет к его димеризации и аутофосфорилированию по остаткам тирозина. Фосфорилированные остатки тирозина являются мишенями для адапторных белков, содержащих киназу или фосфотирозин-связывающий домен. В результате запускаются различные внутриклеточные сигнальные пути, приводящие к активации соответствующих генов с последующим синтезом матричной РНК, которая запускает каскад синтеза различных белков и ферментов, индуцирующих миграцию, пролиферацию и выживание клетки, выработку оксида азота, сосудистую проницаемость. Антиапоптотическое действие VEGF-A обеспечивает выживание эндотелиальных клеток. VEGF-A стимулирует миграцию клеток через синтез NO, который регулирует формирование фокальной адгезии и фосфорилирование FAK в эндотелиальных клетках. Свободный внутриклеточный Ca²⁺ связывается с кальмодулином, образуя комплекс, который активирует eNOS, что приводит к увеличению синтеза оксида азота. Все перечисленные процессы в итоге обеспечивают устойчивую миграцию эндотелиальных клеток к VEGF-A, инкорпорированному в состав сосудистых протезов, с последующим их прикреплением к полимерным нитям и синтезу

Стенка имплантированного сосудистого протеза PHBV/PCL/GF mix

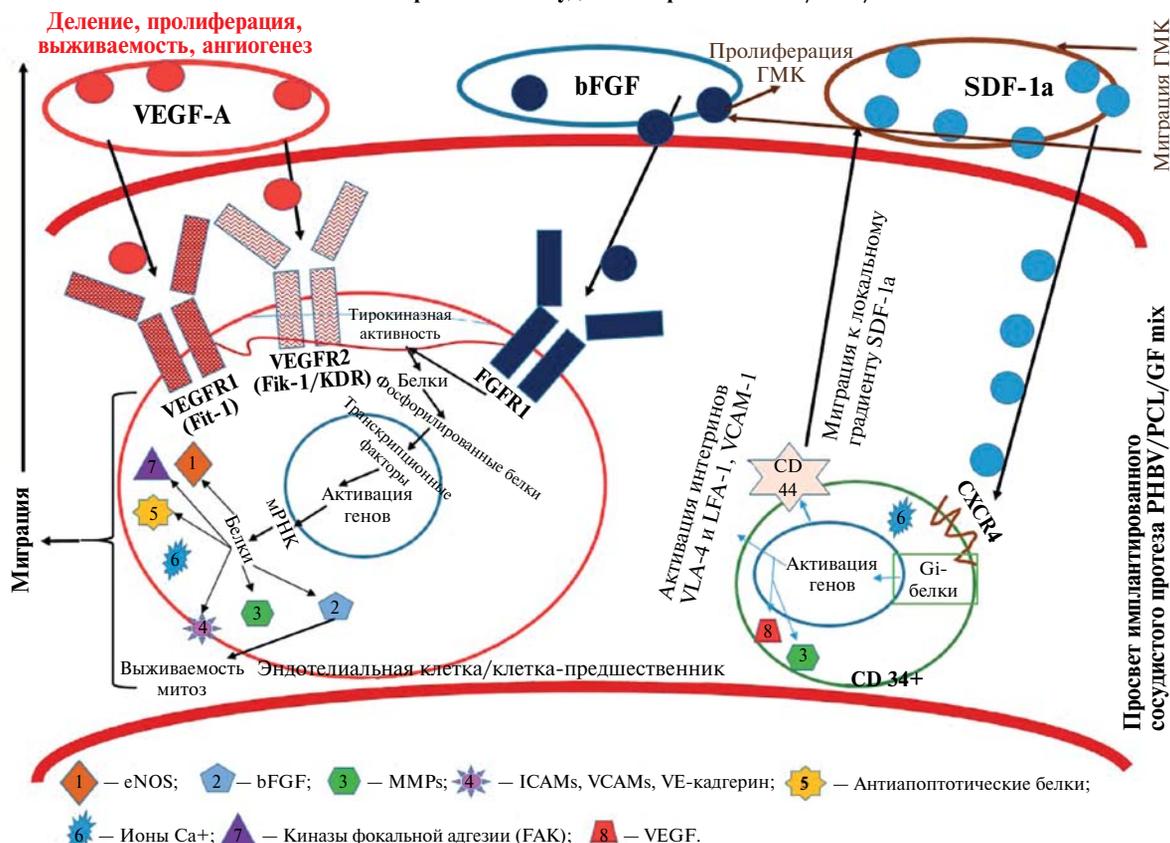


Рис. 1. Предполагаемая схема механизмов, обуславливающих клеточный отклик и привлечение клеток в стенку биодegradуемого сосудистого протеза PHBV/PCL/GF mix

собственных белков внеклеточного матрикса, например коллагена IV типа.

Одна из важных функций основного фактора роста фибробластов — стимуляция роста эндотелиальных клеток и организация их в трубчатую структуру [20]. При выделении bFGF из стенки сосудистого протеза в кровоток может происходить его связывание с рецепторами FGFR1 эндотелиальных клеток-предшественников гемопоэтического происхождения (рис. 1). На фоне активации тирозиназной активности идет запуск внутриклеточной передачи сигнала, появляются транскрипционные факторы и начинается экспрессия соответствующих генов. Происходят активация NADH-оксидаз и каспаз, а также опосредованная активация рецепторов VEGFR1 и включение с-Akt-модулин/калмодулин-зависимого сигнала. На этом фоне активируются митозы эндотелиальных клеток, повышается их выживаемость, миграция и пролиферация. После миграции эндотелиальных клеток к поверхности сосудистого протеза с комплексом GF mix фактор bFGF, продолжающий выделяться из структуры протеза, поддерживает выживаемость привлеченных клеток. Помимо этого, присутствие bFGF в составе биодegradуемого сосудистого протеза способно стимулировать миграцию гладкомышечных клеток из зон анастомоза в стенку протеза, а также дифференцировку фибробластов в миофибробласты.

