УДК 616.13-089:616-77:57.084.1:691.175.664
DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-110-119

ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МАТРИКСОВ ИЗ ПОЛИУРЕТАНА В ЭКСПЕРИМЕНТАХ НА МОДЕЛИ ОВЦЫ

Л.В. Антонова, Е.А. Великанова, Е.А. Сенокосова, Р.А. Мухамадияров, Е.О. Кривкина, В.А. Кошелев, А.В. Миронов, А.Р. Шабаев, Е.С. Сардин, Е.С. Прокудина, М.Ю. Ханова, Л.С. Барбараш

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

• Проведено исследование особенности ремоделирования матриксов из полиуретана при долгосрочной имплантации в сосудистое русло овец. Результаты свидетельствуют о высокой биосовместимости полиуретана и устойчивости к биорезорбции. Полученные данные значимы для разработки медицинских изделий для сердечно-сосудистой хирургии, в частности биодеградируемых сосудистых протезов.

Цель	Оценить особенности ремоделирования полиуретана в долгосрочном эксперименте на крупной животной модели.
Материалы и методы	Матриксы из 12% раствора полиуретана в хлороформе изготовлены методом электроспиннинга на установке Nanon-01A (MECC, Фукуока, Япония). Образцы матриксов в виде заплат имплантированы в сонные артерии овец (n = 3) на 6 мес. Проходимость сосудов с имплантированными матриксами оценивали через 2, 4 и 6 мес. с использованием портативной переносной системы цветной допплерографии премиум-класса M7 (Mindray, Шэньчжэнь, Китай). Структуру поверхности матриксов до и после имплантации изучали на сканирующем электронном микроскопе S-3400N (Hitachi, Токио, Япония). Гистологическое исследование эксплантированных образцов проводили с использованием микроскопа AXIO Imager A1 (Carl Zeiss, Оберкохен, Германия) с предшествующей окраской срезов матриксов гематоксилином и эозином, по Ван Гизону и ализариновым красным С. Обработку данных производили в программе Statistica 6.0.
Результаты	Спустя 2, 4 и 6 мес. после имплантации матриксов из полиуретана выявлена полная проходимость сонных артерий овец. Макроскопически матрикс через 6 мес. после имплантации приобрел полное сходство со стенкой сонной артерии благодаря полноценной консолидации и ремоделированию. На основе матрикса сформировались слои вновь образованной сосудистой ткани – неоинтима и неоадвентиция. При гистологическом исследовании выявлена целостность без воспаления и кальцификации как в структуре матрикса, так и прилегающих тканях.
Заключение	Отмечена биологическая инертность матриксов из полиуретана с признаками ремоделирования, что свидетельствует о высокой биосовместимости материала. Устойчивость к биорезорбции и способность длительно держать каркасность изделия позволяют рассматривать полиуретан в качестве материала для формирования антианевризматической защиты биодеградируемых сосудистых протезов.

Ключевые слова Полиуретан • Сосудистый протез малого диаметра • Электроспиннинг

Поступила в редакцию: *14.08.2023;* ***поступила после доработки:*** *13.09.2023;* ***принята к печати:*** *21.10.2023*

Для корреспонденции: *Елена Анатольевна Великанова, velikanova_ea@mail.ru; адрес: Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Elena A. Velikanova, velikanova_ea@mail.ru; address: 6, Sosonoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

FEATURES OF POLYURETHANE MATRIX REMODELING IN SHEEP MODEL EXPERIMENTS

L.V. Antonova, E.A. Velikanova, E.A. Senokosova, R.A. Mukhamadiyarov, E.O. Krivkina, V.A. Koshelev, A.V. Mironov, A.R. Shabaev, E.S. Sardin, E.S. Prokudina, M.Y. Khanova, L.S. Barbarash

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy blvd, Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

• The article describes the features of remodeling of polyurethane matrices during long-term implantation into the vascular bed of sheep. The results indicate high biocompatibility of polyurethane and resistance to bioresorption. The obtained data are significant for the development of medical products for cardiovascular surgery, in particular, biodegradable vascular prostheses.

Aim	To evaluate the features of polyurethane remodeling in a long-term experiment on a large animal model.
Methods	Matrices made of 12% polyurethane solution in chloroform were manufactured by electrospinning at the Nanon-01A nanofiber electrospinning system (MIC, Japan). Matrix samples in the form of patches were implanted into the carotid arteries of sheep (n = 3) for a period of 6 months. The patency of vessels with implanted matrices was assessed after 2, 4 and 6 months using a portable hand-carried color Doppler - M7 Premium Ultrasound Machine (Mindray, China). The structure of the matrix surface before and after implantation was studied using an S-3400N scanning electron microscope (Hitachi, Japan). Histological examination of the explanted samples was carried out using an AXIO Imager A1 microscope (Carl Zeiss, Oberkochen, Germany) with previous staining of matrix sections with hematoxylin-eosin, Van Gieson and alizarin red C. Data processing was performed using the Statistica 6.0 software.
Results	After 2, 4 and 6 months of implantation of polyurethane matrices into the carotid artery of sheep, complete patency of the carotid arteries was revealed. Macroscopically, after 6 months of implantation, the matrix completely resembled the carotid artery wall due to the full consolidation of the matrix with the artery wall and remodeling. Layers of newly formed vascular tissue – neointima and neoadventitia – were formed on the basis of the matrix. Histological examination revealed the structural integrity of the matrix without signs of inflammation and calcification both in the matrix structure and adjacent tissues.
Conclusion	The biological inertia of polyurethane matrices with signs of remodeling was noted, which indicates a high biocompatibility of the material. Resistance to bioresorption and the ability to keep the frame of the product for a long time allows us to consider polyurethane as a suitable material for the formation of anti-aneurysmal protection of biodegradable vascular prostheses.

