



УДК 616-77:615.47.014.47:612.084

DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-3-27-39

МОРФОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ СОСУДИСТЫХ ПРОТЕЗОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИХ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СОСТАВЛЯЮЩЕЙ

М.Ю. Ханова, Е.О. Кривкина, Е.А. Сенокосова, А.В. Сеницкая, В.Г. Матвеева,
А.В. Миронов, Л.В. Антонова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

• При разработке сосудистых протезов часто встречаемыми осложнениями являются гиперплазия неоинтимы и аневризмообразование. Для эффективной сборки новообразованной ткани на основе биodeградируемых протезов и направленного ремоделирования актуальным представляется создание дополнительных стимулов. Проведена сравнительная оценка ремоделирования на основе биodeградируемых сосудистых протезов в зависимости от наличия проангиогенных факторов и влияния антибактериального агента на модели сонной артерии овцы.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель

Сравнительное описание ремоделирования двух типов протезов в зависимости от наличия или отсутствия проангиогенных факторов и влияния антибактериального агента.

Материалы и методы

Изготовлены два типа биodeградируемых сосудистых протезов из поли(3-гидроксизбутирата-ко-3-гидроксипалерата) (PHBV) и поли(ε-капролактона) (PCL) методом электроспиннинга. На внутренней поверхности первого типа сосудистых протезов PHBV/PCL/По/А формировали лекарственное покрытие из катионного амфифила и илопроста, а также создавали армирующую спираль методом послойного наплавления. При изготовлении второго типа сосудистых протезов PHBV/PCL/GFmix/Нер/По на этапе электроспиннинга вводили композицию ростовых факторов (GFmix): фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), основной фактор роста фибробластов (bFGF) и хемоаттрактантную молекулу (SDF-1α). Дополнительно для придания тромборезистентных свойств модифицировали илопрост и гепарин посредством комплексообразования через поливинилпирролидон. Полученные протезы имплантировали в сонную артерию овцы (n = 12). Эксплантированные сосудистые протезы исследованы с помощью гистологического и иммунофлуоресцентного окрашивания, а также исследован генетический профиль ремоделирования сосудистой стенки методом количественной полимеразной цепной реакции.

Результаты

По результатам гистологического и иммунофлуоресцентного исследований на основе протезов PHBV/PCL/GFmix/Нер/По сформирована трехслойная сосудистая неоткань без отложений кальцификатов. Генетическое исследование показало, что через 6 мес. после имплантации ремоделирование в сравнении с сонной артерией овцы протекало в воспалительной среде (IL1A, IL4, IL8), а также характеризовалось воспалительной активацией эндотелия (KLF4). Сосудистая стенка, сформированная на основе протезов PHBV/PCL/По/А, отличалась наличием гиперплазии неоинтимы, повышенной экспрессией противовоспалительного IL10, что может указывать на развитие хронического воспалительного процесса. Также характеризовалась формированием сети vasa vasorum в адвентиции и повышенной экспрессией гена CXCR4, кодирующего рецептор, связанный с ангиогенезом. В двух исследуемых группах не обнаружено признаков острого воспаления, однако выявлено расширение сосудистого просвета по типу аневризматического расширения. При сравнении неоткани, сформированной на основе протезов PHBV/PCL/GFmix/Нер/По, с неотканью на основе протезов PHBV/PCL/По/А наблюдался меньший уровень экспрессии провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, а также молекул воспалительной и протромботической активации эндотелиальных клеток.

Для корреспонденции: Марьям Юрисовна Ханова, khanovam@gmail.com; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Corresponding author: Maryam Yu. Khanova, khanovam@gmail.com; 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Заключение	Ростовые факторы, введенные в состав протезов PHBV/PCL/GFmix/Hep/Ilo, способны модулировать микроокружение, которое через полгода после имплантации привело к формированию трехслойной сосудистой неоткани. Данная неоткань, в сравнении с таковой на основе PHBV/PCL/Ilo/A, характеризуется снижением уровня экспрессии про- и противовоспалительных цитокинов и хемокина, а также молекул воспалительной и протромботической активации эндотелия.
Ключевые слова	Сосудистые протезы • Ремоделирование • Биodeградируемые полимеры • Сосудистый протез малого диаметра • Атромбогенное лекарственное покрытие • Катионный амфифил

Поступила в редакцию: 24.01.2025; поступила после доработки: 10.02.2025; принята к печати: 20.02.2025

MORPHOGENETIC FEATURES OF REMODELING OF BIODEGRADABLE VASCULAR GRAFTS DEPENDING ON THEIR FUNCTIONAL COMPONENT

M.Yu. Khanova, E.O. Krivkina, E.A. Senokosova, A.V. Sinitskaya, V.G. Matveeva, A.V. Mironov, L.V. Antonova

Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

• Neointimal hyperplasia and aneurysm formation are common complications in the development of vascular grafts. For the effective assembly of newly formed tissue based on biodegradable grafts and targeted remodeling, the creation of additional incentives is an urgent issue. The study involved comparative assessment of remodeling based on biodegradable vascular grafts, depending on the presence of proangiogenic factors and the effect of an antibacterial agent on the sheep carotid artery model.

Aim	To comparatively describe remodeling of two types of grafts, depending on the presence or absence of proangiogenic factors and the influence of an antibacterial agent.
Methods	Two types of biodegradable vascular grafts were made from poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) (PHBV) and poly(ε-caprolactone) (PCL) by electrospinning. On the inner surface of the PHBV/PCL/Ilo/A vascular grafts, a drug coating was formed from cationic amphiphile and iloprost, and a reinforcing spiral frame was created by extrusion. In the manufacture of the PHBV/PCL/GFmix/Hep/Ilo vascular grafts, a composition of growth factors (GFmix) was introduced at the electrospinning stage: vascular endothelial growth factor (VEGF), basic fibroblast growth factor (bFGF) and a chemoattractant molecule (SDF-1α). Additionally, iloprost and heparin were modified by complexation via polyvinylpyrrolidone to impart thromboresistant properties. The resulting grafts were implanted into the carotid artery of a sheep (n = 12). The explanted vascular grafts were examined using histological and immunofluorescence staining, the genetic profile of vascular wall remodeling was studied by quantitative polymerase chain reaction.
Results	According to the results of histological and immunofluorescence studies, a newly formed three-layer structure of vascular tissue without calcification deposits formed on the PHBV/PCL/GFmix/Hep/Ilo grafts. Genetic study showed that at 6 months of implantation, remodeling, compared to the sheep carotid artery, occurred in an inflammatory environment (IL1A, IL4, IL8), and was also characterized by inflammatory activation of the endothelium (KLF4). The newly formed vascular wall formed on the basis of the PHBV/PCL/Ilo/A grafts showed signs of neointimal hyperplasia and increased expression of anti-inflammatory IL10, which might reflect the development of a chronic inflammatory process. Moreover, it showed the formation of a vasa vasorum network in the adventitia and increased expression of the CXCR4 gene, encoding a receptor associated with angiogenesis. There were no signs of acute inflammation in both study groups, however, we detected aneurysmal expansion of vascular lumen. When comparing a newly formed vascular tissue formed on the PHBV/PCL/GFmix/Hep/Ilo grafts to a newly formed vascular tissue

	on the PHBV/PCL/Ilo/A grafts, we observed a lower level of expression of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines, as well as molecules of inflammatory and prothrombotic activation of endothelial cells.
Conclusion	Growth factors introduced into the composition of the PHBV/PCL/GFmix/Hep/Ilo grafts are capable of modulating the microenvironment. After 6 months of implantation it led to the newly formed three-layer structure of vascular tissue, characterized by a decrease in the level of expression of pro- and anti-inflammatory cytokines and chemokines, as well as molecules of inflammatory and prothrombotic activation of the endothelium compared to the newly formed vascular tissue on the PHBV/PCL/Ilo/A grafts.
Keywords	Vascular grafts • Remodeling • Biodegradable polymers • Small-diameter vascular graft • Atrombogenic drug coating • Cationic amphiphile

Received: 24.01.2025; received in revised form: 10.02.2025; accepted: 20.02.2025

Введение

Одним из направлений тканевой сосудистой тканевой инженерии является разработка сосудистых протезов на основе биodeградируемых полимеров, которые в процессе резорбции способны замещаться новообразованными тканями и формировать сосудистую стенку [1]. Распространенным методом изготовления полимерного каркаса сосудистых протезов служит электроспиннинг, поскольку позволяет создавать высокопористый каркас, подходящий для инфильтрации клетками и формирования сложных тканевых структур [2–4]. Однако наибольшую значимость при создании тканеинженерного сосудистого протеза представляет возможность придания конструкции функциональной активности, которая будет обусловлена механизмом действия биологически активных компонентов, используемых для включения в состав протеза [5]. В случае применения биodeградируемых полимеров для создания каркасов протезов взаимодействие клеток и полимеров способно приводить к формированию хронического воспаления вследствие несовершенного фагоцитоза полимера клетками ретикулогистиоцитарной системы [6].

