

УДК 59.084:611.1:612.115

DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-257-272

НЕКОТОРЫЕ ВИДОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НАИБОЛЕЕ ПОПУЛЯРНЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ МОДЕЛЕЙ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ ПРЕКЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ СОСУДИСТЫХ ПРОТЕЗОВ МАЛОГО ДИАМЕТРА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Л.В. Антонова, Е.А. Сенокосова, М.Ю. Ханова, А.В. Миронов

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

- На рынке изделий для сердечно-сосудистой хирургии отсутствуют эффективные сосудистые протезы диаметром менее 4 мм. Биodeградируемые протезы с пролонгированной резорбцией и регенеративным потенциалом рассматриваются как альтернатива. Полнота оценки рисков таких протезов в преclinical испытаниях зависит от выбранной животной модели.

Резюме

До сих пор среди изделий для сердечно-сосудистой хирургии до сих пор нет эффективного сосудистого протеза диаметром менее 4 мм. Альтернативой может стать биodeградируемый сосудистый протез, обладающий пролонгированной резорбцией и способностью к регенерации. Полнота определения рисков несостоятельности биodeградируемых протезов сосудов малого диаметра, подвергаемых преclinical испытаниям, напрямую зависит от животной модели, выбранной для проведения подобных исследований. В настоящем литературном обзоре рассмотрены основные тенденции последних лет в выборе животных моделей для проведения преclinical испытаний биodeградируемых сосудистых протезов малого диаметра, а также оценена результативность исследований с учетом видоспецифических особенностей наиболее популярных мелких и крупных животных моделей.

Ключевые слова

Тканевая инженерия • Биodeградируемые полимеры • Электроспиннинг • Протез сосуда малого диаметра • Преclinical испытания • Мыши • Крысы • Овцы • Приматы

Поступила в редакцию: 17.07.2025; поступила после доработки: 05.08.2025; принята к печати: 31.08.2025

SPECIES-SPECIFIC CHARACTERISTICS OF WIDELY USED LABORATORY ANIMAL MODELS AND THEIR IMPACT ON THE EFFICACY OF PRECLINICAL STUDIES FOR SMALL-DIAMETER BIODEGRADABLE VASCULAR PROSTHESES (A REVIEW)

L.V. Antonova, E.A. Senokosova, M.Yu. Khanova, A.V. Mironov

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, blvd. named after academician L.S. Barbarash, Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

- Effective vascular grafts with diameters less than 4 mm remain unavailable on the market for cardiovascular surgery applications. Biodegradable grafts featuring prolonged resorption and regenerative potential are considered a viable alternative. The comprehensiveness of risk assessment for such grafts in preclinical trials is contingent upon the selected animal model.

Для корреспонденции: Лариса Валерьевна Антонова, antonova.la@mail.ru; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Corresponding author: Larisa V. Antonova, antonova.la@mail.ru; address: 6, blvd. named after academician L.S. Barbarash, Kemerovo, Russian Federation, 650002

Abstract

There is still no effective vascular prosthesis with a diameter of less than 4 mm on the market of products for the needs of cardiovascular surgery. A biodegradable vascular prosthesis with prolonged resorption and regenerative capacity may be an alternative. The completeness of determining the risks of failure of biodegradable prostheses of small-diameter vessels subjected to preclinical tests directly depends on the animal model chosen for such tests. This literature review presents the main trends in recent years in the selection of animal models for preclinical testing of biodegradable vascular prostheses of small diameter and evaluates the effectiveness of tests in the context of species-specific features of the most popular small and large animal models.

Keywords

Tissue engineering • Biodegradable polymers • Electrospinning • Small-diameter vascular prosthesis • Preclinical trials • Mice • Rats • Sheep • Primates

Received: 17.07.2025; received in revised form: 05.08.2025; accepted: 31.08.2025

Введение

Заболевания сердечно-сосудистой системы остаются одной из основных причин смертности во всем мире. Хирургическое лечение сердечно-сосудистой патологии сопровождается использованием синтетических или биологических трансплантатов, заменяющих отдельные элементы сердечно-сосудистой системы. Несмотря на интенсивное развитие материаловедения и тканевой инженерии, а также насыщенность рынка медицинских изделий, аутологичный материал по-прежнему остается предпочтительным, так как его применение снижает риски, связанные с биосовместимостью и долгосрочной эффективностью [1, 2].