Keywords Polyurethane • Small diameter vascular prosthesis • Electrospinning

Received: *14.08.2023;* ***received in revised form:*** *13.09.2023;* ***accepted:*** *21.10.2023*

Введение

Атеросклероз – основная причина нарушения проходимости сосудов вследствие образования атеросклеротических бляшек [1]. Современные способы реконструкции артерии при атеросклеротическом поражении предполагают применение различных пластических материалов для восстановления кровотока, однако выбор наилучшего материала для восстановления целостности артериальной стенки – одна из главных проблем сосудистой хирургии [2, 3].

Поиск материалов для изготовления изделий для нужд сердечно-сосудистой хирургии не прекращается в силу нерешенных вопросов, касающихся разработки эффективных сосудистых протезов малого диаметра [4–7]. Разработки сосудистых протезов малого диаметра из синтетических полимеров не увенчались успехом из-за тромбообразования и гиперплазии неоинтимы [8, 9]. А при всех многообещающих разработках и успешном тестировании на мелкой животной модели основным итогом преклинических испытаний биодеградируемых сосудистых протезов малого диаметра на модели крупных

лабораторных животных являлось аневризмообразование в силу ускоренной биорезорбции основного каркаса сосудистого протеза [2, 10, 11]. Для обеспечения антианевризматической защиты биодеградируемых сосудистых протезов необходимо формирование дополнительного внешнего слоя из стабильного материала. Полиуретан – наиболее предпочтительный класс полимера, способного выполнить данную функцию. Полиуретан обладает высокими биосовместимостью, механическими свойствами, стабильностью в биологических системах и используется в биомедицинской промышленности [12–17].

Цель исследования – оценить особенности ремоделирования полиуретана в долгосрочном эксперименте на крупной животной модели.

Материалы и методы

Изготовление матриксов из полиуретана

Изготовление матриксов из 12% раствора полиуретана Tecoflex EG-80A (Lubrizol Advanced Materials, Уиклифф, США) на хлороформе ХЧ (АО «Вектон», Санкт-Петербург, Россия) выполняли методом электроспиннинга на установке Nanon-01A (MECC, Фукуока, Япония) при следующих параметрах: напряжение 20 кВ, скорость вращения коллектора 200 об/мин, скорость подачи раствора 0,5 мл/ч, время очистки иглы 30 с.

Имплантация матриксов в сонную артерию овец

Проведена серия экспериментов на овцах эдильбаевской породы, массой 42–45 кг, все животные – несуягные самки. Животные оперированы последовательно в соответствии с требованиями приказов № 1179 МЗ СССР от 10.10.1983 г., № 267 МЗ РФ от 19.06.2003 г., «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», принципами Европейской конвенции (Страсбург, 1986) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации о гуманном обращении с животными (1996).

В сонную артерию овец имплантировали 3 матрикса из полиуретана на 2, 4 и 6 мес. (n = 3, 1 животное – 1 образец).

Анестезиологическое пособие. Премедикация: клопидогрел 150 мг перорально за сутки до операции; ксилазин («Ксиланит») 0,05–0,25 мл на 10 кг массы животного и атропин 1 мг внутримышечно. Вводный наркоз: 5–7 мг пропофола на 1 кг массы животного, затем атракурия безилат «Риделат» внутривенно 0,5–0,6 мг/кг в течение 90 с. Интубация трахеи эндотрахеальной трубкой диаметром 9,0. Поддержание наркоза: «Севоран» 2–4 об %, вводили «Риделат» непрерывной инфузией со скоростью 0,3–0,6 мг/кг/ч.

В процессе оперативного вмешательства проводили мониторинг следующих показателей: артериальное давление, частота сердечных сокращений, насыщение кислородом. Искусственная вентиляция легких: частота дыхательных движений 12–15 в минуту, положительное давление конца выдоха 7–9 мбар, дыхательный объем 6–8 мл/кг, фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси 40–60%.

Основной этап имплантации. Доступ к сонной артерии; системная гепаринизация 5000 ед. внутривенно; пережатие сонной артерии, продольная артериотомия длиной до 40 мм. В аортотомический дефект вшивали матриксы размером 40 × 4 мм узловыми швами по периметру нитью «Пролен» 6/0 (Ethicon, Бриджуотер, США). Запускали кровоток, выполняя стандартный протокол профилактики воздушной эмболии, и ушивали рану нитью «Викрил» 2/0 (Ethicon). Далее – обработка шва клеем БФ, эноксапарин натрия подкожно 4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл; экстубация.

Интраоперационное медикаментозное введение. Инфузия 0,9% хлоридом натрия 500 мл внутривенно капельно; цефуроксим («Аксетин») 1,5 г внутривенно капельно; папаверина гидрохлорид 20 мг/мл, разведение: 2 мл до 10 мл 0,9% хлорида натрия в операционном поле; гепарин натрия 5500 ед., разведение: 1 мл до 10 мл 0,9% хлорида натрия, обработка сосудистой заплаты изнутри и операционного поля.

Послеоперационное медикаментозное сопровождение. Антибиотикотерапия цефуроксимом («Аксетин») 1,5 г внутримышечно 2 раза в сутки и эноксапарином натрия подкожно 4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл 5 дней. При доказанной проходимости сосудов с биодеградируемыми заплатами: клопидогрел 75 мг перорально 1 раз в сутки и гепарин натрия 5000 ед. подкожно 2 раза в сутки в течение 1 мес.

Ультразвуковой мониторинг проходимости сонных артерий овец с имплантированными матриксами

Ультразвуковой мониторинг проходимости сонных артерий овец с имплантированными матриксами выполняли с использованием портативной переносной системы цветной допплерографии премиум-класса M7 (Mindray, Шэньчжэнь, Китай). Проходимость оценивали через 1 и 5 сут. после имплантации, далее 1 раз в 2 мес. вплоть до предполагаемого срока вывода животного из эксперимента.

Сканирующая электронная микроскопия поверхности образцов до имплантации в сосудистое русло

Образцы полимерных матриксов из полиуретана размером 0,5 × 0,5 см подвергали золото-палладиевому напылению с получением покрытия толщиной 15 нм при использовании системы для напыления EM ACE200 (Leica Microsystems, Вецлар, Австрия) и изучали на сканирующем электронном микроскопе S-3400N (Hitachi, Токио, Япония) в условиях высокого вакуума при ускоряющем напряжении 10 кВ.