Помимо этого, присутствие персистирующего воспалительного фона косвенно способно спровоцировать гиперплазию неоинтимы и кальцификацию, в том числе через механизм эндотелиально-мезенхимального перехода. Для предотвращения рассинхронизации ремоделирования сосудистого протеза на фоне его биodeградации возможно использовать биологически активные компоненты с проангиогенным действием, которые будут задавать вектор взаимодействия клеток с полимерным каркасом в сторону полноценного тканеобразования [7]. Таким образом, полимерная конструкция является несущей матрицей, а биологически активные компоненты в ее составе – активирующим вектором для формирования ткани, схожей по своему составу с сосудистой стенкой. Эффективность данного подхода была доказана нами в преclinical испытаниях на мелкой и крупной животной модели [8, 9].

Другие подходы, обеспечивающие защиту протеза от развития воспаления, прежде всего включают профилактику инфицирования высокопористой стенки протеза. В разрезе данной проблемы ранее нами был разработан метод формирования на высокопористой поверхности протеза лекарственного покрытия, содержащего катионный амфифил 1,5-бис-(4-тетрадецил-1,4-дiazониабицикло[2.2.2]октан-1-ил) пентан тетрабромид (А, ООО «НаноТех-С», Россия), обладающий антимикробными и противовирусными свойствами. Также проведен анализ ремоделирования в преclinical испытаниях протезов на крупной животной модели [10].

Несмотря на множество стратегий тканевой сосудистой инженерии, направленных на стимуляцию тканеобразования, до сих пор недостаточно изучены молекулярные механизмы ремоделирования, в том числе роль иммунного ответа в успешном ремоделировании тканеинженерного сосудистого протеза, вместе с тем упускается возможность иммуномодуляции с целью улучшения результатов регенерации тканей. В настоящем исследовании мы приводим сравнительный анализ морфогенетических особенностей ремоделирования биodeградируемых сосудистых протезов с точки зрения баланса про- и противовоспалительных процессов и результатов формирования организованной сосудистой неоткани в зависимости от функциональной составляющей.

Цель исследования – в сравнительном аспекте изучить морфологические особенности и уровни мРНК в биodeградируемых сосудистых протезах с различной функциональной составляющей спустя 6 мес. после имплантации в сонные артерии овец.

Материалы и методы

Изготовление сосудистых протезов

Изготовлены и протестированы два вида сосудистых протезов: PHBV/PCL/Ilo/A и PHBV/PCL/GFmix/Hep/Ilo.

Сосудистые протезы PHBV/PCL/GFmix/Hep/Ilo диаметром 4 мм изготавливали методом двухфазного эмульсионного электроспиннинга. Внутрен-

няя треть стенки сосудистого протеза изготавливалась из смеси 5% раствора поли(3-гидроксibuтирата-ко-3-гидроксивалерата) (PHBV) (403105, Sigma-Aldrich, США), 10% раствора поли(ε-капролактона) (PCL) (440744, Sigma-Aldrich, США) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF, V7259-10UG, Sigma-Aldrich, США). Внешние 2/3 стенки протеза – из аналогичной смеси полимеров, основного фактора роста фибробластов (bFGF, SRP4037, Sigma-Aldrich) и хемоаттрактантной молекулы SDF-1α (SDF-1α, SRP3276-10ug, Sigma-Aldrich, США). Итоговая концентрация каждого вида биомолекул составила 500 нг/мл полимерного раствора. Электроспиннинг проводили на приборе Nanon-01A (MECC, Япония) при следующих параметрах: напряжение – 23 кВ, скорость подачи раствора – 0,5 мл/ч, скорость вращения коллектора – 200 об/мин, расстояние до коллектора – 15 см, диаметр намоточного коллектора – 4 мм, игла для внутреннего слоя – 27G, для внешнего – 22G.

Сосудистые протезы PHBV/PCL/По/А диаметром 4 мм изготавливали методом электроспиннинга из смеси 2% раствора PHBV (440744, Sigma-Aldrich, США) и 12% раствора PCL (440744, Sigma-Aldrich, США) в соотношении 1:2. В качестве растворителя использовали хлороформ (VKTN-104, BioVitrum, Россия). Электроспиннинг проводили на приборе Nanon-01A (MECC, Япония) при следующих параметрах: напряжение – 20 кВ, скорость подачи раствора – 0,5 мл/ч, скорость вращения коллектора – 200 об/мин, расстояние до коллектора – 15 см, диаметр намоточного коллектора – 4 мм, игла – 22G. Армирование протезов PHBV/PCL/По/А выполнено методом экструзии на оригинальной установке посредством послойного наплавления (fused deposition modeling, FDM) PCL-нити при температуре подачи материала 160 °C.

Для повышения гемосовместимости на поверхности протезов создавали лекарственное покрытие. Первым этапом выполняли покрытие поверхности полимерного трубчатого каркаса 10% водным раствором поливинилпирролидона (PVP, K90) (A2260, PanReas AppliChem, Германия). Вторым этапом проводили полимеризацию PVP к полимерной поверхности протезов с помощью метода радиационной прививочной полимеризации с использованием импульсного линейного ускорителя ИЛУ-10 с энергией пучка 5 МэВ 50 кВт (ИЯФ СО РАН, Россия). Общая поглощенная доза составила 15 кГр. Данная процедура обеспечила не только полимеризацию гидрогелевого покрытия к поверхности протезов, но и стерилизацию изделий. Поэтому все последующие процедуры проводили в стерильных условиях.

Лекарственное покрытие протезов PHBV/PCL/GFmix/Нер/По содержало нефракционированный гепарин (Нер, Московский эндокринный завод,

Россия) в концентрации 125 МЕ/мл и илопрост (Ило, Bayer, Германия) в концентрации 0,2 мкг/мл. Покрытие формировали в процессе погружения протезов на 30 мин в 0,1 М раствор глицина (pH = 2,6, 41022, Sigma-Aldrich, США) с разведенными в указанной дозировке лекарственными препаратами и последующей сушке при комнатной температуре (20–24 °C) и стерильных условиях в течение 24 ч.

Лекарственное покрытие протезов PHBV/PCL/По/А содержало илопрост в концентрации 0,2 мкг/мл и катионный амфифил 1,5-бис-(4-тетрадецил-1,4-дiazониabiцикло[2.2.2]октан-1-ил)пентан тетрабромид (А, ООО «НаноТех-С», Россия) в концентрации 0,25 мг/мл. Процесс синтеза амфифила описан ранее [11]. Процесс формирования покрытия и последующего высушивания протезов был аналогичен процедуре, применяемой для протезов PHBV/PCL/GFmix/Нер/По.

Имплантация сосудистых протезов в сонную артерию овец

В качестве экспериментальной модели выбраны несукотные самки овец эдильбаевской породы массой 40–45 кг. Методика имплантации биodeградируемых сосудистых протезов PHBV/PCL/GFmix/Нер/По (n = 6) и PHBV/PCL/По/А (n = 6) в сонную артерию овец детально описана в наших предыдущих работах [12]. Продолжительность наблюдения после имплантации составила 6 мес. По истечении срока эксперимента эксплантированные образцы протезов забирали для проведения гистологических, иммунофлуоресцентных и генетических исследований, разделяя эксплантированные протезы на три равные части.

Гистологическое исследование

Эксплантированные образцы сосудистых протезов (1/3 часть, захватывающая проксимальный анастомоз) фиксировали в 10% забуференном формалине (B06-001/М, BioVitrum, Россия), далее подвергали процессу парафинизации в тугоплавком парафине ГИСТОМИКС (247, BioVitrum, Россия) и изготавливали срезы толщиной 8 мкм с помощью микротомы HM 325 (Thermo Scientific, США). После депарафинизации срезы окрашивали гематоксилин-эозином, по Ван-Гизону и ализариновым красным С в соответствии с ранее отработанными протоколами окрашивания [13].

Иммунофлуоресцентное исследование

Эксплантированные образцы сосудистых протезов (1/3 часть протеза, захватывающая дистальный анастомоз) замораживали при температуре –140 °C. С помощью криотома (Microm HM 525, Thermo Scientific, США) изготавливали серийные криосрезы толщиной 8 мкм с интервалом 100 мкм. Далее срезы окрашивали первичными антителами в следу-

ющих сочетаниях: кроличьи антитела к CD31 (1:40, ab28364, Abcam, Великобритания) и мышинные антитела к α -актину гладкомышечных клеток (α -SMA) (1:1000, ab7817, Abcam, Великобритания); кроличьи антитела к фактору фон Виллебранда (vWF) (1:400, ab6994, Abcam, Великобритания); кроличьи антитела к коллагену IV типа (1:200, ab6586, Abcam, Великобритания) и мышинные антитела к коллагену I типа (ab23446, Abcam, Великобритания); кроличьи антитела к коллагену III типа (1:200, NB600-594, Novus Biologicals, США). Затем срезы инкубировали с вторичными антителами козы к IgG кролика, конъюгированными с Alexa Fluor 488-conjugated (1:500, A11034, Thermo Fisher Scientific, США) и антителами козы к IgG мыши, конъюгированными с Alexa Fluor 555-conjugated (1:500, A31570, Thermo Fisher Scientific, США). Ядра окрашивали DAPI (D9542, Sigma-Aldric, США). Препараты анализировали с помощью конфокального микроскопа LSM700 (Carl Zeiss, Германия).