Впервые о разработке синтетических протезов сосудов большого диаметра сообщили A.H. Blakemore и A.B. Voorhees, Jr. в 1952 г. [3]. Несмотря на это, спустя более 70 лет эффективный сосудистый протез диаметром менее 4 мм по-прежнему не создан [4]. В то же время современная наука располагает технологиями, позволяющими создавать полностью ремоделируемые функционально активные сосудистые протезы [1, 5]. С этой целью все чаще используют биodeградируемые полимеры, а также клетки и ткани пациентов, что позволяет разрабатывать протезы, способные к адаптивному росту и регенерации, и тем самым потенциально исключить необходимость повторных операций по замене несостоятельных сосудистых протезов [6–12].

В настоящее время выделяют два основных подхода к изготовлению биodeградируемых сосудистых протезов малого диаметра. Первый заключается в создании клеточнозаселенного протеза в пробирке в условиях имитации кровотока и с использованием (в идеале) собственных клеток и белков пациента [13–16]. Второй подход включает выращивание протеза непосредственно в организме на основе функционально активного высокопористого каркаса, способного задавать привлекаемым сосудистым клеткам вектор развития в сторону формирования полноценной новоо-

бразованной сосудистой ткани [17–21]. При этом каркас протеза со временем должен полностью рассасываться [22, 23].

Для придания протезам функциональной активности и с целью достижения полноценного ремоделирования используют различные биологически активные компоненты, но приоритет остается за белками с высокой проангиогенной активностью [2, 24, 25]. Сосудистые протезы относятся к медицинским изделиям третьего (высокого) класса риска [26]. К данному виду медицинских изделий предъявляют высокие требования как в части биосовместимости, так и долгосрочной эффективности. Первый шаг, определяющий функциональность будущего медицинского изделия, – полномасштабное тестирование *in vitro*, позволяющее в случае успеха переходить к преклиническим испытаниям на лабораторных животных. Однако именно результаты преклинических испытаний являются основополагающими, так как позволяют в условиях целостного организма проверить биосовместимость и долгосрочную эффективность разработанной конструкции.

Разнообразие животных, используемых в преклинических исследованиях прототипов медицинских изделий для сердечно-сосудистой хирургии, отражает отсутствие согласованных стандартов и моделей, что затрудняет интерпретацию результатов и возможность сравнения исследований между собой. Однако полнота определения рисков несостоятельности именно биodeградируемых сосудистых протезов, подвергаемых преклиническим испытаниям, напрямую зависит от животной модели, выбранной для подобных исследований, что связано в том числе с различной активностью клеток моноцитарно-макрофагальной системы, участвующих в резорбции биodeградируемых полимеров [27, 28]. Зачастую небольшие модели животных используют для оценки краткосрочной проходимости сосудистых протезов, а крупные животные модели – для проверки долгосрочной проходи-

мости протезов и особенностей функционирования и ремоделирования в условиях, приближенных к физиологии человека [29].

На основе данных мировой научной литературы в обзоре рассмотрены видоспецифические особенности наиболее популярных мелких и крупных животных моделей, влияющие на результативность преclinical испытаний биodeградируемых сосудистых протезов малого диаметра.

Мелкая животная модель

Модель мыши

Модель мыши не относится к часто используемым при тестировании сосудистым протезам малого диаметра. Это связано с ее малыми размерами и отставанием от человека как в эволюционном плане, так и по ключевым характеристикам обмена веществ и жизненного цикла. Диаметр магистральных артериальных сосудов мыши настолько мал, что вызывает затруднения как на этапе изготовления сосудистого протеза, так и при его имплантации. Тем не менее модель успешно использована рядом ученых для пилотных преclinical испытаний биodeградируемых сосудистых протезов малого диаметра.