Хемокину SDF-1α приписывается роль хемоаттрактанта в процессе ангиогенеза для эндотелиальных предшественников, а также для хоуминга гемопоэтических клеток в естественную нишу [21]. Основываясь на уже известных рецептор-зависимых механизмах клеточного переноса под воздействием SDF-1α, можно предположить, что выделяющийся из стенки сосудистого протеза SDF-1α захватывается рецепторами CXCR4, которые при-

сутствуют на прогениторных клетках гемопоэтического происхождения (см. рис. 1). Активированный CXCR4 увеличивает внутриклеточную мобилизацию кальция и вызывает фосфорилирование компонентов фокальной адгезии. Далее с участием вторичных мессенджеров, так называемых Gi-белков, происходит трансмембранный перенос SDF-1α в клетку с последующей активацией соответствующих генов. Активируется секреция различных матричных металлопротеиназ, включая MMP-2 и MMP-9, участвующих в миграции клеток. Также стимулируется секреция VEGF и экспрессия CD44 — рецептора гиалуроновой кислоты, с последующей активацией интегринов VLA-4 и LFA-1, молекул адгезии VCAM и VE-кадгерина, что в совокупности готовит клетку к устойчивой адгезии. Подготовленная к миграции и адгезии клетка продолжает мигрировать к локальному градиенту SDF-1α, находящемуся в структуре сосудистого протеза (см. рис. 1). Через схожие механизмы SDF-1α способен стимулировать миграцию гладкомышечных клеток из окружающих тканей.

Проходимость сосудистых протезов PHBV/PCL/GF mix диаметром 1,5 мм спустя 12 мес после имплантации в аорту крыс составила 93,3% [12]. Заселение клетками пористой стенки биодegradуемого протеза после его имплантации в сосудистое русло происходило благодаря естественным процессам ремоделирования имплантата с формированием трехслойной новообразованной сосудистой ткани, схожей со строением стенки нативного сосуда (рис. 2). В том числе было доказано образование устойчивого эндотелиального монослоя, что является критичным моментом для обеспечения долгосрочной эффективности протезов после их имплантации в сосудистое русло (см. рис. 2).

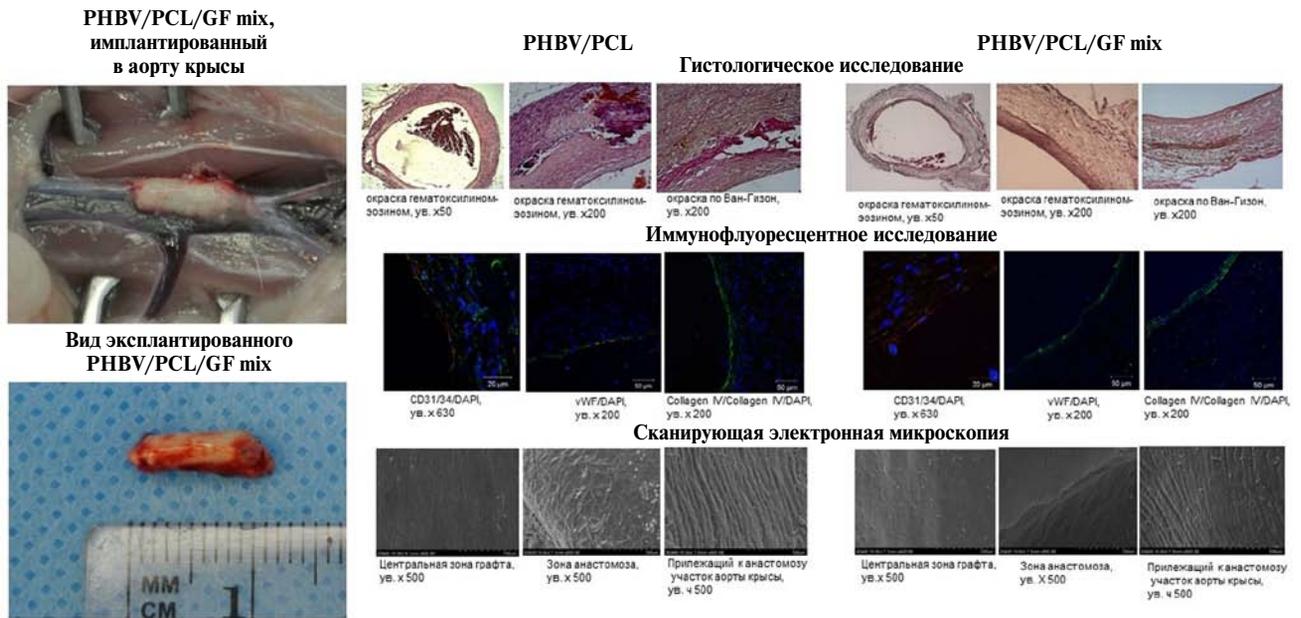


Рис. 2. Сравнительная оценка проходимости и ремоделирования сосудистых протезов PNBV/PCL/GF mix диаметром 1,5 мм через 12 мес имплантации в брюшную часть аорты крыс (в сравнении с немодифицированными аналогами) [12]

144

Для проведения преclinical испытаний на модели крупных лабораторных животных выбраны овцы. Овечья модель считается оптимальной для оценки роста, проходимости, эндотелизации, тромборезистентности и постимплантационной визуализации тканеинженерных сосудистых протезов малого диаметра [22, 23]. Овцы быстро достигают своих максимальных размеров и далее не растут, что важно для долговременной имплантации сосудистых протезов. Овцы пригодны для «моделирования наихудшего случая» вследствие повышенной склонности их сосудов к кальцификации, что позволяет провести максимально строгое тестирование сосудистых протезов на предмет их дегенерации *in vivo* [24].

С учетом результатов собственных пилотных исследований на модели овцы [25], а также неудачных результатов зарубежных коллег по имплантации биодегра-

дируемых сосудистых протезов в сонную артерию овец [10, 26] протокол изготовления протезов PNBV/PCL/GF mix до проведения основного этапа преclinical испытаний на овцах был существенно усовершенствован. Технология изготовления биодеградируемого сосудистого протеза включила в себя формирование антианевризматического внешнего каркаса из поликапролактона и поверхностного лекарственного покрытия на основе илоprostа (Ilo) и нефракционированного гепарина (Hep) [27, 28], что позволило в течение 20 сут гарантировать стабильный выход лекарственных препаратов в терапевтической дозе на внутреннюю поверхность протеза и тем самым обезопасить протезы от раннего тромбоза и дать в дальнейшем возможность сосудистым клеткам мигрировать к поверхности и в толщу стенки протеза с переходом в полноценное ремоделирование (рис. 3).