Количественная ПЦР

Выделение общей РНК проводили с использованием лизирующего реагента TRIzol (15596018, Invitrogen, США). Для этого образцы иссеченных участков сосудистых протезов (1/3 – центральная часть) и интактных контралатеральных сонных артерий, выступивших в качестве контроля, помещали в реагент TRIzol и гомогенизировали их с использованием специальных пробирок (116913050-CF, MP Biomedicals, США) на приборе FastPrep-24 5G (MP Biomedicals, США). Качество и количество выделенной РНК определяли на приборе Qubit 4 с использованием набора реагентов Qubit RNA IQ Assay Kit (Q33222, Invitrogen, США). На основе выделенной РНК синтезировали кДНК с использованием набора для обратной транскрипции набор High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (4368814, Thermo Fisher Scientific, США). Уровень генной экспрессии оценивали методом кПЦР с обратной транскрипцией с использованием мастер-микса «БиоМастер» UDG HS-qPCR Lo-ROX SYBR (2 $\times$) (MHR033-2040, ООО «Биолабмикс», Россия) и праймеров, синтезированных компанией «Евроген» (Россия), на амплификаторе CFX96 (BioRad, США) (характеристика праймеров представлена в табл. 1). Результаты кПЦР нормировали с помощью трех референсных генов ACTB, GAPDH, B2M в соответствии с имеющимися рекомендациями. Экспрессию изучаемых генов рассчитывали по методу 2- $\Delta\Delta C_t$ и выражали в виде кратного изменения относительно нативных сонных артерий, представленного в виде тепловой карты, где цвета отражают кратность изменения: пониженный уровень отмечен синим цветом (значения кратности $\leq 0,50$), уровень генов, который не изменялся – белым (0,51–1,75), повышенный – красным ($\geq 1,75$),

Таблица 1. Характеристика праймеров
Table 1. Characteristics of primers

Ген / Gene	Последовательность праймеров / Primer sequences
IL1A	F:5'-TGACCTGGAAGCCATTGCCA-3' R: 5'-TGAGGGCGTCGTTTCAGGATG-3'
IL1B	F:5'-TGCTGAAGGCTCTCCACCTC-3' R: 5'-ACCCAAGGCCACAGGAATCTT-3'
IL4	F:5'-GGCGTATCTACAGGAGCCACA-3' R: 5'-ACTCGTCTTGGCTTCATTACACA-3'
IL6	F:5'-TGTCATGGAGTTGCAGAGCAGT-3' R: 5'-CCAGCATGTGTCAGTGTGTGTGG-3'
CXCL8	F:5'-CTTCCAAGCTGGCTGTTGCTC-3' R: 5'-ATTTGGGGTGGAAAGGTGTGG-3'
IL10	F:5'-ATGCCACAGGCTGAGAACCA-3' R: 5'-TCGCAGGGCAGAAAACGATG-3'
IL18	F:5'-AGGAAGCTATTGAGCACAGGCAT-3' R: 5'-CTGATTCCAGGTCTTCGCCAT-3'
MIF	F:5'-TGCCGATGTTCTGTTGTAAC-3' R: 5'-GGTCATGAGCTGGTCTGGGA-3'
CXCL1	F:5'-AACATGCAGAGCGTGAAGGTG-3' R: 5'-CGGGGTTGAGACACACTTCTCT-3'
CXCL10	F:5'-AGTACCTTCAGTTGCAGACCA-3' R: 5'-TGGGCAGGATTGACTTGCAG-3'
CD40LG	F:5'-ACTGAGAGCTGCAAACACCCA-3' R: 5'-AAACACCGAAGCACCTGTT-3'
SELE	F:5'-CACTGGACCCAGCACTTACA-3' R: 5'-GCTGATGGCTGCACAGGTTAC-3'
SELP	F:5'-TTCCACTGCGCTGAAGGGTA-3' R: 5'-TGGACTGGTGCTGGAATGCT-3'
ICAM1	F:5'-GTCACGGGGAGACAGATTGTAGC-3' R: 5'-TGAGTTCTTACCCACAGGCT-3'
KLF4	F:5'-AGGACGGCCACTCACACTTG-3' R: 5'-ACTTCCACCCACAGCCATCC-3'
YAP1	F:5'-TGCTTCGGCAGGAATTAGCTCT-3' R: 5'-GCTCATGCTCAGTCCGCTGT-3'
VEGFA	F:5'-GCTTCTGCCGTCCCATTGAG-3' R: 5'-ATGTGCTGGCTTTGGTGAGG-3'
KDR	F:5'-ACAGAACCAAGTTAGCCCCATC-3' R: 5'-TCGCTGGAGTACGATGAGTG-3'
NR2F2	F:5'-GCAAGCGGTTTGGGACCTT-3' R: 5'-GGACAGGTAGGAGTGGCAGTTG-3'
SNAI2	F:5'-ACCCTGGTTACTGCAAGGACA-3' R: 5'-GAGCCCTCAGATTGGACCTG-3'
CNN1	F:5'-CCAACCACACGCAAGTGCAG-3' R: 5'-TCCTGCTTCTCCGCGTATTCA-3'
SERPINE1	F:5'-GCAGTGGCAGCAGGAACAAA-3' R: 5'-TGGTGTGGTAGGAGGCAGA-3'
MMP2	F:5'-ACCCCGCTACGGTTTTCTCG-3' R: 5'-ATGAGCCAGGATGACCGTCTT-3'
FGF2	F:5'-AGAGCGACCCCTCACATCAAACT-3' R: 5'-TCAGTGCCACATACCAACTGGA-3'
CXCR4	F:5'-CTGGAGAGCAAGCGGTTACCA-3' R: 5'-ACAGTGGGCAGGAAGATCCG-3'
EDN1	F:5'-GCGACAGTCCACAGGAAGAGA-3' R: 5'-GGTTGTCCAGGCTTTCTCC-3'
EDNRA	F:5'-AGGAACGGCAGCCTGAGAAT-3' R: 5'-AGGGAACCAGCACAGAGCAA-3'
CTSB	F:5'-AGTGTGGGGACGGCTGTAAC-3' R: 5'-AGGGAGGGATGAGTACGGT-3'
DES	F: 5'-TTTGAGGGCTCCTGTGGCAA-3' F: 5'-CCCAGGAAACTTGTGCAACCAA-3'
B2M	F:5'-CCTTCTGTCCACGCTGAGT-3' R: 5'-TGGTGTGCTTGAAGGTCTCG-3'
ACTB	F:5'-AGCAAGAGAGGCATCCTGACC-3' R: 5'-GGCAGGGGTGTTGAAGGTCT-3'
GAPDH	F:5'-TGGTGAAGGTCTGGAGTGAACG-3' R: 5'-AGGGGTCATTGATGGCAACG-3'

ОРИГИНАЛЬНЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ

серым цветом отмечены значения, не имеющие статистической значимости.

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью программы GraphPad Prism (GraphPad Software, США).

Результаты

Морфологическое исследование

При анализе результатов гистологического исследования выявлено, что через 6 мес. после имплантации протезов PHBV/PCL/GFmix/Hep/Ilo сосудистая неоткань обладала организацией тканей и белков внеклеточного матрикса, схожей с нативной сосудистой стенкой (рис. 1). На внутренней поверхности просвета протеза сформирована неоинтима из эндотелиоподобных клеток тонким сплошным слоем. По истечении 6 мес. выявлена практически полная биодеградация полимерного каркаса, представлявшего собой разрозненные дезинтегрированные полимерные микроструктуры. Стенка полимерного каркаса замещена новообразованной тканью, инфильтрирована фибробласто- и гладкомышечноподобными клетками, отложениями волокон внеклеточного матрикса. Адвентициальный слой схожий с нативным, представлен соединительной тканью, фибробластоподобными клетками, макрофагами и сетью *vasa vasorum*. Кальциевых отложений и острого воспалительного процесса не выявлено.

Гистологический анализ сосудистых протезов PHBV/PCL/Ilo/A также показал деградацию полимерного каркаса до отдельных микроэлементов полимера с сопутствующей заменой каркаса новообразованной тканью (см. рис. 1). Медиа стенки

представлена гладкомышечноподобными клетками и хаотичными скоплениями волокон внеклеточного матрикса, а также формированием гиперплазии неоинтимы. Внешний слой регенерированного сосуда состоял из компонентов соединительной ткани, фибробластоподобных клеток и незрелой сети *vasa vasorum*. Отложения кальцификатов не обнаружены. В целом отличительных особенностей в гистологической картине различных по функциональной составляющей сосудистых протезов не выявлено.

При иммунофлуоресцентном окрашивании срезов сосудистых протезов PHBV/PCL/GFmix/Hep/Ilo выявлен слой зрелых эндотелиальных клеток $CD31^+$ vWF^+ , выстилающий неоинтиму, сформированную из гладкомышечноподобных клеток, синтезирующих α -актин (рис. 2). Значительное количество коллагена IV типа установлено в интимальном слое в зоне вновь сформированной базальной мембраны. Фибробластоподобные клетки и коллагены III и IV типов определяли во всей толще стенки протезов.