Особенно активно с данной животной моделью работала команда ученых под руководством С.К. Breuer. Трубочатые каркасы диаметром от 0,7 до 1,0 мм изготавливали с добавлением сополимерного герметика из капролактона и L-лактида (P(CL/LA)) на основе полигликолевой кислоты (PGA-P(CL/LA)) или поли-L-молочной кислоты (PLLA-P(CL/LA)), имплантировали мышам SCID/bg в виде интерпозиционных трансплантатов нижней полой вены или аорты с констатацией высокой итоговой проходимости без признаков тромбоэмболических осложнений или образования аневризм [30]. При морфологической оценке эксплантированных образцов трубочатых каркасов через 3 нед. после имплантации наблюдался иммунный ответ с заметной инфильтрацией стенки протезов макрофагами и образованием гигантских многоядерных клеток инородного тела. Спустя 6 нед. на внутренней поверхности полимерных трубочатых каркасов было выявлено формирование неоинтимы, коллагеновых волокон и эндотелиального слоя [30].

В 2009 г. эта же группа опубликовала результаты 12-месячной проходимости сосудистых протезов диаметром менее 1 мм, изготовленных из поли-L-молочной кислоты, покрытых сополимером капролактона и L-лактида и заселенных эндотелиальными и гладкомышечными клетками человека [31]. Сосудистые протезы, имплантированные в инфраренальный отдел аорты мышей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом/bg, спустя год после имплантации сохраняли проходимость в 100% случаев. Доказано эффектив-

ное ремоделирование протезов с формированием неоинтимы и эндотелиальной выстилки, наличием в стенке гладкомышечных клеток, коллагена и эластина [31].

В другой работе представлены результаты имплантации мышам сосудистых протезов, заселенных мононуклеарной фракцией костного мозга без моноцитов и заселенных только моноцитами [32]. Отмечено, что диаметр сосудистых протезов, стенка которых была заселена только моноцитами, спустя 6 мес. после имплантации был значительно шире, чем диаметр сосудистых протезов, заселенных мононуклеарной фракцией костного мозга, не содержащей моноциты. Исследователи связали полученные результаты с возможной способностью моноцитов поддерживать проходимость трансплантатов. На наш взгляд, это утверждение является спорным по причине способности макрофагов участвовать в резорбции биodeградируемых полимеров, что, в свою очередь, может приводить к истончению стенки изделия и появлению тенденции аневризматического расширения просвета сосудистых протезов [32].

Известно, что макрофаги и их взаимодействие с полимерными материалами в условиях организма определяют эффективность процессов раннего ремоделирования [33]. Так, реакция макрофагов мыши при контакте с высокопористыми матриксами на основе биodeградируемых полимеров исчерпывающе изучена К. Garg с коллегами [34]. *In vitro* показано влияние размера волокон и пор каркаса из полидиоксанона, изготовленного методом электро-спиннинга, на поляризацию макрофагов, полученных из костного мозга мышей, на регенеративный (M2) или воспалительный (M1) фенотипы. Выявлена корреляция между увеличением размера волокон/пор и повышенной экспрессией маркера M2 – аргиназы 1 (Arg1), а также снижением экспрессии маркера M1 – индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS). Секрета ангиогенных цитокинов VEGF, TGF- β 1, bFGF и ангиогенез были выше среди макрофагов, культивированных на полимерных каркасах с более крупным размером волокон/пор. При этом размер пор каркаса являлся более значимым, по сравнению с диаметром волокон, регулятором поляризации макрофагов костного мозга, составляющих основу каркаса [34].

Другие исследователи использовали трансгенную мышиную модель CD11b-рецептора дифтерийного токсина для изучения роли макрофагов при стенозе тканеинженерных сосудистых протезов [35]. Обнаружено, что переход макрофагов от фенотипа M1 к фенотипу M2 коррелирует с усилением стеноза трансплантата, который был значительно выражен у мышей с дифтерийным токсином, а также у мышей, у которых макрофаги были истощены в результате химической обработки [35]. С другой стороны, недостаток макрофагов в мелкопористых трансплан-

татах подавлял проникновение эндотелиальных и гладкомышечных клеток в трансплантаты, а также препятствовал отложению коллагена и долговременному ремоделированию, что позволяет предположить решающую роль инфильтрации макрофагами в успешном ремоделировании биодеградируемых сосудистых протезов [35, 36].

Модель крысы

Наиболее популярной и доступной животной моделью для проведения преclinical испытаний (до 42,0% всех исследований) во всем мире является модель крысы. Как правило, имплантация протезов сосудов диаметром 1,0–2,0 мм проводится в брюшную часть аорты крыс [8, 25, 29, 37–40]. За последние пять лет опубликовано множество результатов преclinical испытаний на модели крысы биодеградируемых сосудистых протезов различного полимерного состава и функционального наполнения с максимальной продолжительностью наблюдения до 24 мес. (таблица). Обращает внимание высокий процент проходимости имплантированных протезов в отдаленном периоде, достигающий 100,0% в 83,3% заявленных исследований.