Сканирующая электронная микроскопия в обратнорассеянных электронах образцов, эксплантированных из сонной артерии овцы

Образцы эксплантированных матриксов из полиуретана с прилежащими участками сонной артерии фиксировали в забуференном (pH 7,4) 10% водном растворе формалина (ООО «БиоВитрум», Санкт-Петербург, Россия). После суточной фиксации в формалине (2 смены раствора формалина по 12 ч) биоматериал постфиксировали 1% тетраоксидом осмия в 0,1 М фосфатном буфере 12 ч, затем в 1% забуференном растворе тетраоксидом осмия 12 ч. Обезвоживали образцы в серии спиртов возрастающей концентрации (50, 60, 70, 80 и 95%), окрашивали 2% спиртовым раствором уранилацетата (Electron Microscopy Sciences, Хатфилд, США) 12 ч, дополнительно обезвоживали и обезжиривали в 99,7% изопропаноле (ООО «БиоВитрум») 2 ч и двух сменах ацетона (ООО «АО Реахим», Москва, Россия) по 30 мин. Пропитывали образцы смесью ацетона с эпоксидной смолой Epon (Electron Microscopy Sciences) в соотношении 1:1 12 ч и переносили в эпоксидную смолу на 12 ч, далее выполняли полимеризацию в свежей порции смолы с образцами в емкостях FixiForm (Electron Microscopy Sciences) при 60 °C. Подвергали эпоксидные блоки с образцами шлифовке и полировке на установке TegraPol-11 (Struers, Детройт, США). Проводили контрастирование образцов цитратом свинца по Рейнольдсу 7 мин путем нанесения на поверхность шлифованного образца с последующей отмывкой бидистиллированной водой. Полированную поверхность блоков напыляли слоем углерода толщиной 10–15 нм с помощью вакуумного напылительного поста EM ACE200 (Leica Microsystems). Визуализацию структуры поверхности образцов выполняли в процессе сканирующей электронной микроскопии в обратнорассеянных электронах на электронном микроскопе Hitachi-S-3400N (Hitachi) в режиме BSECOMP при ускоряющем напряжении 10 кВ.

Гистологическое исследование эксплантированных полимерных образцов

Эксплантированные образцы матриксов из полиуретана фиксировали в 10% забуференном формалине B06-001/M (ООО «БиоВитрум») 24 ч, промывали проточной водопроводной водой для удаления фиксирующего раствора и обезвоживания в IsoPrep 06-002/M (ООО «БиоВитрум»), оставляли в последней порции на ночь. Пропитывали образцы 3 порциями парафина по 60 мин при 56 °C. Заливали образцы гистомиксом (ООО «БиоВитрум»). Изготавливали срезы толщиной 8 мкм с помощью микротома HM 325 (Thermo Fisher Scientific, Уолтем, США), помещали в термостат и сушили в течение ночи при 37 °C. После полного высыхания депарафинизировали образцы в 3 порциях о-ксилола 103118 (АО «ЛенРеактив», Санкт-Петербург, Россия) 1–2 мин и дегидратировали в 3 порциях 96% спирта 1–2 мин. Окрашивали депарафинированные срезы гематоксилином и эозином. Окрашивали срезы гематоксилином Гарриса 05-004 (ООО «БиоВитрум») 15–20 мин с дальнейшей промывкой в воде до 10 мин. На срезы наносили несколько капель эозина 05-011/L (ООО «БиоВитрум») на 30 с и промывали в воде. Помещали срезы в 96% спирт. Просветление срезов проводили в о-ксилоле несколько минут с его дальнейшим удалением. Заключали срезы в монтирующую среду «Витрогель» 12-005 (ООО «БиоВитрум») и исследовали методом световой микроскопии с использованием микроскопа AXIO Imager A1 (Carl Zeiss, Оберкохен, Германия) при увеличении объективов × 10, × 20.

Конфокальная микроскопия с применением иммунофлуоресцентного окрашивания

Из замороженных эксплантированных образцов изготавливали срезы толщиной 8 мкм с использованием криотома Microm HM 525 (Thermo Fisher Scientific). Фиксировали срезы в 4% растворе параформальдегида 10 мин.

Перед окраской на внутриклеточные маркеры проводили пермеабилизацию срезов раствором Triton-X100 (Sigma-Aldrich, Берлингтон, США) 15 мин. Окрашивание изготовленных срезов осуществляли с использованием специфических первичных антител: кроличьи антитела к CD31 (Abcam, Кембридж, Великобритания) и мышиные антитела к α-актину гладкомышечных клеток (Abcam); кроличьи антитела к фактору фон Виллебранда (Abcam); кроличьи антитела к коллагену IV типа (Abcam) и мышиные антитела к коллагену I типа (Abcam); кроличьи антитела к коллагену III типа (Novus Biologicals, Миннеаполис, США). Инкубировали срезы с первичными антителами в течение ночи при 4 °C, затем со вторичными антителами осла к IgG кролика, конъюгированными с Alexa Fluor 488-conjugated (Thermo Fisher Scientific), и антителами осла к IgG мыши, конъюгированными с Alexa Fluor 555-conjugated (Thermo Fisher Scientific), в течение 1 ч при комнатной температуре. На всех этапах окрашивания для промежуточной отмывки срезов использовали фосфатно-солевой буфер с добавлением 0,1% Tween (Sigma-Aldrich). Для удаления автофлуоресценции обрабатывали срезы Autofluorescence Eliminator Reagent (Millipore, Берлингтон, США) по методике производителя. Контрастировали ядра при помощи окраски DAPI 10 мкг/мл (Sigma-Aldrich) 30 мин. Анализировали препараты с помощью конфокального лазерного сканирующего микроскопа LSM 700 (Carl Zeiss).