Иммунофлуоресцентную картину ремоделирования протезов PHBV/PCL/Ilo/A характеризовали меньшая клеточная инфильтрация стенки и, как следствие, меньшее количество внеклеточного матрикса. В средней части замещенной стенки выявлены отдельные гладкомышечноподобные клетки и коллаген III и IV типов, локализующиеся вокруг скоплений фибробластоподобных клеток и макрофагов. При этом коллаген III типа равномерно распределен в области полимера и окружающих тканей, в то время как волокна коллагена IV типа были неравномерно распределены в толще полимера. Антигены CD31 и vWF обнаружены в стенке протезов в зоне формирования *vasa vasorum*.

Генетическое исследование

Новообразованная сосудистая ткань протезов PHBV/PCL/GFmix/Hep/Ilo и PHBV/PCL/Ilo/A отли-

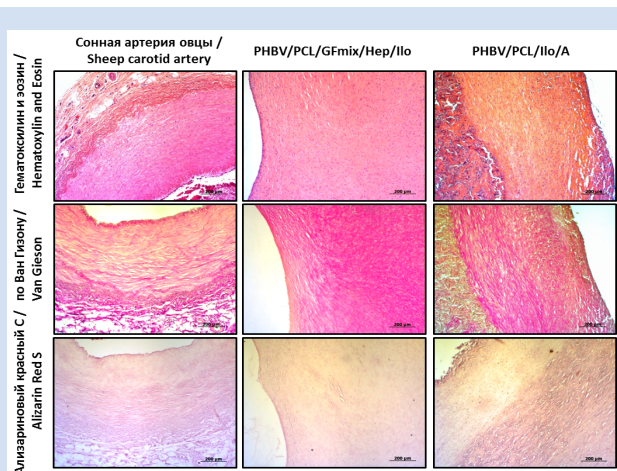


Рисунок 1. Результаты гистологического исследования эксплантационных сосудистых протезов PHBV/PCL/GFmix/Hep/Ilo и PHBV/PCL/Ilo/A через 6 мес. после имплантации в сонную артерию овцы в сравнении с нативной сонной артерией овцы. Окрашивание гематоксилин-эозином, ализариновым красным С и по Ван-Гизону. Масштабная линейка 50 мкм

Figure 1. Results of a histological examination of explanted PHBV/PCL/GFmix/Hep/Ilo and PHBV/PCL/Ilo/A vascular grafts, after 6 months of implantation into the sheep carotid artery, compared to the native sheep carotid artery. Hematoxylin-eosin, Alizarin Red C and Van-Gieson staining. Scale bar 50 μ m

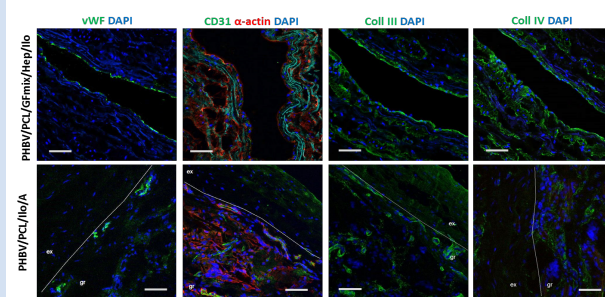


Рисунок 2. Сочетанное иммунофлуоресцентное окрашивание эксплантационных сосудистых протезов PHBV/PCL/GFmix/Hep/Ilo и PCL/PVP/Ilo/A: фактор фон Виллебранда (vWF , зеленый)/DAPI (синий); CD31 (зеленый)/ α -актин (красный)/DAPI (синий); Coll IV (зеленый)/DAPI (синий); Coll IV (зеленый)/DAPI (синий). Масштабная линейка 100 мкм

Figure 2. Combined immunofluorescence staining of explanted PHBV/PCL/GFmix/Hep/Ilo and PCL/PVP/Ilo/A vascular grafts: von Willebrand factor (vWF , green)/DAPI (blue); CD31 (green)/ α -actin (red)/DAPI (blue); Coll IV (green)/DAPI (blue); Coll IV (green)/DAPI (blue). Scale bar 100 μ m

чалась от нативных сонных артерий овец по результатам оценки профиля генной экспрессии (рис. 3).

Ремоделирование сосудистых PHBV/PCL/GFmix/Нер/Ило-протезов характеризовалось увеличением экспрессии генов *IL1A* (в 2,84 раза), *IL4* (в 1,84 раза), *CXCL8* (в 2,76 раза, кодирует IL8), кодирующих белки, вовлеченные в процессы воспаления; гена *KLF4* (в 2,11 раза), маркера эндотелиальной механотрансдукции. Наряду с этим отмечено снижение уровня мРНК проангиогенных молекул (*FGF2*), маркера гладкомышечных клеток (*CNN1*), транскрипционного фактора эндотелиально-мезенхимального перехода (*YAPI*), рецептора к эндотелину типа А (*EDNRA*), ингибитора активатора плазминогена 1 (*SERPINE1*). Примечательно, что не выявлено достоверных различий в отношении генов, связанных с ангиогенезом, а также не экспрессировался ген *IL10* (табл. 2).

В образцах ремоделированных сосудистых протезов PHBV/PCL/Ило/А установлена гетерогенность изменения уровня экспрессии генов относительно уровней генов интактной сонной артерии овцы. Так, наибольшая величина экспрессии показана для гена, опосредующего воспаление *CXCR4* (в

6,13 раза) и кодирующего провоспалительный *IL10* (в 6,83 раза). Наименьшая величина показана для генов, кодирующих маркер эндотелиального репрограммирования (*NR2F2*), транскрипционный фактор эндотелиально-мезенхимального перехода (*SNAI2*) и кальпонин 1 (*CNN1*).

При сравнении уровней генной экспрессии в новообразованных тканях, сформированных на основе протезов PHBV/PCL/Ило/А и PHBV/PCL/GFmix/Нер/Ило, обнаружена повышенная экспрессия генов, кодирующих провоспалительные цитокины *IL1A* (в 41,59 раза), *IL4* (в 114,31 раза), *CXCL8* (в 19,65 раза), *CXCL10* (в 20,88 раза), молекулу, опосредующую воспаление *CD40LD* (в 103,51 раза), молекулу, обеспечивающую адгезию лейкоцитов *SELE* (в 29,79 раза), *SELP* (в 29,35 раза), транскрипционный фактор *KLF4*, вовлеченный в эндотелиальную механотрансдукцию (в 20,27 раза), эндотелин 1 *EDN1* (в 78,03 раза), рецептор к эндотелину типа А *EDNRA* (в 13,18 раза), транскрипционный фактор *SMAD4*, участвующий в сигнальном пути TGF-β (в 11,41 раза), ингибитор активатора плазминогена 1 (*SERPINE1*) (в 70,28 раза).

Обсуждение

Ремоделирование сосудистой стенки включает параллельно протекающие процессы биodeградации полимеров и замещения полимерной стенки на новообразованную ткань. Предполагается, что для достижения эффективного функционирования регенерированной стенки она должна быть наполнена компонентами нативной сосудистой стенки и обладать аналогичной организацией. Нативная сосудистая стенка представлена несколькими слоями: тонким слоем интимы, толстым слоем меди и адвентицией. Интима представлена эндотелиальным слоем, располагающемся на базальной мембране (в основном коллаген IV типа), и субэндотелиальным слоем. Медиальный слой состоит из гладкомышечных клеток, заключенных в нескольких слоях циклически располагающихся плотно уложенных белков внеклеточного матрикса (в основном представлен коллагенами), которые перемежаются с эластином. Внешний адвентициальный слой включает коллаген I типа и множество гетерогенных клеток: фибробласты, резидентные лейкоциты, перициты и эндотелиальные клетки в составе сети *vasa vasorum*. Основная задача тканевой инженерии заключается в создании условий/конструкций для направленной регенерации замещающих тканей. В частности, в данном исследовании были разработаны протезы сосудов PHBV/PCL/GFmix/Нер/Ило с применением композиции ростовых факторов, стимулирующих ангиогенез.