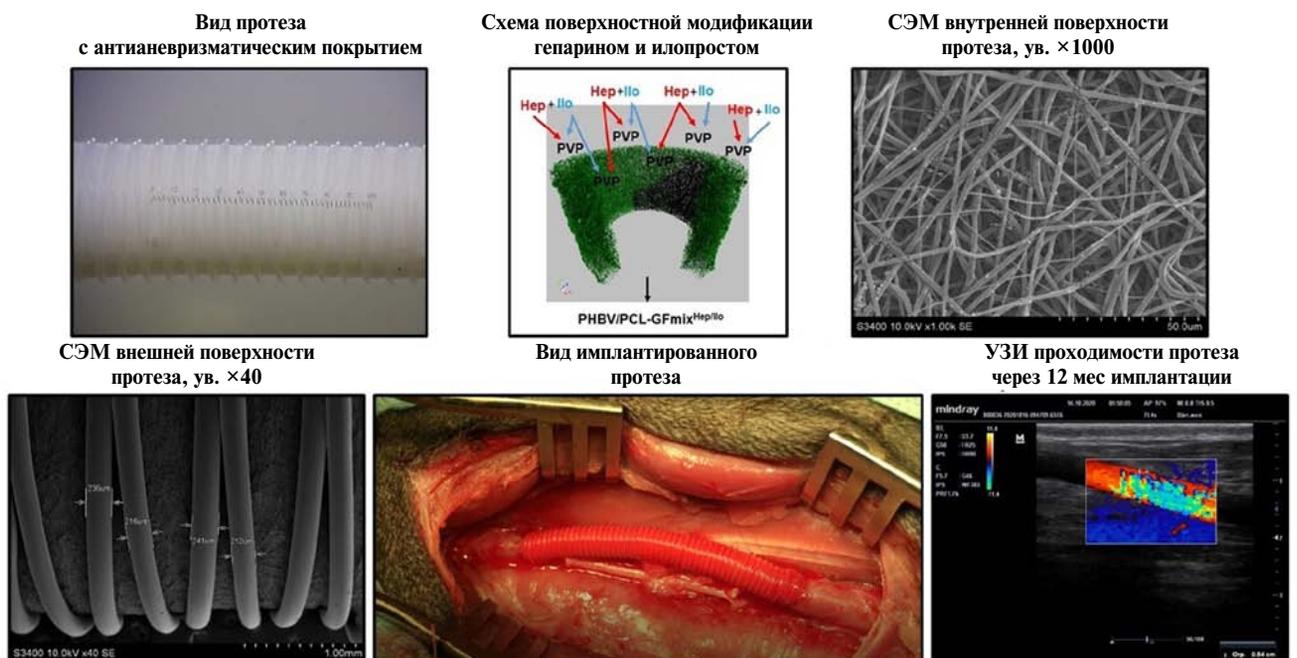


Рис. 3. Биодеградируемый сосудистый протез PNBV/PCL/GF mix^{Hep/Ilo} с антианевризматическим каркасом

Оправданность использования дополнительной атромбогенной защиты поверхности сосудистого протеза обусловлена в том числе особенностями гемостазиологического профиля овец, который характеризовался повышенной скоростью тромбообразования вследствие массивного ответа на индукцию АДФ, большей прочностью образовавшегося сгустка и меньшей способностью к лизису по сравнению с пациентами с ишемической болезнью сердца [29]. Поэтому даже само оперативное вмешательство на сонных артериях без имплантации сосудистых протезов приводило к снижению доли проходимости оперированных сосудов на 12,5% [25].

В итоге спустя 12 мес имплантации в сонную артерию овец биодеградируемых сосудистых протезов PNBV/PCL/GF mix^{Нер/IIo} с комплексом ростовых факторов и лекарственным покрытием получена их 50%-я проходимость, а ремоделированная стенка протеза практически повторяла строение стенки интактной контрлатеральной сонной артерии овцы (рис. 4) [30].

Сформированная неоинтима по строению полностью повторяла внутреннюю выстилку сонной артерии овцы. При гистологическом исследовании эксплантированных образцов протезов отмечено, что на их основе действительно сформировались основные элементы новообразованной сосудистой ткани, свойственные сонной артерии: неоинтима, покрытая слоем эндотелиальных клеток; медиа, состоящая из гладкомышечноподобных клеток; адвентиция, содержащая все элементы, свойственные данному слою, — коллагеновые волокна, лимфоидные фолликулы и vasa vasorum (см. рис. 4). Однако в стенке ремоделированных протезов отсутствовали эластические волокна, что дополнительно аргументирует правильность

выбора в пользу создания антианевризматической защиты биодеградируемых сосудистых протезов.

Переход к регенеративной и персонализированной медицине обуславливает необходимость поиска решений, обеспечивающих создание индивидуальных медицинских изделий не только с учетом анатомии пациента, но и с использованием аутологичного биологического материала. Поэтому в рамках второго популярного подхода сосудистой тканевой инженерии по созданию клеточнозаселенных сосудистых протезов в условиях *in vitro* в НИИ КПССЗ была разработана технология изготовления биодеградируемого сосудистого протеза малого диаметра в условиях прекондиционирования напряжением сдвига. При этом биологической составляющей протеза стали эндотелиальные клетки и белки, полученные из периферической крови пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Известно, что основной проблемой во всем мире является невозможность получения от пациента аутологичных прогениторных эндотелиальных клеток в количестве, достаточном для создания индивидуальных клеточнозаселенных конструкций [31]. Общие способы стимуляции костномозгового кроветворения или перепрограммирования в эндотелиальные других клеточных линий трудоемки, малоэффективны и, самое главное, небезопасны.