Статистический анализ

Обработку данных производили в программе Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., США). Характер распределения в выборках оценивали при помощи крите-

рия Колмогорова – Смирнова. Данные представлены в виде медианы (Me), 25–75% процентилей. Статистическую значимость различий между двумя независимыми группами оценивали с помощью U-критерия Манна – Уитни, достоверными считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Результаты имплантации матриксов из 12% раствора полиуретана в сонную артерию овец

Результаты ультразвукового исследования продемонстрировали полную проходимость сонных артерий с имплантированными матриксами из полиуретана. Аневризматических и стенотических изменений, гематом не обнаружено (рис. 1, *A, B*).

Скорость кровотока в первые сутки составила 65 см/с, к концу срока имплантации – 75 см/с, (рис. 1, *C, D*). В момент доступа к сонной артерии овцы состояние заплаты из полиуретана при визуальном осмотре соответствовало результатам ультразвукового исследования. Матрикс из полиуретана, функционировавший 6 мес., не имел значимых структурных изменений и аневризматических расширений, был окутан в меру васкуляризированной соединительнотканной капсулой без признаков воспаления (рис. 1, *E*). При разрезе сонной артерии на сегменты: дистальный конец, центр, проксимальный конец – установлено, что матрикс из полиуретана способен поддерживать круглый просвет в комплексе с артерией. Визуально стенка матрикса не имела гиперплазии неоинтимы и соответствовала по толщине стенке артерии (рис. 1, *F*). Эксплантат был мягким и упругим.

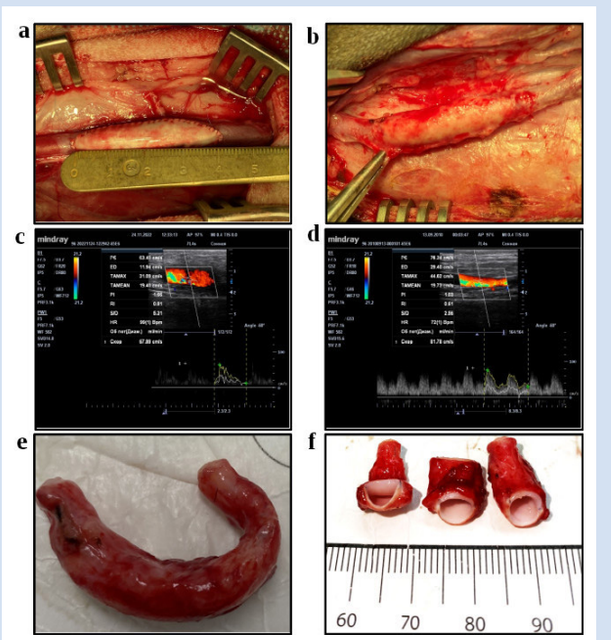

Рисунок 1. Матрикс из полиуретана: *A* – сразу после имплантации в сонную артерию овцы; *B* – через 6 мес. после имплантации в сонную артерии овцы; *C* – ультразвуковое исследование сонной артерии через 1 сут. после имплантации; *D* – ультразвуковое исследование сонной артерии через 6 мес. после имплантации; *E* – эксплантированная сонная артерия овцы спустя 6 мес. после имплантации; *F* – поперечный срез выделенной сонной артерии овцы с матриксом из полиуретана

Figure 1. PU matrix: *A* – PU matrix immediately after implantation into the sheep carotid artery; *B* – PU matrix after 6 months of implantation into the sheep carotid artery; *C* – Ultrasound of the carotid artery with implanted PU matrix 1 day after implantation; *D* – Ultrasound of the carotid artery with implanted PU-matrix after 6 months of implantation; *E* – The explanted sheep carotid artery with implanted PU-matrix 6 months after implantation; *F* – cross section of isolated sheep carotid artery with PU-matrix

Спустя 2 мес. после имплантации материал матрикса сохранял плотную структуру (рис. 2, *A–D*). Толщина стенки матрикса из полиуретана составила 229,595 (227,075; 235,408) мкм. Клеточность матрикса из полиуретана была низкой как в центре заплаты, так и в зоне стыка со стенкой артерии. Полиуретановая матрица не содержала новообразованного коллагена и не подвергалась ранней кальцификации (рис. 2, *E–G*).

Отличительной особенностью морфологического строения матрикса из полиуретана спустя 4 мес. после имплантации в сонную артерию овцы являлось полноценное ремоделирование с формированием неоинтимы и адвентициального слоя (рис. 3, *A–C*). Толщина стенки матрикса – 404,655 (376,103; 414,42) мкм, толщина неоинтимы в самой широкой части – 137,96 (128,143; 148,76) мкм, толщина адвентициального слоя – 85,5 (64,735; 97,373) мкм. Со стороны просвета сосуда неоинтимальная выстилка покрыта монослоем зрелых эндотелиальных клеток, синтезировавших фактор фон Вилле-

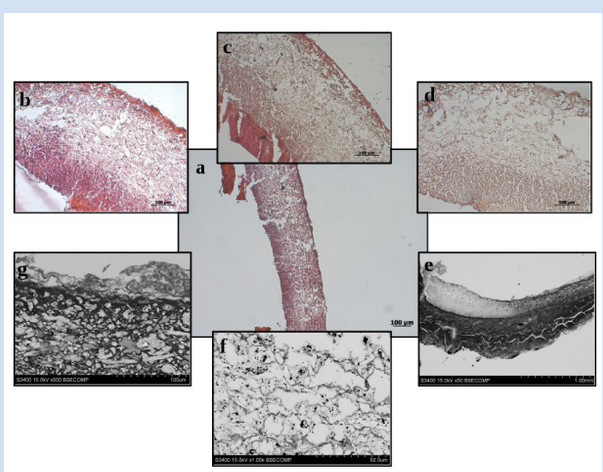

Рисунок 2. Морфологическое исследование матрикса из полиуретана спустя 2 мес. после имплантации в сонную артерию овцы: *A, B* – окраска гематоксилином и эозином, увеличение × 50 и × 100 соответственно; *C, D* – окраска по Ван Гизону, увеличение × 50 и × 100; *E–G* – сканирующая электронная микроскопия: *E* – общий вид матрикса, увеличение × 50; *F* – толща стенки матрикса, увеличение × 1000; *G* – матрикс со стороны адвентиции, увеличение × 500