Вместе тем на множестве гистологических исследований мы наблюдаем в месте ремоделирования стенки протеза локальную воспалительную

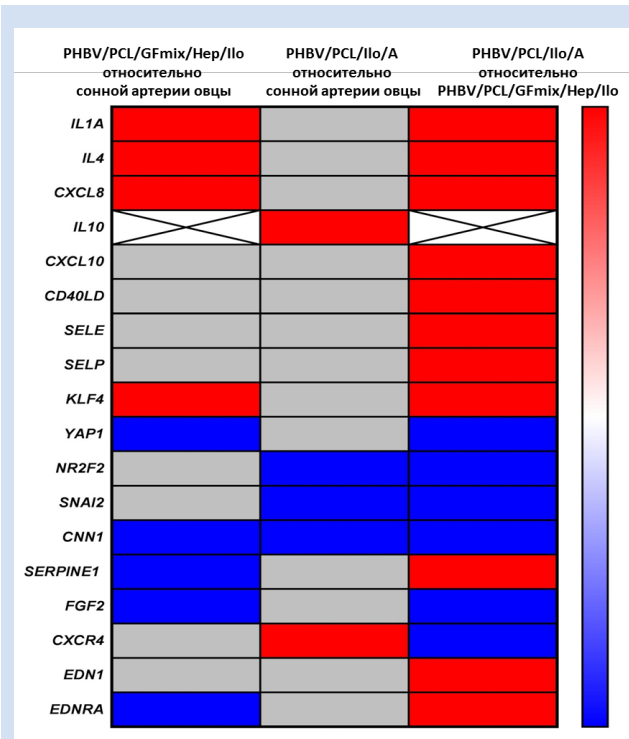


Рисунок 3. Сравнительный анализ экспрессии генов в новообразованной ткани сосудистых протезов PHBV/PCL/GFmix/Нер/Ило и PHBV/PCL/Ило/А относительно нативных сонных артерий овец, в PHBV/PCL/Ило/А относительно PHBV/PCL/GFmix/Нер/Ило. Красный цвет обозначает кратность изменения (fold change) ≥ 1,75, белый – от 0,50 до 1,74, синий ≤ 0,50, серый – без статистически значимой разницы

Figure 3. Comparative analysis of gene expression in the newly formed tissue of PHBV/PCL/GFmix/Нер/Ило and PHBV/PCL/Ило/А vascular grafts compared to the native carotid arteries of sheep, and in PHBV/PCL/Ило/А vascular grafts compared to PHBV/PCL/GFmix/Нер/Ило vascular grafts. Red color means the fold change ≥ 1.75, white – from 0.50 to 1.74, blue ≤ 0.50, gray – no statistically significant differences

Таблица 2. Уровень экспрессии генов в ремоделированной стенке на основе протезов PHBV/PCL/GFmix/Hep/Ilo и PHBV/PCL/Ilo/A относительно нативной сонной артерии и в протезах PHBV/PCL/Ilo/A относительно PHBV/PCL/GFmix/Hep/Ilo
Table 2. Level of gene expression in the newly formed tissue of PHBV/PCL/GFmix/Hep/Ilo and PHBV/PCL/Ilo/A vascular grafts compared to the native carotid artery, and in PHBV/PCL/Ilo/A grafts compared to PHBV/PCL/GFmix/Hep/Ilo grafts

Ген / Gene		Сонная артерия / Carotid arteries of sheep	PHBV/PCL/ GFmix/ Hep/Ilo	Сонная артерия / Carotid arteries of sheep	PHBV/PCL/Ilo/A
IL1A	ΔCt, m ± SD	0,002201 ± 0,0004055	0,006257 ± 0,001277	0,0989 ± 0,007312	0,2602 ± 0,2383
	p	0,0006		0,570	
IL1B	ΔCt, m ± SD	0,0001860 ± 5,457e-005	0,0005940 ± 0,0007133	0,003991 ± 0,005732	0,001540 ± 0,001819
	p	0,7258		0,174	
IL4	ΔCt, m ± SD	0,0005420 ± 0,0001117	0,0009973 ± 0,0003203	0,09558 ± 0,1634	0,1140 ± 0,1321
	p	0,0017		0,754	
IL6	ΔCt, m ± SD	0,001678 ± 0,0007016	0,001533 ± 0,0008997	0,001135 ± 0,001515	0,0004472 ± 0,0004334
	p	0,659		0,159	
CXCL8	ΔCt, m ± SD	0,0006889 ± 0,0003319	0,001904 ± 0,0003789	0,0430 ± 0,002576	0,03741 ± 0,06373
	p	0,0013		0,310	
IL10	ΔCt, m ± SD			0,0002220 ± 0,0001579	0,001517 ± 0,0009528
	p			0,009	
IL18	ΔCt, m ± SD	0,003614 ± 0,002122	0,004010 ± 0,002486	0,05617 ± 0,05414	0,1233 ± 0,1402
	p	0,888		0,099	
MIF	ΔCt, m ± SD	0,04124 ± 0,01998	0,04703 ± 0,01215	0,07790 ± 0,04519	0,1343 ± 0,1310
	p	0,165		0,130	
CXCL1	ΔCt, m ± SD	0,009663 ± 0,007992	0,008773 ± 0,001246	0,03730 ± 0,04436	0,01780 ± 0,01226
	p	0,540		0,153	
CXCL10	ΔCt, m ± SD	0,02126 ± 0,008554	0,02892 ± 0,01051	1,592 ± 3,085	0,6039 ± 0,6356
	p	0,363		0,287	
CD40LG	ΔCt, m ± SD	0,0002955 ± 0,0002191	0,002477 ± 0,002629	1,373 ± 2,634	0,2564 ± 0,2331
	p	0,392			
SELE	ΔCt, m ± SD	0,003110 ± 3,828e-005	0,008273 ± 0,008645	1,065 ± 2,054	0,2465 ± 0,2777
	p	0,359		0,184	
SELP	ΔCt, m ± SD	0,03141 ± 0,03894	0,002743 ± 0,0004693	0,5124 ± 1,014	0,08050 ± 0,1223
	p	0,064		0,156	
ICAM1	ΔCt, m ± SD	0,02036 ± 0,01829	0,006392 ± 0,001281	0,006922 ± 0,004840	0,006210 ± 0,006776
	p	0,200		0,781	
KLF4	ΔCt, m ± SD	0,009964 ± 0,002855	0,01976 ± 0,006534	1,693 ± 3,112	0,4005 ± 0,2796
	p	0,0001		0,165	
YAP1	ΔCt, m ± SD	0,1740 ± 0,06381	0,03277 ± 0,03201	0,3629 ± 0,5362	0,01024 ± 0,006787
	p	0,0034		0,063	
VEGFA	ΔCt, m ± SD	0,02385 ± 0,009059	0,01983 ± 0,01158	0,3486 ± 0,5389	0,02574 ± 0,02316
	p	0,437		0,109	
KDR	ΔCt, m ± SD	0,05727 ± 0,05277	0,01747 ± 0,005699	0,04517 ± 0,05585	0,02113 ± 0,01092
	p	0,199		0,195	
NR2F2	ΔCt, m ± SD	0,01270 ± 0,01061	0,007789 ± 0,002543	0,2805 ± 0,4419	0,0006431 ± 0,001172
	p	0,847		0,0475	
SNAI2	ΔCt, m ± SD	0,1563 ± 0,07217	0,1766 ± 0,1722	0,1601 ± 0,2327	0,01172 ± 0,01546
	p	0,251		0,037	
CNN1	ΔCt, m ± SD	3,215 ± 2,844	0,02241 ± 0,002842	7,590 ± 8,544	0,004054 ± 0,004105
	p	0,0002		0,0052	
SERPINE1	ΔCt, m ± SD	0,08169 ± 0,02776	0,02204 ± 0,008279	1,136 ± 1,424	1,549 ± 2,043
	p	0,0001		0,542	
MMP2	ΔCt, m ± SD	0,08471 ± 0,03421	1,135 ± 1,216	0,1641 ± 0,1871	0,1076 ± 0,1209
	p	0,210		0,394	
FGF2	ΔCt, m ± SD	0,07002 ± 0,01689	0,01305 ± 0,003294	0,4731 ± 0,7638	0,005120 ± 0,003217
	p	0,0048		0,082	
CXCR4	ΔCt, m ± SD	0,01759 ± 0,005557	0,02524 ± 0,01837	0,001856 ± 0,001696	0,01138 ± 0,007598
	p	0,802		0,0013	
EDN1	ΔCt, m ± SD	0,001554 ± 0,001177	0,003627 ± 0,002467	1,437 ± 2,650	0,2830 ± 0,2438
	p	0,225		0,146	
EDNRA	ΔCt, m ± SD	0,02788 ± 0,01319	0,008622 ± 0,001508	0,2974 ± 0,4644	0,1136 ± 0,1088
	p	0,010		0,192	
CTSB	ΔCt, m ± SD	0,8120 ± 0,5430	0,2889 ± 0,2959	0,1996 ± 0,2192	0,2208 ± 0,3951
	p	0,148		0,870	
DES	ΔCt, m ± SD	0,7302 ± 0,4226	0,3433 ± 0,3524	0,6562 ± 0,9619	0,1549 ± 0,1407
	p	0,171		0,086	
SMAD4	ΔCt, m ± SD	0,04994 ± 0,004280	0,01279 ± 0,008986	0,2307 ± 0,4162	0,1459 ± 0,2006
	p	0,007		0,524	

Примечание: ТИАК – транскатетерная имплантация аортального клапана.
Note: TAVI – transcatheter aortic valve implantation.