Показано, что заселение клетками пористой стенки биодеградируемого протеза после его имплантации в сосудистое русло крыс происходит благодаря естественным процессам ремоделирования имплантата через проникновение клеточных элементов в каркас протеза с формированием в условиях долгосрочных имплантаций полноценных неоинтимы и неоадвентиции [8, 25, 50, 51, 53]. Средний слой обычно представлен тканью, состоящей из фибробластоподобных клеток, макрофагов, гигантских клеток инородного тела, причем количество последних напрямую зависит от степени резорбции биодеградируемого трубчатого каркаса эксплантированного сосудистого протеза к моменту проведения гистологического исследования [44, 48]. Скорость эндотелизации внутренней поверхности сосудистых протезов малого диаметра, особенно обладающих пористой поверхностью, оказывает решающее влияние на проходимость данных протезов после имплантации. Однако известная склонность крыс к быстрой эндотелизации и невозможность вшить протез длиной более 1 см в основной массе обеспечивают благоприятный исход долгосрочных имплантаций вне зависимости от использованного материала для создания протезов [25, 42, 56]. Данный факт подтвержден в ряде публикаций отдельных научных команд, указавших на значимое снижение процента проходимости биодеградируемых сосудистых протезов в случае продолжения их тестирования на крупных животных моделях (собаки, овцы) [8, 47]. Как и у людей, у собак и овец отсутствует спонтанная эндотелизация сосудистых трансплантатов, и они, как правило, гипертромбогенны. Поэтому резуль-

таты преclinical испытаний на модели мыши и крысы нельзя считать основополагающими как в отношении выявления всех рисков несостоятельности разработанного медицинского изделия, так и прогнозирования эффективности данного медицинского изделия у людей [29].

Кальцификация стенки сосудистых трансплантатов остается серьезной проблемой и связана с сосудистой недостаточностью из-за механической дисфункции. Во время процесса кальцификации сосудистые гладкомышечные клетки подвергаются остеохондрогенной трансдифференцировке, что приводит к эктопической минерализации в стенках трансплантата [57]. Современные стратегии борьбы с кальцификацией сосудистых трансплантатов включают предотвращение пассивного отложения кальция с помощью полимерного покрытия и гепаринизации [58], стимулирование ремоделирования матрикса для уменьшения воздействия инородных материалов и предотвращения кальцификации, создание мелких кровеносных сосудов с иммуномодулирующими свойствами за счет включения биоактивных материалов и молекул для уменьшения воспаления и предотвращения кальцификации [25], а также создание трансплантатов с антиоксидантными соединениями, способными уничтожать свободные радикалы и поддерживать баланс внутриклеточных активных форм кислорода [57].

Следует отметить, что крысиная модель показала высокую эффективность при оценке рисков кальцификации сосудистых протезов. Через выраженность сформировавшейся кальцификации можно судить не только о биосовместимости материала, из которого изготовлен каркас сосудистого протеза, и сохранности функциональной составляющей сосудистых протезов, но и о влиянии места имплантации на особенности ремоделирования и развития кальцификации. На основании сравнительного анализа степени кальцификации биодеградируемых сосудистых протезов, разработанных Л.В. Антоновой и соавт., было получено косвенное доказательство того, что именно присутствие комплекса проангиогенных факторов в составе протезов позволило синхронизировать тканеобразование, предотвратить клеточный апоптоз и, как следствие, значительно уменьшить выраженность кальцификации стенок протезов. Это, в свою очередь, способствовало лучшей долгосрочной эффективности протезов [25]. По результатам исследования Т. Sologashvili и коллег, в котором сосудистые протезы малого диаметра на основе поликапролактона были имплантированы крысам как в сонную артерию, так и в аорту, каротидные трансплантаты показали более высокие показатели эндотелизации, клеточной инфильтрации, эластичности и более низкую скорость кальцификации по сравнению с аортальными трансплантатами [59].