Эндотелиальные колониеформирующие клетки (КФЭК) — перспективные кандидаты для использования в регенеративной медицине. Однако существует проблема их крайне низкого содержания в периферической крови. На основании теории сосудистого происхождения КФЭК мы предположили, что механическое воздействие

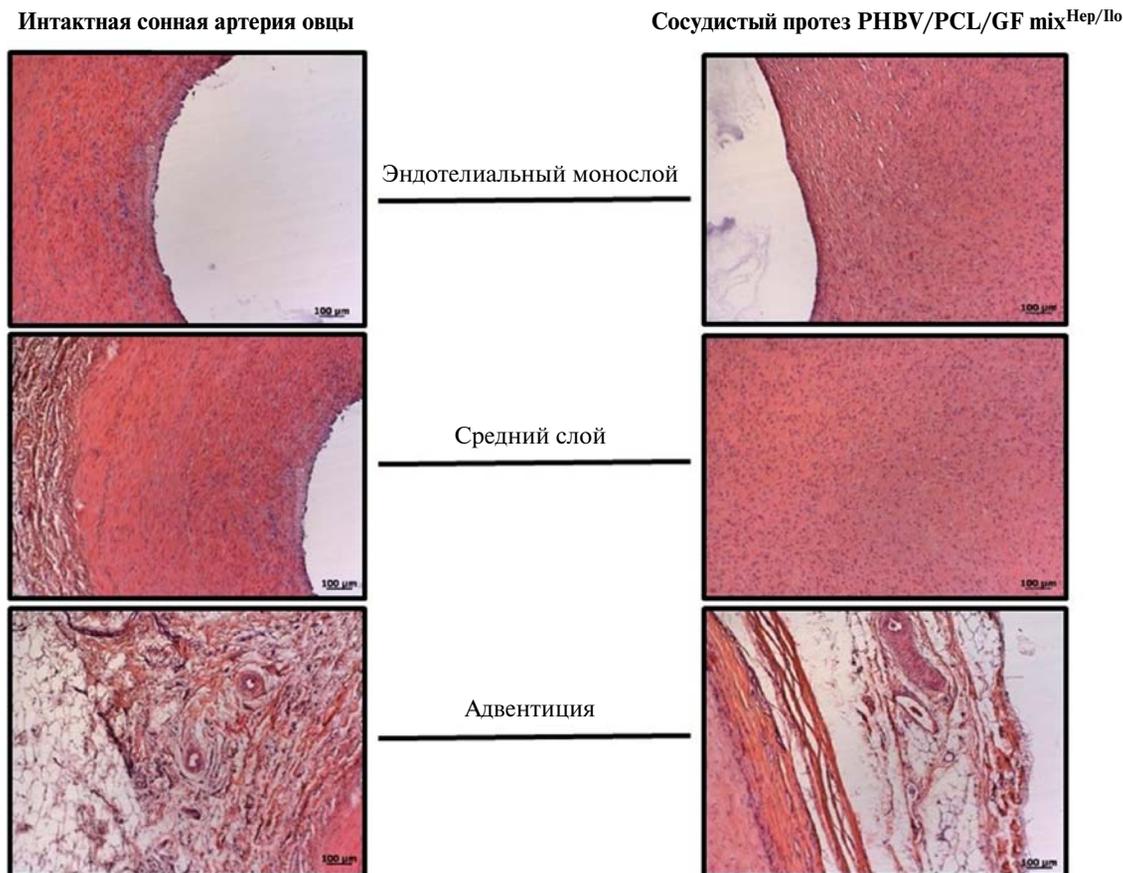


Рис. 4. Сравнительная гистологическая картина стенки ремоделированного сосудистого протеза PNBV/PCL/GF mix^{Нер/IIo} диаметром 4 мм спустя 12 мес после имплантации и интактной сонной артерии овцы [30]

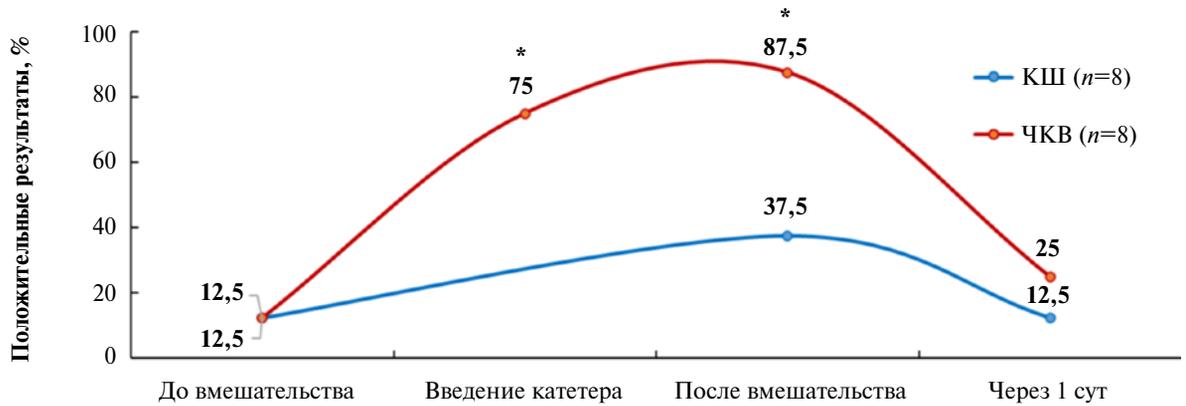


Рис. 5. Относительное количество положительных результатов культивирования в точках забора крови у пациентов, перенесших операцию коронарного шунтирования (КШ) и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), %

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с результатами до вмешательства [31].

при проведении внутрисосудистых вмешательств (чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и коронарного шунтирования (КШ)) может вызвать повышение циркулирующих предшественников КФЭК в периферической крови и, соответственно, индуцировать рост данных клеток в культуре.

Выявлено, что механическое воздействие во время процедуры ЧКВ значительно повышало иммобилизацию в кровь предшественников КФЭК с высоким и средним пролиферативным потенциалом и увеличивало вероятность их выделения в культуре (рис. 5) [31]. При этом для последующих этапов работ по получению монону-

клеарной фракции и ее дальнейшему культивированию достаточно всего 20 мл периферической крови, забранной от пациента во время процедуры ЧКВ.

Последующее культивирование *in vitro* мононуклеарной фракции крови по усовершенствованному протоколу Колбе привело к усиленному росту колоний и получению в большом количестве колониеформирующих эндотелиальных клеток негемопозитического происхождения, обладающих морфологией и фенотипом зрелых эндотелиальных клеток, что было доказано методами проточной цитофлуориметрии и иммунофлуоресцентного исследования (рис. 6, 7).