реакцию. Ремоделирование происходит в воспалительной среде, наполненной медиаторами воспаления и хемокинами для миграции различных клеток и поддержания ими клеточных функций (адгезия, пролиферация, дифференцировка), а также протекает в несколько последовательных этапов: восстановление гемостаза, непосредственно воспалительная реакция и этап ремоделирования, включающий инфильтрацию и пролиферацию/дифференцировку клеток [14]. Восстановление гемостаза осуществляется абсорбцией белков с последующей адгезией тромбоцитов и клеток крови, затем сменяется непосредственной воспалительной реакцией посредством миграции клеток врожденной иммунной системы, таких как нейтрофилы и макрофаги. Эти два этапа протекают в течение первой недели [15]. В широком смысле ремоделирование тканеинженерных конструкций является реакцией на инородное тело, осуществляемой иммунными клетками и тканеспецифическими клетками, инфильтрирующими биосовместимый носитель [16, 17].

При сравнении ремоделированной неоткани с нативной сосудистой стенкой в протезах PHBV/PCL/GFmix/Нер/По наблюдался воспалительный процесс, в протезах PHBV/PCL/По/А, напротив, противовоспалительный. Данный процесс может быть обусловлен инфильтрацией стенки протезов клетками моноцитарно-макрофагального звена, которые в свою очередь являются основными агентами биорезорбции полимера и играют решающую роль в формировании сосудистой неоткани [18, 19]. При сравнении протезов с амфифилом с протезами с ростовыми факторами выявлена повышенная экспрессия генов *IL1A*, *IL4*, *CXCL8* и *IL10*, кодирующих цитокины, которые обладают разнонаправленным действием, что может свидетельствовать о наличии хронического воспаления за счет альтернативной активации макрофагов при ремоделировании [20]. Вероятно, введение в состав протезов ростовых факторов и гепарина привело к формированию меньшего воспалительного процесса, чем в протезах PHBV/PCL/По/А.

В сосудистых протезах PHBV/PCL/По/А установлен повышенный уровень экспрессии гена *CXCR4*, связанного с мобилизацией и адгезией эндотелиальных прогениторных клеток, в сравнении с нативной сонной артерией. Ростовые факторы, такие как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), основной фактор роста фибробластов (bFGF) и хемоаттрактантная молекула (SDF-1a), способствуют миграции и поддерживают клеточные функции. VEGF, SDF-1a, ангиопоэтин и G-CSF являются важнейшими ангиогенными медиаторами, которые способствуют постнатальной неоваскуляризации за счет мобилизации эндотелиальных прогениторных клеток из костного мозга посредством взаимодействия с хемокиновыми рецепторами, в частности

CXCR4 [21–23]. Взаимодействие SDF-1a и *CXCR4* не только инициирует мобилизацию эндотелиальных прогениторных клеток из костного мозга, но и стимулирует привлечение и удержание стволовых клеток в ишемизированных областях. SDF-1a также усиливает мобилизацию эндотелиальных прогениторных клеток за счет стимуляции секреции VEGF [21, 24, 25]. Ключевыми хемокинами миграции эндотелиальных прогениторных клеток к месту повреждения сосуда являются SDF-1a и IL-6. Однако IL-6 – это многофункциональный цитокин, модулирующий пролиферацию и дифференцировку эндотелиальных прогениторных клеток [21, 25].

При попарном сравнении протезов PHBV/PCL/По/А и PHBV/PCL/GFmix/Нер/По наблюдалась повышенная экспрессия генов (*END1* и *ENDRA*), указывающих на эндотелизацию, в сочетании с высокой экспрессией генов *CXCL8* (кодирует провоспалительный хемокин), *SELE*, *SELP* (кодируют рецепторы адгезии лейкоцитов к эндотелию) и *KLF4*, что, вероятно, свидетельствует о воспалительной активации эндотелиальных клеток и указывает на развитие эндотелиальной дисфункции. Повышенная экспрессия гена *SERPINE1* (кодирует ингибитор активатора плазминогена1 (PAI-1)) может указывать на протромботическую дисфункцию эндотелия [26].

Гены *END1* и *ENDRA* кодируют вазоактивный пептид эндотелин 1 и рецептор эндотелина 1 типа А. Передача сигналов End1/Endra участвует в сердечно-сосудистом и черепно-лицевом развитии, а у мышей с дефицитом передачи данного сигнала наблюдаются пороки развития дуги аорты [27]. В данном исследовании эти гены выступают в качестве проангиогенных маркеров, однако увеличение уровня экспрессии генов *END1* и *ENDRA* выявлено в протезах PHBV/PCL/По/А в сравнении с PHBV/PCL/GFmix/Нер/По. Однако иммунофлуоресцентная микроскопия свидетельствует о преимущественной локализации эндотелиальных клеток в протезах с антимикробным покрытием в адвентициальном слое в сети *vasa vasorum*.

Уровень экспрессии гена *KLF4* отражает ожидаемую картину: интенсивнее экспрессируется в протезах с ростовыми факторами в сравнении с нативной сонной артерией, а при сравнении двух процессов ремоделирования меньше экспрессируется в протезах с ростовыми факторами относительно протезов с амфифилом, что, вероятно, нивелируется присутствием ростовых факторов [28]. Однако уровень экспрессии *KLF4* не согласовывается в ремоделированных протезах с другими генами-маркерами, показавшими низкий уровень экспрессии: геном *YAP1* (кодирует одноименный фактор транскрипции эндотелиальной механотрансдукции) и геном *SNAIL2* – маркером эндотелиально-мезенхимального перехода (кодирует фактор транскрипции Slug) [29].

Гистологическое исследование через 6 мес. после имплантации показало деградацию общей структуры полимерного каркаса протезов PNBV/PCL/По/А до мелких отдельных элементов, а также меньшую клеточную наполненность относительно протезов с ростовыми факторами. Также по результатам ПЦР во всех исследуемых протезах в сравнении с сонной артерией овцы выявлена пониженная экспрессия генов *CNN1*, *DES* – маркеров гладкомышечных клеток. Вероятно, недостаточная наполненность гладкомышечных клеток сократительного фенотипа привела к расширению просвета, подобному аневризматическому расширению. Таким образом, недостаток сократительных гладкомышечных клеток и отсутствие эластических волокон в медиальном слое требует дальнейшего изучения. Процесс ремоделирования сосудистой стенки на основе биодеградируемых сосудистых протезов и методы оценки эффективности этого процесса остаются не до конца изученными.

Заключение

Ростовые факторы, введенные в состав протезов PNBV/PCL/GFmix/Нер/По, способны модулировать микроокружение, которое через 6 мес. после имплантации, в сравнении с неотканью, сформированной на основе PNBV/PCL/По/А, приводит к формированию трехслойной сосудистой неоткани.

Информация об авторах

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

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

Сенокосова Евгения Андреевна, кандидат биологических 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** 0000-0002-9430-937X

Синицкая Анна Викторовна, кандидат биологических наук научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4467-8732

Матвеева Вера Геннадьевна, кандидат медицинских наук старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины

Такая ткань характеризуется снижением уровня экспрессии про- и противовоспалительных цитокинов и хемокина, а также молекул воспалительной и протромботической активации эндотелия, приводящей к дисфункции.

Конфликт интересов

М.Ю. Ханова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.О. Кривкина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Сенокосова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Синицкая заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.Г. Матвеева заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Миронов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.В. Антонова входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

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».

Author Information Form

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

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

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

Sinitckaya Anna V., PhD, Researcher at the Laboratory of Cellular Technologies of the Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4467-8732

Matveeva Vera G., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Cellular Technologies of the Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research

федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4146-3373

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

Антонова Лариса Валерьевна, доктор медицинских наук ведущий научный сотрудник 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

Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4146-3373

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

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

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

МВГ – получение данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

MVG – data collection, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

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

ALV – contribution to the design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Di Francesco D., Pigliafreddo A., Casarella S., Di Nunno L., Mantovani D., Boccafroschi F. Biological Materials for Tissue-Engineered Vascular Grafts: Overview of Recent Advancements. *Biomolecules*. 2023; 13:1389. doi:10.3390/biom13091389.
2. Wang Z., Mithieux S.M., Weiss A.S. Fabrication Techniques for Vascular and Vascularized Tissue Engineering. *Adv. Healthc. Mater.* 2019; 8(19):1900742. doi: 10.1002/adhm.201900742.
3. Leal B.B.J., Wakabayashi N., Oyama K., Kamiya H.; Braghirolli D.I., Pranke P. Vascular Tissue Engineering: Polymers and Methodologies for Small Caliber Vascular Grafts. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021; 7:592361. doi: 10.3389/fcvm.2020.592361.
4. Watanabe T., Sassi S., Ulziibayar A., Hama R., Kitsuka T., Shinoka T. The Application of Porous Scaffolds for Cardiovascular Tissues. *Bioengineering* 2023;10:236. doi:10.3390/bioengineering10020236.
5. Dimitrievska S., Niklason L. E. Historical perspective and future direction of blood vessel developments. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2018; 8(2):a025742. doi:10.1101/cshperspect.a025742.
6. Ronald A., Nelson Jr., Edward K. Rhee, Mohamad Alaeddine, Mehdi Nikkhah. *Advances in Biomaterials for Promoting Vascularization*. *Current Stem Cell Reports*. 2022; 8:184-196.

doi:10.1007/s40778-022-00217-w.

7. 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. (In Russ.) doi:10.17802/2306-1278-2018-7-2-25-36.