Результаты преclinical испытаний биodeградируемых сосудистых протезов за последние 5 лет на различных моделях
Results of Preclinical Trials of Biodegradable Vascular Grafts over the Past 5 Years on Various Models

№	Диаметр/длина протеза сосуда, мм / Diameter/length of vessel prosthesis, mm	Материал / Material	Срок имплантации / Implantation period	Процент проходимости / Percentage of passability, %	Библиографическая ссылка / Bibliographic reference	
Преclinical испытания на модели крысы, имплантация в брюшную часть аорты / Preclinical trials in rat models, implantation into the abdominal aorta						
1	1,1/10,0	PCL	3 мес. / month	100,0	Kim S.E. et al. [41]	
		PCL/AEMA/Heparin				
		PCL/AEMA/Heparin/ VEGF				
2	1,0/10,0	PCL/PLGA/Heparin	12 мес. / month	88,9	Xiao Y. et al. [42]	
3	1,7/10,0	PCL/PDO	3 мес. / month	100,0	Obiweluzor F.O. et al. [43]	
4	2,0/5,0	PCL	6 мес. / month	100,0	Dokuchaeva A.A. et al. [44]	
5	1,0/10,0	PCL/Gel/VEGF/Heparin	4 мес. / month	100,0	Fahad M.A.A. et al. [45]	
6	2,0/8,0	CE-Upy-PCL	3 мес. / month	100,0	Bonito V. et al. [46]	
		CE-Upy-PCL/Upy-HBP/Heparin				
		CE-Upy-PCL/Upy-BP/Heparin/IL-4				
7	1,0/10,0	1) PLLA 2) PLLA/Heparin 3) PSLA/PSLA 4) PSLA/PLLA/Heparin	3 мес. / month	100,0	Navarro R.S. et al. [40]	
8	2,0/10,0	PCL/DPT/DPB	2 нед. / 2 weeks	100,0	Yan H. et al. [47]	
9	2,0/10,0	SF	24 мес. / month	75,0	Ding X. et al. [48]	
10	2,0/10,0	PCL	3 мес. / month	100,0	Dokuchaeva A.A. et al. [49]	
11	1,65/20,0	PCL	6 мес. / month	100,0	Horakova J. et al. [50]	
12	3,0/10,0	PCL/Fibrin	9 мес. / month	100,0	Zhao L. et al. [51]	
13	1,8/20,0	8% PCL/S-NO-HSA	3 мес. / month	100,0	Enayati M. et al. [52]	
14	2,0/10,0	PCL/Gel/Heparin	6 мес. / month	100,0	Xing Y. et al. [53]	
15	2,0/10,0	PCL-ONO2	3 мес. / month	100,0	Yang S. et al. [54]	
16	1,5/30,0	PU/SF	1 мес. / month	100,0	Tanaka T. et al. [55]	
17	2,0/10,0	PHBV/PCL/VEGF/bFGF/SDF-1 α	12 мес. / month	100,0	Antonova L.V. et al. [8]	
№	Диаметр/длина протеза сосуда, мм / Diameter/ length of vessel prosthesis, mm	Зона имплантации / Implantation area	Материал / Material	Срок имплантации / Implantation period	Процент проходимости / Percentage of passability, %	Библиографическая ссылка / Bibliographic reference
Преclinical испытания на модели овцы/козы / Preclinical trials in an ovine/goat models						
1	4,0/40,0	Сонная артерия / Carotid artery	PHBV/PCL/VEGF/bFGF/SDF/Ило	18 мес. / month	50,0	Antonova L.V. et al. [20]
2	4,0/40,0		PCL/Ило/A	6 мес. / month	50,0	Antonova L.V. et al. [21]
3	5,0/50,0		PHBV/PCL/Ило/A		0,0	
4	5,0/30,0		PLCL/Heparin	8 нед. / 8 weeks	100,0	Matsuzaki Yu. et al. [64]
5	7,0/50,0		PCL/PU	11 мес. / month	100,0	Kazemzadeh G. et al. [65]
6	4,76/70,0		PET/PU/PCL		0,0	
7	5,0/170,0	Артериовенозное шунтирование / Arteriovenous bypass	PCL-BU/PC-Upy	6/12 мес. / month	100,0	Marzi J. et al. [66]
8	6,0/80,0		PCL/pPGS/PVA	15 сут. / 15 days	50,0	Stowell C.E.T. et al. [67]
			SF/PU	3 мес. / month	100,0	Riboldi S.A. et al. [68]
			PC-BU/PCL/SDF-1 α	3 мес. / month	50,0	Besseling P.J. et al. [69]