Figure 2. Results of morphological examination of the PU matrix after 2 months of implantation into the sheep carotid artery: *A, B* – hematoxylin and eosin at × 50 and × 100 magnification, respectively; *C, D* – Van Gieson at × 50 and × 100 magnification, respectively; *E–G* – SEM: *E* – general view of the matrix, × 50; F – the matrix wall, × 1000; *G* – matrix from the adventitia side, × 500

бранда. Толща неоинтимы представлена клетками вытянутой формы, содержащими α-актин (рис. 3, *C, F, G*). Вся толща стенки матрикса содержала коллагены III и IV типов, что косвенно может свидетельствовать о миграции в стенку матрикса коллагенпродуцирующих клеток (рис. 3, *H, I*). Тем не менее матрикс из полиуретана слабо подвергался миграции клеточных элементов: единичные макрофаги и фибробластоподобные клетки проникали в поверхностные слои матрикса, тогда как основной пул макрофагов оставался на границе с неоинтимой (рис. 3, *D*). Выявлен полноценный, вновь сформированный адвентициальный слой, содержащий единичные гигантские многоядерные клетки инородного тела, фибробластоподобные клетки, коллагены и новообразованные сосуды (рис. 3, *E*).

Спустя 6 мес. выявлена полная проходимость сонной артерии овцы с имплантированным матриксом из полиуретана. Макроскопически матрикс имел полное сходство со стенкой сонной артерии благодаря полноценной консолидации и ремоделированию

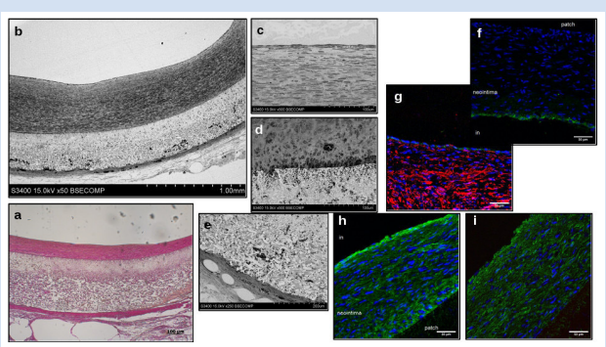

Рисунок 3. Морфологическое исследование матрикса из полиуретана спустя 4 мес. после имплантации в сонную артерию овцы: *A* – окраска гематоксилином и эозином, увеличение × 100; *B–E* – сканирующая электронная микроскопия: *B* – общий вид ремоделированного матрикса, увеличение × 50; *C* – неоинтима, выстланная эндотелиоподобными клетками, увеличение × 500; *D* – стык неоинтимы с внутренней поверхностью матрикса, увеличение × 500; *E* – зона адвентициальной оболочки с новообразованными сосудами, увеличение × 250; *F–I* – иммунофлуоресцентное исследование, увеличение × 200, масштабная линейка 50 мкм: *F* – панель vWF/DAPI, фактор фон Виллебранда (зеленое свечение); *G* – панель CD31/α-actin/DAPI: зрелые эндотелиальные клетки (зеленое свечение), гладкомышечные и прочие клетки, содержащие α-actin (красное свечение); *H* – панель Coll III/DAPI, коллаген III типа (зеленое свечение); *I* – панель Coll I/Coll IV/DAPI, коллаген I типа (красное свечение), коллаген IV типа (зеленое свечение). Ядра всех клеток окрашены ядерным красителем DAPI (синее свечение)

Figure 3. Results of morphological examination of the PU matrix after 4 months of implantation into the sheep carotid artery: *A* – hematoxylin and eosin, × 100; *B–E* – SEM: *B* – general view of the remodeled matrix, × 50; *C* – neointima lined with endothelial cells, × 500; *D* – neointima junction with the inner surface of the matrix, × 500; *E* – zone of the adventitial shell with newly formed vessels, × 250; *F–I* – immunofluorescence study, × 200, scale bar 50 μm: *F* – panel vWF/DAPI, von Willebrand factor (green); *G* – panel CD31/α-actin/DAPI: mature endothelial cells (green), smooth muscle and other cells containing α-actin (red); *H* – panel Coll III/DAPI, type III collagen (green); *I* – panel Coll I/Coll IV/DAPI, collagen I type (red), type IV collagen (green). The nuclei of all cells are stained with nuclear dye DAPI (blue)

(рис. 4, *A–C*). При гистологическом исследовании выявлена целостность без воспаления и кальцификации как в структуре матрикса, так и прилегающих тканях, что свидетельствует о высокой биосовместимости и низкой скорости резорбции полиуретана (рис. 4, D–F). Толщина стенки матрикса – 343,3 (331,3; 361,2) мкм, толщина неоинтимы в самой широкой части – 191,4 (164,3; 289,2) мкм, толщина неоадвентиции – 192,2 (164,0; 289,2) мкм.

Таким образом, в кровотоке имплантированный матрикс из полиуретана претерпевал изменения за счет ремоделирования, что выразилось в формировании неоинтимы и адвентиции, а также постепенного увеличения их толщин в физиологическом диапазоне в течение 6 мес., что в совокупности спустя 6 мес. после имплантации не привело к статистически значимому отличию общей толщины ремоделированного матрикса из полиуретана 731,2 (711,5; 751,3) мкм от толщины стенки сонной артерии овцы 766,8 (740,4; 791,2) мкм, в которую имплантировали матрикс.