8. Антонова Л.В., Миронов А.В., Шабает А.Р., Сильников В.Н., Кривкина Е.О., Матвеева В.Г., Великанова Е.А., Сенокосова Е.А., Ханова М.Ю., Севостьянова В.В., Глушкова Т.В., Мухамадияров Р.А., Барбараш Л.С. Тканеинженерные сосудистые заплатки – сравнительная характеристика и результаты преclinical испытаний на модели овцы. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2022;24(4):94-108. doi:10.15825/1995-1191-2022-4-94-108.

9. Кривкина Е.О., Миронов А.В., Шабает А.Р., Великанова Е.А., Ханова М.Ю., Синицкая А.В., Антонова Л.В., Барбараш Л.С. Особенности ремоделирования новообразованной сосудистой ткани на базе биodeградируемых сосудистых протезов, имплантированных в сонную артерию овец: морфогенетический анализ. *Сибирский журнал клинической и эксперимен-*

тальной медицины. 2023;38(1):152-159. doi:10.29001/2073-8552-2023-38-1-151-159.

10. Antonova L., Kutikhin A., Sevostianova V., Lobov A., Repkin E., Krivkina E., Velikanova E., Mironov A., Mukhamadiyarov R., Senokosova E., Khanova M., Shishkova D., Markova V., Barbarash L. Controlled and Synchronised Vascular Regeneration upon the Implantation of Iloprost and Cationic Amphiphilic Drugs-Conjugated Tissue-Engineered Vascular Grafts into the Ovine Carotid Artery: A Proteomics-Empowered Study. *Polymers*. 2022;14(23):5149. doi:10.3390/polym14235149.

11. Yarinich LA, Burakova EA, Zakharov BA, Boldyreva EV, Babkina IN, Tikunova NV, Silnikov VN. Synthesis and structure-activity relationship of novel 1,4-diazabicyclo[2.2.2] octane derivatives as potent antimicrobial agents. *Eur J Med Chem*. 2015;95:563-73. DOI: 10.1016/j.ejmech.2015.03.033.

12. Antonova L.V., Sevostianova V.V., Silnikov V.N., Krivkina E.O., Velikanova E.A., Mironov A.V., Shabaev A.R., Senokosova E.A., Khanova M.Y., Glushkova T.V., Akentieva T.N., Sinititskaya A.V., Markova V.E., Shishkova D.K., Lobov A.A., Repkin E.A., Stepanov A.D., Kutikhin A.G., Barbarash L.S. Comparison of the Patency and Regenerative Potential of Biodegradable Vascular Prostheses of Different Polymer Compositions in an Ovine Model. *Int J Mol Sci*. 2023;24(10): 8540. doi:10.3390/ijms24108540.

13. 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.

14. Roh J.D., Sawh-Martinez R., Brennan M.P., Jay S.M., Devine L., Rao D.A., Yi T., Mirensky T.L., Nalbandian A., Udelman B., Hibino N., Shinoka T., Saltzman W.M., Snyder E., Kyriakides T.R., Pober J.S., Breuer C.K. Tissue-engineered vascular grafts transform into mature blood vessels via an inflammation-mediated process of vascular remodeling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(10):4669-4674. doi:10.1073/pnas.0911465107.

15. Wei Q., Becherer T., Angioletti-Uberti S., Dzubiella J., Wischke C., Neffe A.T., Lendlein A., Ballauff M., Haag R. Protein interactions with polymer coatings and biomaterials. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2014;53(31):8004-31. doi:10.1002/anie.201400546.

16. Planas-Rigol E., Terrades-Garcia N., Corbera-Bellalta M., Lozano E., Alba M.A., Segarra M., Espígol-Frigolé G., Prieto-González S., Hernández-Rodríguez J., Preciado S., Lavilla R., Cid M.C. Endothelin-1 promotes vascular smooth muscle cell migration across the artery wall: a mechanism contributing to vascular remodelling and intimal hyperplasia in giant-cell arteritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(9):1624-1634. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210792.

17. Lee K.W., Gade P.S., Dong L., Zhang Z., Aral A.M., Gao J., Ding X., Stowell C.E.T., Nisar M.U., Kim K., Reinhardt D.P., Solari M.G., Gorantla V.S., Robertson A.M., Wang Y. A biodegradable synthetic graft for small arteries matches the performance of

autologous vein in rat carotid arteries. *Biomaterials*. 2018;181:67-80. doi:10.1016/j.biomaterials.2018.07.037.

18. Hibino N., Yi T., Duncan D.R., Rathore A., Dean E., Naito Y., Dardik A., Kyriakides T., Madri J., Pober J.S., Shinoka T., Breuer C.K. A critical role for macrophages in neovessel formation and the development of stenosis in tissue-engineered vascular grafts. *FASEB J*. 2011;25(12):4253-63. doi: 10.1096/fj.11-186585.

19. Zhang F., King M.W. Immunomodulation Strategies for the Successful Regeneration of a Tissue-Engineered Vascular Graft. *Adv Healthc Mater*. 2022;11(12):e2200045. doi:10.1002/adhm.202200045.

20. Ajith T. A. Macrophage Polarization: An Ideal Therapeutic Strategy Remains to be Explored in Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Journal of Advanced Health Research & Clinical Medicine*. 2024;1(1):3-12. doi: 10.4103/JHCR.JHCR_10_23.

21. Li D.W., Liu Z.Q., Wei J., Liu Y., Hu L.S. Contribution of endothelial progenitor cells to neovascularization (Review). *Int. J. Mol. Med*. 2012;30(5):1000-1006. doi:10.3892/ijmm.2012.1108.

22. Chertok V.M., Chertok A.G., Zenkina V.G. Endothelial-dependent of the regulation of angiogenesis. *Tsitologiya*. 2017;59(4):243-258 (In Russ.).

23. Kiewisz J., Kaczmarek M.M., Pawlowska A., Kmiec Z., Stompor T. Endothelial progenitor cells participation in cardiovascular and kidney diseases: a systematic review. *Acta Biochim. Pol*. 2016;63(3):475-482. doi:10.18388/abp.2016_1284.

24. Cheng M., Huang K., Zhou J., Yan D., Tang Y.-L., Zhao T.C. et al. A critical role of Src family kinase in SDF-1/CXCR4-mediated bone-marrow progenitor cell recruitment to the ischemic heart. *J. Mol. Cell. Cardiol*. 2015;81:49-53. doi:10.1016/j.yjmcc.2015.01.024.

25. Liu Z.-J., Velazquez O.C. Hyperoxia, endothelial progenitor cell mobilization, and diabetic wound healing. *Antioxid. Redox. Signal*. 2008;10(11):1869-1882. doi:10.1089/ars.2008.2121.

26. Pilard M., Ollivier E.L., Gourdou-Latzenok V., Couturaud F., Lemarié C.A. Endothelial Cell Phenotype, a Major Determinant of Venous Thrombo-Inflammation. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:864735. doi: 10.3389/fcvm.2022.864735.

27. Asai R., Kurihara Y., Fujisawa K., Sato T., Kawamura Y., Kokubo H., Tonami K., Nishiyama K., Uchijima Y., Miyagawa-Tomita S., Kurihara H. Endothelin receptor type A expression defines a distinct cardiac subdomain within the heart field and is later implicated in chamber myocardium formation. *Development*. 2010;137(22):3823-3833. doi:10.1242/dev.054015.

28. Ghaleb A.M., Yang V.W. Krüppel-like factor 4 (KLF4): What we currently know. *Gene*. 2017;611:27-37. doi:10.1016/j.gene.2017.02.025.

29. Шишкова Д.К., Синицкая А.В., Синицкий М.Ю., Матвеева В.Г., Великанова Е.А., Маркова В.Е., Кутихин А.Г. Случай спонтанного эндотелиально-мезенхимального перехода в культуре первичных эндотелиальных клеток пупочной вены человека. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(3):97-114. doi:10.17802/2306-1278-2022-11-3-97-114.

REFERENCES

1. Di Francesco D., Pigliafreddo A., Casarella S., Di Nunno L., Mantovani D., Boccafroschi F. Biological Materials for Tissue-Engineered Vascular Grafts: Overview of Recent Advancements. *Biomolecules*. 2023; 13:1389. doi:10.3390/biom13091389.

2. Wang Z., Mithieux S.M., Weiss A.S. Fabrication Techniques for Vascular and Vascularized Tissue Engineering. *Adv. Healthc. Mater*. 2019; 8(19):1900742. doi: 10.1002/adhm.201900742.

3. Leal B.B.J., Wakabayashi N., Oyama K., Kamiya H.; Braghirolli D.I., Pranke P. Vascular Tissue Engineering: Polymers and Methodologies for Small Caliber Vascular Grafts. *Front. Cardiovasc. Med*. 2021; 7:592361. doi: 10.3389/fcvm.2020.592361.

4. Watanabe T., Sassi S., Ulziibayar A., Hama R., Kitsuka T., Shinoka T. The Application of Porous Scaffolds for Cardiovascular Tissues. *Bioengineering* 2023;10:236. doi:10.3390/bioengineering10020236.