Примечание: AEMA – 2-аминоэтилметакрилат; Heparin – гепарин; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; PCL – поликапролактон; PLGA – сополимер полимолочной и полигликолевой кислот; PDO – полидиоксанон; Gel – желатин; PSLA – поли(спироллактон-ко-молочная кислота); PLLA – поли-L-молочная кислота; SF – фиброин шелка; PHBV – полигидроксибутират/валерат; bFGF – основной фактор роста фибробластов; SDF-1 α – хемоаттрактантная молекула SDF-1 α ; PU – полиуретан; PET – полиэтилентерефталат; Ило – илопрост; A – катионный амфифил 1,5-Бис-(4-тетрадецил-1,4-диазониабисцикло[2.2.2]октан-1-ил)пентан тетрабромид; PLCL – поли(L-лактид-ко-капролактон); pPGS – преполлимер поли(глицерол себакат)а (PGS); PVA – поливиниловый спирт; IL-4 – интерлейкин 4; PCL-ONO2 – PCL с нитратами; CE-Upy-PCL – уреидопиримидинон (Upy), с удлиненной цепью (CE), поликапролактон (PCL); Upy-HBP – уреидопиримидинон, модифицированный гепарин-связывающим пептидом; DPB – 1,2-димиристоил-глицеро-3-фосфоэтанолламин-N-метоксид(DMPE)-PEG-конъюгированный антикоагулянт бивалирудин (DPB); DPT – DMPE-PEG-конъюгированные модификации TPS-пептида; Fibrin – фибрин; S-NO-HSA – S-нитрозо-альбумин человеческой сыворотки; PCL-BU – поликапролактон2000-Bisurea; PC-Upy – поли(гексаметилен)-карбонат-уреидо-пиримидинон; PC-BU polycarbonate-bisurea) – супрамолекулярный поликарбонатный бисуреа.

Note: AEMA – 2-aminoethyl methacrylate; Heparin – heparin; VEGF – vascular endothelial growth factor; PCL – polycaprolactone; PLGA – polylactic acid-polyglycolic acid copolymer; PDO – polydioxanone; Gel – gelatin; PSLA – poly(spirolactone-co-lactic acid); PLLA – poly-L-lactic acid; SF – silk fibroin; PHBV – polyhydroxybutyrate/valerate; bFGF – basic fibroblast growth factor; SDF-1 α – SDF-1 α chemoattractant molecule; PU – polyurethane; PET – polyethylene terephthalate; Ilo – iloprost; A – cationic amphiphile 1,5-Bis-(4-tetradecyl-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octan-1-yl)pentane tetrabromide; PLCL – poly(L-lactide-co-caprolactone); pPGS – prepolymer poly(glycerol sebacate) (PGS); PVA – polyvinyl alcohol; IL-4 – interleukin 4; PCL-ONO2 – PCL with nitrates; CE-Upy-PCL – ureidopyrimidinone (Upy), with an extended chain (CE), polycaprolactone (PCL); Upy-HBP – ureidopyrimidinone modified with heparin-binding peptide; DPB – 1,2-dimyristoyl-glycero-3-phosphoethanolamine-N-methoxy (DMPE)-PEG-conjugated anticoagulant bivalirudin (DPB); DPT – DMPE-PEG-conjugated modifications of TPS peptide; Fibrin – fibrin; S-NO-hsa – S-nitroso-albumin of human serum; PCL-BU – polycaprolactone 2000-Bisurea; PC-Upy – poly(hexamethylene)-carbonate-ureido-pyrimidinone; PC-BU polycarbonate-bisurea) – supramolecular polycarbonate bisurea.

Таким образом, модель мелких лабораторных животных при использовании в преκληических испытаниях не отражает всех рисков несостоятельности биодеградируемых сосудистых протезов по причине значимой разницы с человеком в эволюционном плане (обмен веществ, активность клеток ретикуло-гистиоцитарной системы), невозможности протестировать длинные протезы и склонности к спонтанной эндотелизации. Однако модель крысы пригодна для оценки риска дистрофической кальцификации биодеградируемых сосудистых протезов.