При детальном изучении эксплантированного матрикса из полиуретана методом сканирующей электронной микроскопии не выявлено гиперплазии неоинтимы, воспаления и кальцификации (рис. 5, *A–D*). Неоинтима со стороны просвета сосуда выстлана непрерывным слоем зрелых эндотелиальных клеток (рис. 5, *A*). Вновь обращало внимание малое количество клеточных элементов в толще стенки матрикса из полиуретана (рис. 5, *A, B*). На

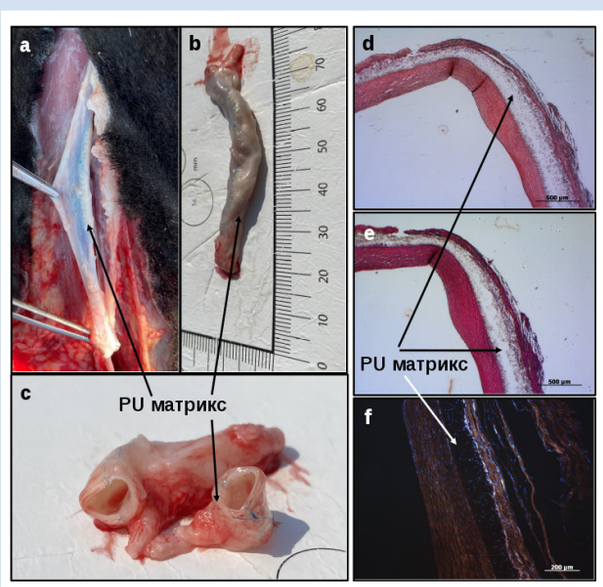

Рисунок 4. Матрикс из полиуретана спустя 6 мес. после имплантации в сонную артерию овцы: *A* – перед эксплантацией; *B* – эксплантированный матрикс; *C* – просвет сонной артерии с имплантированным матриксом; *D* – окраска гематоксилином и эозином, увеличение × 50; *E* – окраска по Ван Гизону, увеличение × 50; *F* – окраска ализариновым красным С, флуоресцентная микроскопия, увеличение × 50

Figure 4. PU matrix after 6 months of implantation into the sheep carotid artery: *A* – matrix before explantation; *B* – explanted matrix; *C* – carotid artery lumen with implanted matrix; *D* – hematoxylin-eosin staining, × 50; *E* – Van Gieson staining, × 50; *F* – alizarin red C staining, fluorescence microscopy, × 50

стыке неоинтимы и стенки матрикса присутствовало некоторое количество макрофагов, пытающихся мигрировать в матрикс сквозь открытые поры (рис. 5, *B*). В целом макрофаги с темной, реже – светлой цитоплазмой и гигантские многоядерные клетки присутствовали только в поверхностных слоях матрикса из полиуретана.

С внешней стороны матрикса сформировался тканевый аналог адвентиции, что подтверждало наличие одних и тех же групп клеток, образующих одни и те же гистологические элементы адвентиции, включая vasa vasorum. При изучении поверхности матрикса из полиуретана, обращенной к адвентиции, выявлены начальные признаки частичной резорбции поверхности: матрикс окружал вал из гигантских многоядерных клеток инородного тела, в цитоплазме части которых встречались отщепленные волокна полиуретана (рис. 5, *C, D*).

Согласно иммунофлуоресцентному исследованию, неоинтима состояла из гладкомышечноподобных клеток, активно синтезировавших α-актин, и со стороны просвета сосуда на всем протяжении была выстлана монослоем зрелых эндотелиальных клеток, синтезировавших фактор фон Виллебранда (рис. 5, *E, F*). Толща матрикса, неоинтима и адвентиция содержали коллагены III и IV типов. При этом свечение окрашенных коллагенов III и IV типа усиливалось в области эндотелиального слоя (рис. 5, *G, H*). Клеточность матрикса была крайне низкой. С внешней стороны матрикса формировался слой ткани, аналогичный по строению адвентиции.

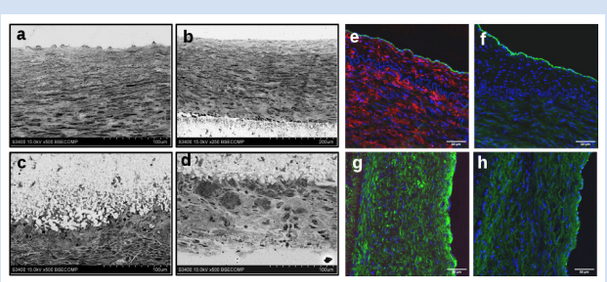

Рисунок 5. Морфологическое исследование матрикса из полиуретана через 6 мес. после имплантации в сонную артерию овцы: *A–D* – сканирующая электронная микроскопия: *A* – эндотелий на поверхности неоинтимы, увеличение × 500; *B* – граница неоинтимы с матриксом, увеличение × 250; *C* – частичная резорбция края матрикса на стыке с адвентицией, увеличение × 500; *D* – гигантские многоядерные клетки инородного тела с волокнами матрикса из полиуретана в цитоплазме, увеличение × 500; *E–H* – иммунофлуоресцентное исследование, увеличение × 200, масштабная линейка 50 мкм: *E* – эндотелий на внутренней поверхности (CD31, зеленое свечение), клетки, содержащие α-актин (красное свечение); *F* – фактор фон Виллебранда (зеленое свечение), *G* – коллаген IV типа (зеленое свечение), коллаген I типа (красное свечение), *H* – коллаген III типа (зеленое свечение), ядра клеток окрашены DAPI (синее свечение)

Figure 5. Results of morphological examination of the PU matrix after 6 months of implantation into the sheep carotid artery: *A–D* – SEM: *A* – endothelium on the surface of the neointima, × 500; *B* – neointima border with the matrix, × 250; *C* – partial resorption of the matrix edge at the junction with adventitia, × 500; *D* – multinucleated foreign body giant cells with PU-matrix fibers in the cytoplasm, × 500; *E–H* – immunofluorescence study, × 200, scale bar 50 μm: *E* – endothelium on the inner surface (CD31, green), cells containing a-actin (red); *F* – von Willebrand factor (green), *G* – type IV collagen (green), type I collagen (red), *H* – type III collagen (green); cell nuclei are stained with DAPI (blue)

Обсуждение

Количество операций с использованием сосудистых трансплантатов растет, но их применение ограничено осложнениями, приводящими к значительному снижению эффективности данных процедур в долгосрочной перспективе [1]. Текущие результаты разработки идеального синтетического сосудистого протеза малого диаметра для клинического применения с использованием тканевой инженерии или 3D-печати далеки от удовлетворительных [5], поэтому поиск новых материалов с удовлетворительными свойствами, не прекращается.