5. Dimitrievska S., Niklason L. E. Historical perspective and future direction of blood vessel developments. *Cold Spring Harb. Perspect. Med*. 2018; 8(2):a025742. doi:10.1101/cshperspect.

a025742.

6. Ronald A., Nelson Jr., Edward K. Rhee, Mohamad Alaeddine, Mehdi Nikkhah. *Advances in Biomaterials for Promoting Vascularization. Current Stem Cell Reports*. 2022; 8:184-196. doi:10.1007/s40778-022-00217-w.

7. 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. (In Russ.) doi:10.17802/2306-1278-2018-7-2-25-36.

8. Антонова Л.В., Миронов А.В., Шабеев А.Р., Сильников В.Н., Кривкина Е.О., Матвеева В.Г., Великанова Е.А., Сенокосова Е.А., Ханова М.Ю., Севостьянова В.В., Глушкова Т.В., Мухамадияров Р.А., Барбараш Л.С. Тканеинженерные сосудистые заплатки – сравнительная характеристика и результаты преклинических испытаний на модели овцы. *Вестник транс-*

плантологии и искусственных органов. 2022;24(4):94-108. doi:10.15825/1995-1191-2022-4-94-108.

9. Кривкина Е.О., Миронов А.В., Шабаетв А.Р., Великанова Е.А., Ханова М.Ю., Синицкая А.В., Антонова Л.В., Барбараш Л.С. Особенности ремоделирования новообразованной сосудистой ткани на базе биodeградируемых сосудистых протезов, имплантированных в сонную артерию овец: морфогенетический анализ. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2023;38(1):152-159. doi:10.29001/2073-8552-2023-38-1-151-159.

10. Antonova L., Kutikhin A., Sevostianova V., Lobov A., Repkin E., Krivkina E., Velikanova E., Mironov A., Mukhamadiyarov R., Senokosova E., Khanova M., Shishkova D., Markova V., Barbarash L. Controlled and Synchronised Vascular Regeneration upon the Implantation of Iloprost and Cationic Amphiphilic Drugs-Conjugated Tissue-Engineered Vascular Grafts into the Ovine Carotid Artery: A Proteomics-Empowered Study. Polymers. 2022;14(23):5149. doi:10.3390/polym14235149.

11. Yarinich LA, Burakova EA, Zakharov BA, Boldyreva EV, Babkina IN, Tikunova NV, Silnikov VN. Synthesis and structure-activity relationship of novel 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane derivatives as potent antimicrobial agents. Eur J Med Chem. 2015;95:563-73. DOI: 10.1016/j.ejmech.2015.03.033.

12. Antonova L.V., Sevostianova V.V., Silnikov V.N., Krivkina E.O., Velikanova E.A., Mironov A.V., Shabaev A.R., Senokosova E.A., Khanova M.Y., Glushkova T.V., Akentieva T.N., Sinitskaya A.V., Markova V.E., Shishkova D.K., Lobov A.A., Repkin E.A., Stepanov A.D., Kutikhin A.G., Barbarash L.S. Comparison of the Patency and Regenerative Potential of Biodegradable Vascular Prostheses of Different Polymer Compositions in an Ovine Model. Int J Mol Sci. 2023;24(10): 8540. doi:10.3390/ijms24108540.

13. 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.

14. Roh J.D., Sawh-Martinez R., Brennan M.P., Jay S.M., Devine L., Rao D.A., Yi T., Mirensky T.L., Nalbandian A., Udelsman B., Hibino N., Shinoka T., Saltzman W.M., Snyder E., Kyriakides T.R., Pober J.S., Breuer C.K. Tissue-engineered vascular grafts transform into mature blood vessels via an inflammation-mediated process of vascular remodeling. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107(10):4669-4674. doi:10.1073/pnas.0911465107.

15. Wei Q., Becherer T., Angioletti-Uberti S., Dzubiella J., Wischke C., Neffe A.T., Lendlein A., Ballauff M., Haag R. Protein interactions with polymer coatings and biomaterials. Angew Chem Int Ed Engl. 2014;53(31):8004-31. doi:10.1002/anie.201400546.

16. Planas-Rigol E., Terrades-Garcia N., Corbera-Bellalta M., Lozano E., Alba M.A., Segarra M., Espígol-Frigolé G., Prieto-González S., Hernández-Rodríguez J., Preciado S., Lavilla R., Cid M.C. Endothelin-1 promotes vascular smooth muscle cell migration across the artery wall: a mechanism contributing to vascular remodelling and intimal hyperplasia in giant-cell arteritis. Ann Rheum Dis. 2017;76(9):1624-1634. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210792.

17. Lee K.W., Gade P.S., Dong L., Zhang Z., Aral A.M., Gao J., Ding X., Stowell C.E.T., Nisar M.U., Kim K., Reinhardt D.P., Solari M.G., Gorantla V.S., Robertson A.M., Wang Y. A biodegradable synthetic graft for small arteries matches the performance of autologous vein in rat carotid arteries. Biomaterials. 2018;181:67-80. doi:10.1016/j.biomaterials.2018.07.037.

18. Hibino N., Yi T., Duncan D.R., Rathore A., Dean E., Naito Y., Dardik A., Kyriakides T., Madri J., Pober J.S., Shinoka T., Breuer C.K. A critical role for macrophages in neovessel formation and the development of stenosis in tissue-engineered vascular grafts. FASEB J. 2011;25(12):4253-63. doi: 10.1096/fj.11-186585.

19. Zhang F., King M.W. Immunomodulation Strategies for the Successful Regeneration of a Tissue-Engineered Vascular Graft. Adv Healthc Mater. 2022;11(12):e2200045. doi:10.1002/adhm.202200045.

20. Ajith T. A. Macrophage Polarization: An Ideal Therapeutic Strategy Remains to be Explored in Atherosclerotic Cardiovascular Disease. Journal of Advanced Health Research & Clinical Medicine. 2024;1(1):3-12. doi: 10.4103/JHCR.JHCR_10_23.

21. Li D.W., Liu Z.Q., Wei J., Liu Y., Hu L.S. Contribution of endothelial progenitor cells to neovascularization (Review). Int. J. Mol. Med. 2012;30(5):1000-1006. doi:10.3892/ijmm.2012.1108.

22. Chertok V.M., Chertok A.G., Zenkina V.G. Endothelial-dependent of the regulation of angiogenesis. Tsitologiya. 2017;59(4):243-258 (In Russ.).

23. Kiewisz J., Kaczmarek M.M., Pawlowska A., Kmiec Z., Stompor T. Endothelial progenitor cells participation in cardiovascular and kidney diseases: a systematic review. Acta Biochim. Pol. 2016;63(3):475-482. doi:10.18388/abp.2016_1284.

24. Cheng M., Huang K., Zhou J., Yan D., Tang Y.-L., Zhao T.C. et al. A critical role of Src family kinase in SDF-1/CXCR4-mediated bone-marrow progenitor cell recruitment to the ischemic heart. J. Mol. Cell. Cardiol. 2015;81:49-53. doi:10.1016/j.yjmcc.2015.01.024.

25. Liu Z.-J., Velazquez O.C. Hyperoxia, endothelial progenitor cell mobilization, and diabetic wound healing. Antioxid. Redox. Signal. 2008;10(11):1869-1882. doi:10.1089/ars.2008.2121.

26. Pilard M., Ollivier E.L., Gourdou-Latyszenok V., Couturaud F., Lemarié C.A. Endothelial Cell Phenotype, a Major Determinant of Venous Thrombo-Inflammation. Front Cardiovasc Med. 2022;9:864735. doi: 10.3389/fcvm.2022.864735.

27. Asai R., Kurihara Y., Fujisawa K., Sato T., Kawamura Y., Kokubo H., Tonami K., Nishiyama K., Uchijima Y., Miyagawa-Tomita S., Kurihara H. Endothelin receptor type A expression defines a distinct cardiac subdomain within the heart field and is later implicated in chamber myocardium formation. Development. 2010;137(22):3823-3833. doi:10.1242/dev.054015.

28. Ghaleb A.M., Yang V.W. Krüppel-like factor 4 (KLF4): What we currently know. Gene. 2017;611:27-37. doi:10.1016/j.gene.2017.02.025.

29. Шишкова Д.К., Синицкая А.В., Синицкий М.Ю., Матвеева В.Г., Великанова Е.А., Маркова В.Е., Кутихин А.Г. Случай спонтанного эндотелиально-мезенхимального перехода в культуре первичных эндотелиальных клеток пупочной вены человека. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(3):97-114. doi:10.17802/2306-1278-2022-11-3-97-114.

Для цитирования: Ханова М.Ю., Кривкина Е.О., Сенокосова Е.А., Синицкая А.В., Матвеева В.Г., Миронов А.В., Антонова Л.В. Морфогенетические особенности ремоделирования биodeградируемых сосудистых протезов в зависимости от их функциональной составляющей. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(3): 27-39. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-3-27-39

To cite: Khanova M.Yu., Krivkina E.O., Senokosova E.A., Sinitskaya A.V., Matveeva V.G., Mironov A.V., Antonova L.V. Morphogenetic features of remodeling of biodegradable vascular grafts depending on their functional component. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(3): 27-39. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-3-27-39