146

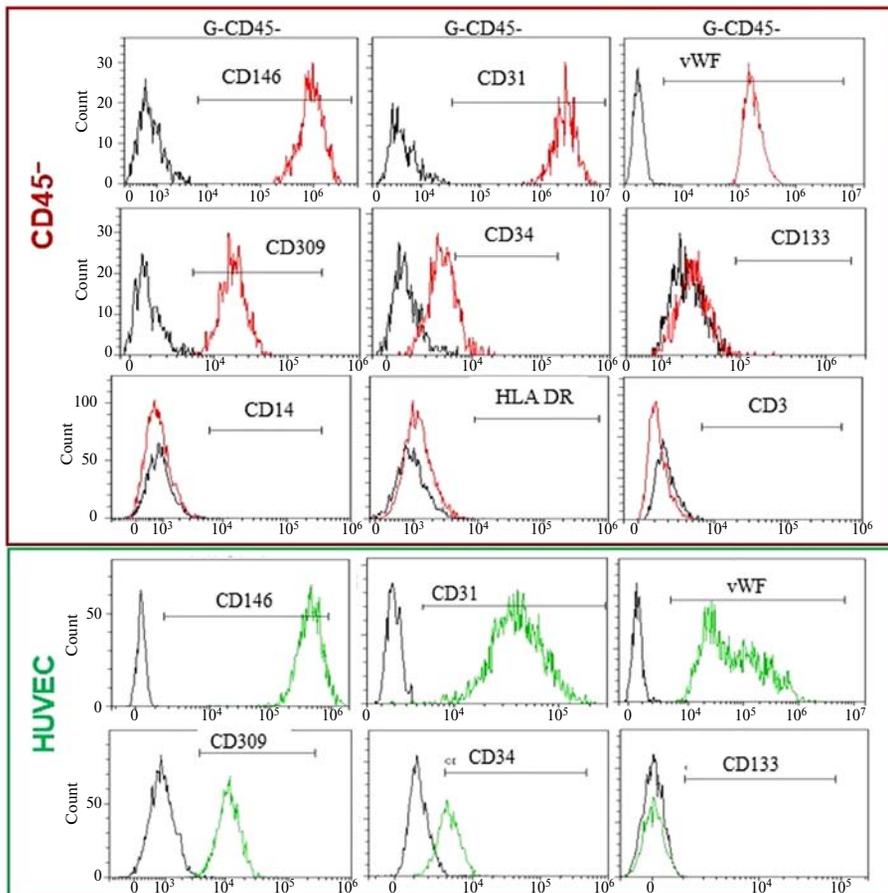


Рис. 6. Примеры гистограмм различных антигенов на популяциях CD45- и HUVEC (проточная цитофлуориметрия) [31]

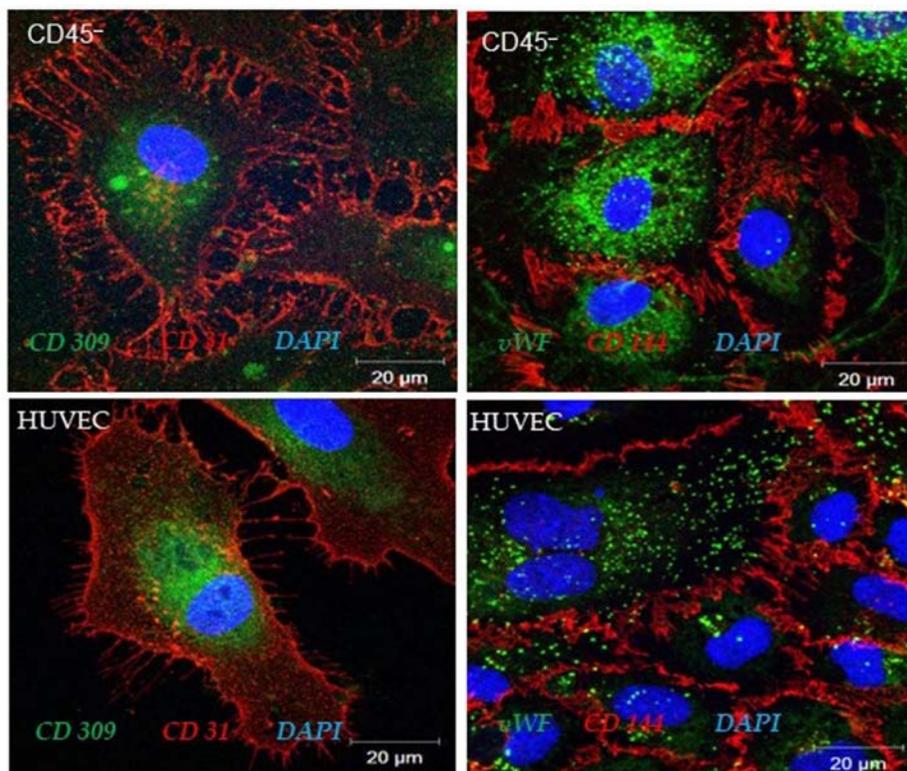


Рис. 7. Фотографии колоний CD45– и HUVEC, выполненные на конфокальном микроскопе [31]

В случае положительных результатов культивирования наблюдали прогрессивное увеличение относительного содержания популяции CD45– от 1,8 до 87,6% (см. рис. 6). Популяция CD45– во всех образцах и временных диапазонах культивирования сохраняла стабильный фенотип и была однородной по составу. Клетки CD45– обладали выраженной экспрессией эндотелиального поверхностного антигена CD146 и CD31, умеренной CD309, в 89,9–95,5% содержали фактор фон Виллебранда (vWF), на их мембране полностью отсутствовал CD133. При этом небольшая часть клеток (0,1–9,1%) была позитивна по CD34 (см. рис. 6). Популяция CD45– не экспрессировала маркеров гемопозитических иммунных клеток CD3, CD14, HLADR (см. рис. 6). В качестве сравнения представлен фенотип эндотелиальных клеток пупочной вены человека (HUVEC), который совпадал с фенотипом культуры, полученной из мононуклеарной фракции крови пациентов [31].

На мембране HUVEC и популяции CD45– ярко детектировались рецепторы CD31 и умеренно — CD309 (см. рис. 7), межклеточные контакты хорошо видны по присутствию белка клеточной адгезии CD144, характерного для эндотелия сосудов (см. рис. 7).