Полиуретан в последние пять лет стал частым объектом исследования ученых с точки зрения создания на его основе изделий сердечно-сосудистого профиля [15–17]. Полиуретан обладает высокой биосовместимостью и прекрасными механическими свойствами, отличается повышенной стабильностью в биологических системах и используется в биомедицинской промышленности [12–14].

В соответствии с полученными нами результатами можно утверждать, что введение полиуретана в состав трубчатого полимерного каркаса сосудистого протеза малого диаметра будет не только способствовать приведению физико-механических свойств протезов к аналогичным свойствам нативных артериальных сосудов малого диаметра, но и обеспечит устойчивость стенок протеза к аневризматическому расширению за счет крайне низкой скорости гидролитической деградации полиуретана. При этом на модели овцы доказана биологическая инертность полиуретана, что свидетельствует о его высокой биосовместимости.

Совокупность полученных в ходе проведенного эксперимента результатов подтверждает полноценное ремоделирование матриксов из полиуретана с сохранением возможности формирования новообразованной сосудистой ткани в зоне их локации в сосудистом русле.

Заключение

Через 6 мес. после имплантации в сонную артерию овцы на основе матрикса из полиуретана сформировались слои вновь образованной сосудистой ткани (неоинтима и неоадвентиция), которые в совокупности с матриксом адекватно выполнили роль утраченного участка сонной артерии. Толщина неоинтимы не оказывала существенного влияния на скорость кровотока, что позволило сохранить адекватное кровоснабжение.

Биологическая инертность свидетельствует о высокой биосовместимости материала. Устойчи-

вость к биорезорбции и способность длительно держать каркасность изделия позволяют рассматривать полиуретан в качестве материала для формирования антианевризматической защиты биодеградируемых сосудистых протезов.

Конфликт интересов

Л.В. Антонова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Великанова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Сенокосова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.А. Мухамадияров заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.О. Кривкина заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.А. Кошелев заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Миронов заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Р. Шабаев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.С. Сардин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.С. Прокудина заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.Ю. Ханова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.С. Барбараш является главным редактором журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Результаты получены при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках соглашения о предоставлении из федерального бюджета грантов в форме субсидий от 30 сентября 2022 г. № 075-15-2022-1202, комплексной научно-технической программы полного инновационного цикла «Разработка и внедрение комплекса технологий в областях разведки и добычи твердых полезных ископаемых, обеспечения промышленной безопасности, биоремедиации, создания новых продуктов глубокой переработки из угольного сырья при последовательном снижении экологической нагрузки на окружающую среду и рисков для жизни населения» (утвержденной распоряжением Правительства Российской Федерации от 11 мая 2022 г. № 1144-р).

Информация об авторах

Антонова Лариса Валерьевна, доктор медицинских наук заведующая лабораторией клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8874-0788

Великанова Елена Анатольевна, кандидат биологических наук научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1079-1956

Сенокосова Евгения Андреевна, кандидат биологических наук научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9430-937X

Мухамадияров Ринат Авхадиевич, кандидат биологических наук старший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5558-3229

Кривкина Евгения Олеговна, младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2500-2147

Кошелев Владислав Александрович, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 000-0001-6840-1116

Author Information Form

Antonova Larisa V., PhD, Head of the Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8874-0788

Velikanova Elena A., PhD, Researcher at the Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1079-1956

Senokosova Evgeniya A., PhD, Researcher at the Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9430-937X

Mukhamadiyarov Rinat A., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Molecular, Translational and Digital Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5558-3229

Krivkina Evgeniya O., Junior Researcher at the Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2500-2147

Koshelev Vladislav A., Junior Researcher at the Laboratory of Molecular, Translational and Digital Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 000-0001-6840-1116

Миронов Андрей Владимирович, кандидат медицинских наук младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8846-5077

Шабаев Амин Рашитович, младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9734-8462

Сардин Егор Сергеевич, младший научный сотрудник лаборатория анестезиологии-реаниматологии и патофизиологии критических состояний отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4572-6385

Прокудина Екатерина Сергеевна, кандидат медицинских наук научный сотрудник лаборатории тканевой инженерии и внутрисосудистой визуализации федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1991-6516

Ханова Марьям Юрисовна, младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8826-9244

Барбараш Леонид Семенович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор главный научный сотрудник федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6981-9661

Mironov Andrey V., PhD, Junior Researcher at the Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8846-5077

Shabaev Amin R., Junior Researcher at the Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9734-8462

Sardin Egor S., Junior Researcher at Laboratory of Anaesthesia and Intensive Care and Pathophysiology of Critical Illness, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4572-6385

Prokudina Ekaterina S., PhD, Researcher at the Laboratory of Tissue Engineering and Intravascular Imaging, Federal State Budgetary Institution “Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1991-6516

Khanova Maryam Yu., Junior Researcher at the Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8826-9244

Barbarash Leonid S., Academician of the Russian Academy of Sciences, PhD, Professor, Chief Researcher at the Federal State Budgetary Institution “Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6981-9661

Вклад авторов в статью

АЛВ – вклад в дизайн исследования, анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ВЕА – получение и анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

СЕА – получение и анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

МРА – получение и анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КЕО – получение и анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КВА – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

МАВ – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

ALV – contribution to the design of the study, data analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

VEA – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

SEA – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

MRA – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KEO – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KVA – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

MAV – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ШАР – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ShAR – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СЕС – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

SES – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ПЕС – получение, анализ и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

PES – data collection, analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ХМЮ – получение, анализ и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

KhMYu – data collection, analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

БЛС – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

BLS – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Radke D., Jia W., Sharma D., Fena K., Wang G., Goldman J., Zhao F. Tissue Engineering at the Blood-Contacting Surface: A Review of Challenges and Strategies in Vascular Graft Development. Adv Healthc Mater. 2018; 7(15): e1701461. doi: 10.1002/adhm.201701461.