Крупная животная модель

Модель овцы (козы)

Овцы и козы – быстро взрослеющие животные, подходящие для использования в долгосрочных исследованиях благодаря экономической эффективности, простоте содержания и сходству их сердечно-сосудистой физиологии с физиологией человека. Общая сонная артерия взрослых особей обладает необходимыми длиной и диаметром (4,0–6,0 мм), не имеет крупных разветвлений и обеспечивает удобный доступ для имплантации сосудистых протезов и последующей оценки их проходимости с помощью ультразвуковых методов. В связи с этим данная животная модель подходит для проведения преκληических испытаний биодеградируемых сосудистых протезов малого диаметра [29, 60, 61]. Также овец используют для моделирования наилучшего случая, что позволяет тестировать прототипы медицинских изделий в максимально строгих условиях с повышенным риском тромбообразования и кальцификации [62]. Тем не менее, согласно метаанализу S.E. Koch и соавт., овец используют в качестве модели для преκληических испытаний крайне редко – в 7,0%, тогда как крыс – в 42,0%, мышей – в 17,0%, кроликов – в 16,0%, собак – в 13,0% всех опубликованных исследований на животных [63].

Как видно в *таблице*, в 50,0% исследований процент проходимости имплантированных биодеградируемых сосудистых протезов не превышал 50,0%, а в некоторых исследованиях составлял 0,0%. Превалирующая продолжительность преκληических испытаний на овцах – 6 мес. [63]. Причина низкой проходимости сосудистых протезов заключается в высокой тромбогенности модели овцы, признанной многими исследователями [37]. Доказано, что тромбоциты овец имеют повышенный ответ на индукцию аденозиндифосфатом, но практически не отвечают на индукцию адреналином [70]. Коагуляционный гемостаз овец характеризуется повышенной активностью протромбинового комплекса, укорочением тромбинового времени, выраженным снижением активности противосвертывающей и фибринолитической систем [70].

При этом доказано, что овцы более склонны к тромбообразованию, чем пациенты с ишемической болезнью сердца: образование сгустка у овец происходило быстрее, а плотность сгустка превышала таковую у пациентов с ишемической болезнью сердца, что ставит под сомнение возможность безоговорочного принятия отрицательных результатов тестирования биодеградируемых сосудистых протезов малого диаметра, полученных на модели овцы. Таким образом, необходимо подтверждение или опровержение полученных отрицательных результатов на другой крупной животной модели [70].

Биодеградируемые сосудистые протезы обладают способностью расти вместе с реципиентами, что имеет важное клиническое значение при трансплантации детям [71, 72]. При этом ключевым фактором остается баланс между скоростью формирования новообразованной сосудистой ткани и скоростью биодеградации материала, из которого изготовлен сосудистый протез. В случае отсутствия подобного синергизма возможны формирование аневризм и, как следствие, тромбоз, либо патологическое ремоделирование стенки аневризматически расширенного сосудистого протеза. В литературе встречается ряд публикаций, в которых отмечена ускоренная резорбция биодеградируемых сосудистых протезов малого диаметра, изготовленных методом электроспиннинга и имплантированных в сонные артерии овец.

Так, С.Е.Т. Stowell и соавт. выявили расширение просвета протезов и разрыв их стенки через 15 сут после имплантации в сонные артерии овец [67]. Протезы были выполнены методом электроспиннинга из поли(глицерол себакат)а (PGS), покрыты фторполимером (pPGS) и армирующей оболочкой из поликапролактона [67].

Также Л.В. Антонова с соавт. отмечали начало формирования аневризматического расширения стенок сосудистых протезов из полигидроксипутирата-ко-валерата (PHBV), поликапролактона и проангиогенных факторов уже спустя 1,5 мес. после их имплантации в сонные артерии овец, с максимальной выраженностью через 6 мес. после процедуры [20]. При всем удовлетворительном ремоделировании стенки аневризматически расширенных протезов процент их проходимости через 18 мес. после имплантации снизился до 50,0% [20]. Отсутствие ламинарного кровотока, завихрения и застой крови в отдельных участках аневризматически измененных сосудистых протезов приводят к повреждению тромбоцитов и активации факторов свертывания крови. Следовательно, нарушение гемодинамики в сочетании с контактом крови с чужеродным материалом повышает риск тромбоза аневризматически расширенных сосудистых протезов, на что и указали авторами [20].