Внутри HUVEC и культуры CD45– определяли тельца Вейбеля–Паладе, а также диффузные и сетчатые скопления vWF, что подтвердило способность клеток синтезировать фактор фон Виллебранда (см. рис. 7).

Таким образом, колонии клеток CD45–, полученных из крови пациентов с ишемической болезнью сердца, являлись колониеформирующими эндотелиальными клетками, поскольку обладали характерной морфологией и фенотипом зрелых эндотелиальных клеток (CD146+CD31+CD144+CD309+vWF+CD34+/-CD133-) [31]. И то количество КФЭК, которое возможно получить из периферической крови пациентов с ишемической болезнью сердца, достаточно не только для создания персонифицированного клеточнозаселенного сосудистого

протеза, но и для формирования криобанка аутологичных эндотелиальных клеток.

Персонификацию полимерного трубчатого каркаса будущего клеточнозаселенного сосудистого протеза можно также достичь с помощью создания аутологичного белкового покрытия, привлекательного для адгезии клеток. Покрытие из фибрина имеет ряд преимуществ перед другими биополимерами. Способность фибрина поддерживать адгезию и миграцию, служить биологической клеточной нишей, контролировать ангиогенез, накапливать и дозированно высвобождать факторы роста является уникальной и крайне полезной для тканевой сосудистой инженерии [32]. Огромный потенциал формирования позволяет получать сложные трехмерные формы, использовать фибрин в качестве как самостоятельного каркаса, так и модифицирующего покрытия или пропитки [33, 34]. При этом фибрин также можно получить из периферической крови пациентов.

Было доказано, что в сравнении с другими белками (коллагеном, фибронектином), рутинно используемыми при проведении культуральных работ в качестве фидерного слоя, фибриновое покрытие обеспечило эффективную адгезию эндотелиальных клеток на поверхности полимерных каркасов с увеличением клеточной жизнеспособности, метаболизма и пролиферации (рис. 8). Параллельно это сопровождалось повышением площади покрытия белком фокальной адгезии паксиллином и ориентацией структурного белка F-актина в адгезированных эндотелиальных клетках.

Высокая способность к удержанию клеток в условиях потока гарантирует сохранность воссозданного на поверхности протеза эндотелиального слоя и, как следствие, поддержание тромборезистентности тканеинженерного протеза после имплантации. Фибрин проявил максимальную способность к удержанию клеток на поверхности биодеградируемых сосудистых протезов при их

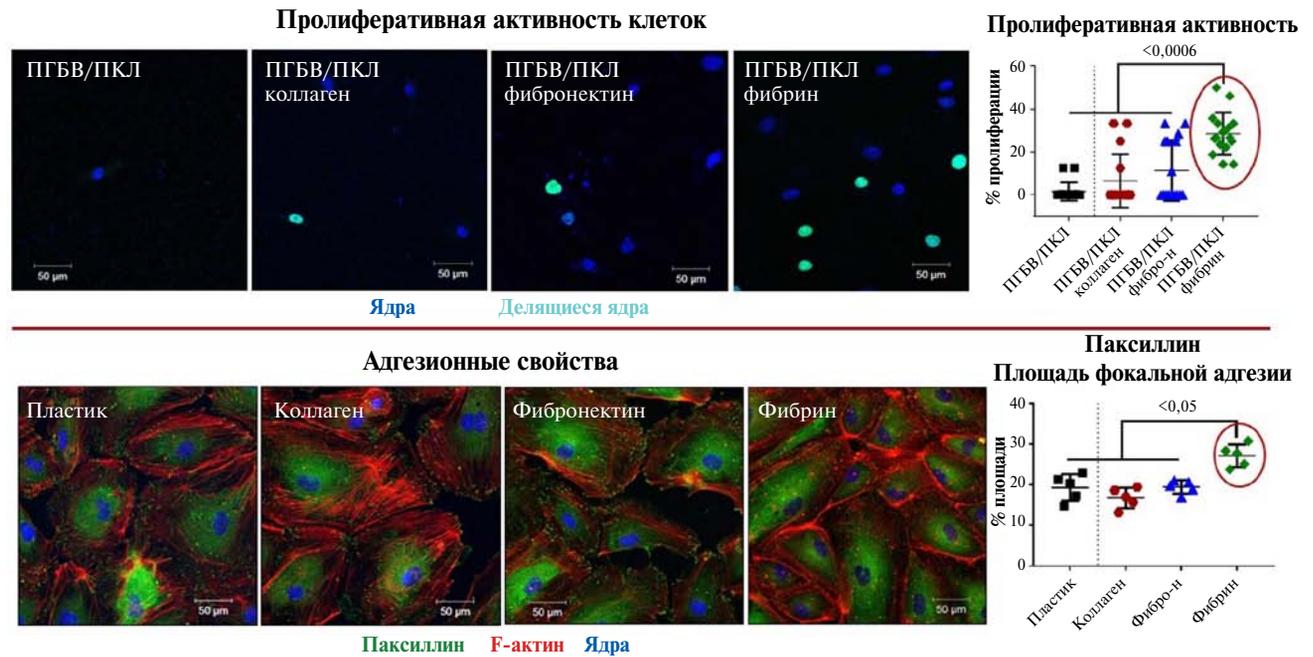


Рис. 8. Биологические свойства матриц РНВВ/РКЛ, покрытых различными белками внеклеточного матрикса

148

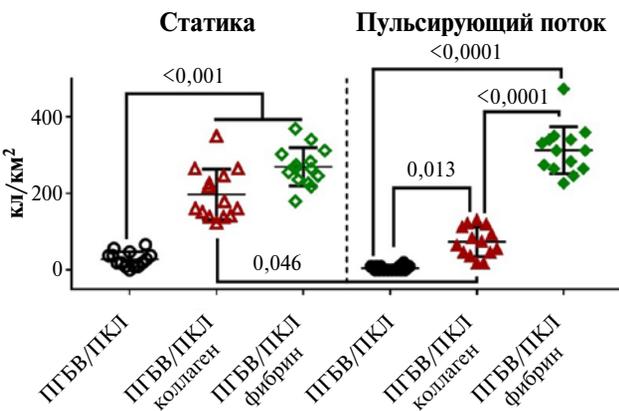


Рис. 9. Удержание клеток на поверхности биодеградируемых сосудистых протезов РНВВ/РКЛ, покрытых различными белками внеклеточного матрикса, в условиях статики и пульсирующего потока

культивировании в условиях проточного пульсирующего биореактора, что указывает на предпочтительность использования данного белка в тканевой сосудистой инженерии (рис. 9) [35].