2. Bergmeister H., Strobl M., Grasl C., Liska R., Schima H. Tissue engineering of vascular grafts. Eur. Surg. 2013; 45: 187-193. doi: 10.1007/s10353-013-0224-x.

3. van der Slegt J., Steunenberg S.L., Donker J.M. W., Veen E.J., Ho G.H., de Groot H.G., van der Laan L. The current position of precuffed expanded polytetrafluoroethylene bypass grafts in peripheral vascular surgery. J. Vasc. Surg. 2014; 60 (1): 120–128. doi:10.1016/j.jvs.2014.01.062.

4. Antonova L.V., Sevostyanova V.V., Mironov A.V., Krivkina E.O., Velikanova E.A., Matveeva V.G., Glushkova T.V., Elgudin Ya.L., Barbarash L.S. 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:10.17802/2306-1278-2018-7-2-25-36.

5. Tan W., Boodagh P., Selvakumar P.P., Keyser S. Strategies to counteract adverse remodeling of vascular graft: A 3D view of current graft innovations. Front. Bioeng. Biotechnol. 2023; 10: 1097334. doi: 10.3389/fbioe.2022.1097334.

6. Xie X., Wu Q., Liu Y., Chen C., Chen Z., Xie C., Song M., Jiang Z., Qi X., Liu S., Tang Z., Wu Z. Vascular endothelial growth factor attenuates neointimal hyperplasia of decellularized smalldiameter vascular grafts by modulating the local inflammatory response. Front. Bioeng. Biotechnol. 2022; 10: 1066266. doi: 10.3389/fbioe.2022.1066266.

7. Zhang Q., Bosch-Rué È., Pérez R. A., Truskey G. A. Biofabrication of tissue engineering vascular systems. Apl. Bioeng. 2021; 5 (2): 021507. doi:10.1063/5.0039628.

8. Stegmayr B., Willems C., Groth T., Martins A., Neves N. M., Mottaghy K., Remuzzi A., Walpoth B. Arteriovenous access in hemodialysis: A multidisciplinary perspective for future solutions. Int. J. Artif. Organs. 2021; 44 (1): 3–16. doi:10.1177/0391398820922231.

9. Sassi S., Watanabe T., Shinoka T. Scaffold and Cell-Based Tissue Engineering Approaches as Alternative Therapy for Blood Vessel Disease. Preprints.org. 2023; 2023050712. doi:10.20944/preprints202305.0712.v1.

10. Walpoth B.H., Bergmeister H., Bowlin G.L., Kong D., Rotmans J.I., Zilla P., editors.Tissue-engineered Vascular Grafts. Cham: Springer International Publishing; 2020. 588 p. doi:10.1007/978-3-030-05336-9.

11. Eilenberg M., Enayati M., Ehebruster D., Grasl C., Walter I., Messner B., Baudis S., Potzmann P., Kaun C., Podesser B.K., Wojta J., Bergmeister H. Long Term Evaluation of Nanofibrous, Bioabsorbable Polycarbonate Urethane Grafts for Small Diameter Vessel Replacement in Rodents. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2020; 59: 643-652.

12. Grasl C., Bergmeister H., Stoiber M., Schima H., Weigel G. Electrospun polyurethane vascular grafts: In vitro mechanical behavior and endothelial adhesion molecule expression. Journal of Biomedical Materials Research Part A. 2009; 93: 716-723. doi:10.1002/jbm.a.32584.

13. Kucinska-Lipka J., Gubanska I., Janik H., Sienkiewicz M. Fabrication of polyurethane and polyurethane based composite fibres by the electrospinning technique for soft tissue engineering of cardiovascular system. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. 2015;46:166-76. doi: 10.1016/j.msec.2014.10.027.

14. Grasl C., Stoiber M., Rohrich M., Moscato F., Bergmeister H. Heinrich Schima. Electrospinning of small diameter vascular grafts with preferential fiber directions and comparison of their mechanical behavior with native rat aortas. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. 2021;124:112085. doi: 10.1016/j.msec.2021.112085.

15. Ghanbari E., Solouk A., Aghdam R.M., Nazarpak M.H., Tafti S.H.A. A novel substrate based on electrospun polyurethane nanofibers and electrosprayed polyvinyl alcohol microparticles for recombinant human erythropoietin delivery. J Biomed Mater Res. 2022; 110: 181–195. doi:10.1002/jbm.a.37275.

16. Zhen L., Creason S.A., Simonovsky F.I., Snyder J.M., Lindhartsen S.L., Mecwan M. M., Johnson B.W., Himmelfarb J., Ratner B.D. Precision-porous polyurethane elastomers engineered for application in prohealing vascular grafts: Synthesis, fabrication and detailed biocompatibility assessment. Biomaterials. 2021; 279: 121174. doi:10.1016/j.biomaterials.2021.121174.

17. Fathi-Karkan S., Banimohamad-Shotorbani B., Saghati S., Rahbarghazi R., Davaran S. A critical review of fibrous polyurethane-based vascular tissue engineering scaffolds. J. Biol. Eng. 2022; 16 (1): 6. doi:10.1186/s13036-022-00286-9.

Для цитирования: *Антонова Л.В., Великанова Е.А., Сенокосова Е.А., Мухамадияров Р.А., Кривкина Е.О., Кошелев В.А., Миронов А.В., Шабаев А.Р., Сардин Е.С., Прокудина Е.С., Ханова М.Ю., Барбараш Л.С. Особенности ремоделирования матриксов из полиуретана в экспериментах на модели овцы. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(4S): 110-119. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-110-119*

To cite: *Antonova L.V., Velikanova E.A., Senokosova E.A., Mukhamadiyarov R.A., Krivkina E.O., Koshelev V.A., Mironov A.V., Shabaev A.R., Sardin E.S., Prokudina E.S., Khanova M.Y., Barbarash L.S. Features of polyurethane matrix remodeling in sheep model experiments. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(4S): 110-119. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-110-119*