Таким образом, современный уровень развития сосудистой тканевой инженерии, использование биологически активных компонентов и аутологичных составляющих (белков и клеточных элементов) делают реальным создание персонализированных тканеинженерных сосудистых протезов малого диаметра с проангиогенной активностью, низкой иммуногенно-

стью и возможностью полноценного ремоделирования и адаптивного роста.

В перспективе тканеинженерные сосудистые протезы малого диаметра могут быть успешно применимы в плановой и экстренной сердечно-сосудистой хирургии, нейро- и микрохирургии, военно-полевой сосудистой хирургии.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0001 «Молекулярные, клеточные и биомеханические механизмы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний в разработке новых методов лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы на основе персонализированной фармакотерапии, внедрения малоинвазивных медицинских изделий, биоматериалов и тканеинженерных имплантатов».

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Л.В. Антонова — дизайн и систематизация данных, написание исходного варианта статьи; О.Л. Барбараш — разработка дизайна статьи, экспертиза финального варианта статьи; Л.С. Барбараш — разработка дизайна статьи, утверждение финального варианта статьи. Все авторы внесли значимый вклад в подготовку статьи, прочли финальную версию текста перед публикацией и одобрили направление рукописи на публикацию.

ЛИТЕРАТУРА

- Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56–e528. doi: <https://doi.org/10.1161/CIH.0000000000000659>
- Taggart DP. Current status of arterial grafts for coronary artery bypass grafting. *Ann Cardiothorac Surg*. 2013;2(4):427–430. doi: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2225-319X.2013.07.21>
- Kitsuka T, Hama R, Ulziibayar A, et al. Clinical Application for Tissue Engineering Focused on Materials. *Biomedicine*. 2022;10(6):1439. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicine10061439>
- Moore MJ, Tan RP, Yang N, et al. Bioengineering artificial blood vessels from natural materials. *Trends Biotechnol*. 2022;40(6):693–707. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2021.11.003>

5. Fang S, Ellman DG, Andersen DC. Review: Tissue Engineering of Small-Diameter Vascular Grafts and Their *in vivo* Evaluation in Large Animals and Humans. *Cells*. 2021;10(3):713. doi: <https://doi.org/10.3390/cells10030713>
6. Naegeli KM, Kural MH, Li Y, et al. Bioengineering Human Tissues and the Future of Vascular Replacement. *Circ Res*. 2022;131(1):109–126. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.319984>
7. Stowell CET, Wang Y. Quickening: Translational design of resorbable synthetic vascular grafts. *Biomaterials*. 2018;173:71–86. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2018.05.006>
8. Zhu M, Wu Yi, Li W, et al. Biodegradable and elastomeric vascular grafts enable vascular remodeling. *Biomaterials*. 2018;183:306–318. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2018.08.063>
9. Durán-Rey D, Crisóstomo V, Sánchez-Margallo JA, et al. Systematic Review of Tissue-Engineered Vascular Grafts. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021;9:771400. doi: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.771400>
10. Matsuzaki Yu, Iwaki R, Reinhardt JW, et al. The effect of pore diameter on neo-tissue formation in electrospun biodegradable tissue-engineered arterial grafts in a large animal model. *Acta Biomater*. 2020;115:176–184. doi: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.08.011>
11. Zhao L, Lic X, Yang L, et al. Evaluation of remodeling and regeneration of electrospun PCL/fibrin vascular grafts *in vivo*. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2021;118:111441. doi: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111441>
12. Antonova LV, Sevostyanova VV, Mironov AV, et al. In situ vascular tissue remodeling using biodegradable tubular scaffolds with incorporated growth factors and chemoattractant molecules. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018;7(2):25–36. doi: <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-2-25-36>
13. Hao D, Fan Y, Xiao W, et al. Rapid endothelialization of small diameter vascular grafts by a bioactive integrin-binding ligand specifically targeting endothelial progenitor cells and endothelial cells. *Acta Biomater*. 2020;108:178–193. doi: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.03.005>
14. Maitz MF, Martins MCL, Grabow N, et al. The blood compatibility challenge. Part 4: Surface modification for hemocompatible materials: Passive and active approaches to guide blood-material interactions. *Acta Biomater*. 2019;94:33–33. doi: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.06.019>
15. Matsuzaki Yu, Miyamoto S, Miyachi H, et al. Improvement of a Novel Small-diameter Tissue-engineered Arterial Graft with Heparin Conjugation. *Ann Thorac Surg*. 2021;111(4):1234–1241. doi: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.06.112>
16. Wang C, Li Z, Zhang L, et al. Long-term results of triple-layered small diameter vascular grafts in sheep carotid arteries. *Med Eng Phys*. 2020;85:1–6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2020.09.007>
17. Matsuzaki Y, Ulzibayar A, Shoji T, et al. Heparin-Eluting Tissue-Engineered Bioabsorbable Vascular Grafts. *Applied Sciences*. 2021;11(10):4563. doi: <https://doi.org/10.3390/app11104563>
18. Maes C, Carmeliet P, Moermans K, et al. Impaired angiogenesis and endochondral bone formation in mice lacking the vascular endothelial growth factor isoforms VEGF164 and VEGF188. *Mech Dev*. 2002;111(1–2):61–73. doi: [https://doi.org/10.1016/s0925-4773\(01\)00601-3](https://doi.org/10.1016/s0925-4773(01)00601-3)
19. Takahashi H, Hattori S, Iwamoto A, et al. A novel snake venom vascular endothelial growth factor (VEGF) predominantly induces vascular permeability through preferential signaling via VEGF receptor-1. *J Biol Chem*. 2004;279(44):46304–46314. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M403687200>
20. Kano MR, Morishita Y, Iwata C, et al. VEGF-A and FGF-2 synergistically promote neoangiogenesis through enhancement of endogenous PDGF-B-PDGFRbeta signaling. *J Cell Sci*. 2005;118(Pt16):3759–3768. doi: <https://doi.org/10.1242/jcs.02483>
21. Ho TK, Shiwen X, Abraham D, et al. Stromal-Cell-Derived Factor-1 (SDF-1)/CXCL12 as Potential Target of Therapeutic Angiogenesis in Critical Leg Ischaemia. *Cardiol Res Pract*. 2012;2012:143209. doi: <https://doi.org/10.1155/2012/143209>
22. Thomas LV, Lekshmi V, Nair PD. Tissue engineered vascular grafts—preclinical aspects. *Int J Cardiol*. 2013;167(4):1091–1100. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.09.069>
23. Swartz DD, Andreadis ST. Animal models for vascular tissue-engineering. *Curr Opin Biotechnol*. 2013;24(5):916–925. doi: <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2013.05.005>
24. Ahmed M, Hamilton G, Seifalian AM. The performance of a small-calibre graft for vascular reconstructions in a senescent sheep model. *Biomaterials*. 2014;35(33):9033–9040. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.07.008>
25. Antonova LV, Mironov AV, Yuzhalin AE, et al. A Brief Report on an Implantation of Small-Caliber Biodegradable Vascular Grafts in a Carotid Artery of the Sheep. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020;13(5):101. doi: <https://doi.org/10.3390/ph1305101>
26. Fukunishi T, Ong CS, Yesantharao P, et al. Different degradation rates of nanofiber vascular grafts in small and large animal models. *J Tissue Eng Regen Med*. 2020;14(2):203–214. doi: <https://doi.org/10.1002/term.2977>
27. Антонова Л.В., Кривкина Е.О., Резвова М.А., и др. Биодegradуемый сосудистый протез с армирующим внешним каркасом // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. — 2019. — Т. 8. — № 2. — С. 87–97. [Antonova LV, Krivkina EO, Rezvova MA, et al. Biodegradable vascular graft reinforced with a biodegradable sheath. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019;8(2):87–97. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-2-87-97>
28. Патент РФ на изобретение № 2702239/07.10.2019, Бюл. № 28. Антонова Л.В., Севостьянова В.В., Резвова М.А., Кривкина Е.О., Кудрявцева Ю.А., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Технология изготовления функционально активных биодegradуемых сосудистых протезов малого диаметра с лекарственным покрытием. [Patent RUS №2702239/ 07.10.2019. Byul. №28. Antonova LV, Sevostianova VV, Rezvova MA, Krivkina EO, Kudryavtseva YuA, Barbarash OL, Barbarash LS. Technology of producing functionally active biodegradable small-diameter vascular prostheses with drug coating. (In Russ.)] Available from: <https://patents.google.com/patent/RU2702239C1/ru> (accessed: 22.02.2023).
29. Груздева О.В., Бычкова Е.Е., Пенская Т.Ю., и др. Сравнительная характеристика гемостазиологического профиля овец и пациентов с сердечно-сосудистой патологией — основа для прогнозирования тромботических рисков в ходе пре-клинических испытаний сосудистых протезов // *Современные технологии в медицине*. — 2021. — Т. 13. — № 1. — С. 52–58. [Gruzdeva OV, Bychkova EE, Penskaya TY, et al. Comparative Analysis of the Hemostasiological Profile in Sheep and Patients with Cardiovascular Pathology as the Basis for Predicting Thrombotic Risks During Preclinical Tests of Vascular Prostheses. *Sovrem Tekhnologii Med*. 2021;13(1):52–56. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.1.06>
30. Antonova LV, Krivkina EO, Sevostianova VV, et al. Tissue-engineered carotid artery interposition grafts demonstrate high primary patency and promote vascular tissue regeneration in the ovine model. *Polymers*. 2021;13(16):2637. doi: <https://doi.org/10.3390/polym13162637>
31. Matveeva V, Khanova M, Sardin E, et al. Endovascular interventions permit isolation of endothelial colony-forming cells from peripheral blood. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3453. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19113453>
32. Матвеева В.Г., Ханова М.Ю., Антонова Л.В., и др. Фибрин — перспективный материал для тканевой сосудистой инженерии // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. — 2020. — Т. 22. — № 1. — С. 196–208. [Matveeva VG, Khanova MU, Antonova LV, et al. Fibrin — a promising material for vascular tissue engineering. *Russian Journal of Trans-*

- plantology and Artificial Organs*. 2020;22(1):196–208. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-1-196-208>
33. Матвеева В.Г., Сенокосова Е.А., Ханова М.Ю., и др. Влияние способа полимеризации на свойства фибриновых матриц (пилотное исследование *in vitro*) // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. — 2022. — Т. 11. — № 4S. — С. 134–145. [Matveeva VG, Senokosova EA, Khanova MYu, et al. Influence of the polymerization method on the properties of fibrin matrices. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(4S):134-145. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2022-11-4S-134-145>
34. Matveeva VG, Senokosova EA, Sevostianova VV, et al. Advantages of Fibrin Polymerization Method without the Use of Exogenous Thrombin for Vascular Tissue Engineering Applications. *Biomedicines*. 2022;10(4):789. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10040789>
35. Ханова М.Ю., Великанова Е.А., Матвеева В.Г., и др. Формирование монослоя эндотелиальных клеток на поверхности сосудистого протеза малого диаметра в условиях потока // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. — 2021. — Т. 23. — № 3. — С. 101–114. [Khanova MYu, Velikanova EA, Matveeva VG, et al. Endothelial cell monolayer formation on a small-diameter vascular graft surface under pulsatile flow conditions. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2021;23(3):101–114. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2021-3-101-114>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Антонова Лариса Валерьевна, д.м.н. [**Larisa V. Antonova**, MD, PhD]; адрес: 650002, Кемерово, Сосновый бул., д. 6 [address: 6, Sosnoviy blvd, 650002, Kemerovo, Russia]; e-mail: antonova.la@mail.ru, SPIN-код: 8634-3286, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8874-0788>

Барбараш Ольга Леонидовна, д.м.н., профессор, академик РАН [**Olga L. Barbarash**, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: barbol@kemcardio.ru, SPIN-код: 5373-7620, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4642-3610>

Барбараш Леонид Семенович, д.м.н., профессор, академик РАН [**Leonid S. Barbarash**, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: reception@kemcardio.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6981-9661>