Схожие проблемы были описаны Т. Fukunishi и соавт. и Yu. Matsuzaki и соавт. [64, 73]. Аневризматическое расширение стенки двуслойных биодеградируемых сосудистых протезов, выполненных из поликапролактона (внешний слой) и сополимера поли (l-лактид-со-э-капролактона) (внутренний слой), наблюдалось уже через 4 нед. Спустя 6 мес. после имплантации диаметр сосудистых протезов увеличился почти в 4 раза [64].

Важно отметить, что все вышеперечисленные команды не получали аневризматического расширения стенок аналогичных прототипов сосудистых протезов в предшествующих долгосрочных преклинических испытаниях на мелкой животной модели (мышь и крысы), что подтверждает более высокую активность клеток моноцитарно-макрофагального звена именно у овец и значимо отличается в этом отношении овец от других мелких и крупных лабораторных животных [25, 73, 74]. Соответственно, риск преждевременной резорбции стенок биодеградируемых сосудистых протезов эффективнее изучать на модели овец.

Полноценность ремоделирования стенки биодеградируемых сосудистых протезов в значительной степени определяется структурой поверхности протезов и характером пористости. Ряд авторов сообщают о влиянии размера пор на скорость формирования новообразованной сосудистой ткани на базе рассасывающегося полимерного трубчатого каркаса биодеградируемого сосудистого протеза [75]. Выявлены определенные закономерности ремоделирования биодеградируемых сосудистых протезов малого диаметра с разной пористостью стенки, имплантированных в сонные артерии овец, указывающие на то, что сосудистые протезы с порами 10 мкм имели самую высокую плотность клеток в толще своей стенки, а сосудистые протезы с диаметром пор 4 мкм оказались устойчивыми к аневризмобразованию и сохранили первоначальный диаметр спустя 12 мес. после имплантации [76].

Дистрофическая кальцификация значительно ухудшает долгосрочную жизнеспособность протезных биоматериалов [77]. Повышенный метаболизм кальция у овец предопределяет кальцификацию имплантированных тканей и, следовательно, является важным параметром при оценке эффективности трансплантата [37]. При этом, по мнению большинства авторов, биодеградируемые сосудистые протезы гораздо меньше подвержены кальцификации в сравнении с их синтетическими аналогами при тестировании на модели овец [20, 64, 77].

Таким образом, модель овцы позволяет отследить дополнительные риски несостоятельности биодеградируемых сосудистых протезов малого диаметра в виде высокого процента тромбоза и раннего формирования аневризм за счет более бы-

строй резорбции стенки биодеградируемых каркасов протезов.

Модель примата

Опыты на обезьянах составляют примерно 1% всех исследований на животных. Однако именно этот процент работ позволил совершить ряд крупных открытий, спасти жизнь, сохранить здоровье миллионам людей и открыть перспективу успешной профилактики и лечения многих заболеваний [78]. Эволюционное родство обезьян с человеком, объединенных отрядом приматов, и анатомо-физиологическое сходство позволяют переносить результаты экспериментов непосредственно или с минимальной коррекцией на людей и рассматривать полученные данные как наиболее точное отражение закономерностей, происходящих в человеческом организме. Неслучайно обезьян стали называть лабораторными двойниками человека [78]. Приматы демонстрируют значительное сходство с человеком в физиологии сердечно-сосудистой системы и механизмов тромбообразования, а также высокую предрасположенность к развитию атеросклероза [78–80]. Показатели крови и реактивность у человека и приматов также очень схожи [81]. У приматов могут развиваться атеросклеротические поражения после употребления в пищу продуктов с высоким содержанием холестерина и жиров [37].

Кроме того, приматы имеют схожие с людьми механизмы гемостаза. Отличающиеся от человека приматы, например бабуины, обладают рядом преимуществ, таких как большая доступность клеточных маркеров, неинвазивных технологий визуализации, методов оценки тромбоза и ограниченная фиброзная инкапсуляция, по сравнению с другими моделями крупных животных. Таким образом, эксперименты на приматах значительно сложнее и дороже, чем опыты на классических лабораторных животных – мышах, крысах, кроликах, морских свинках. При этом по уровню информативности им нет альтернативы [37, 78].

Тем не менее дискуссии о допустимости проведения экспериментов на приматах продолжают до сих пор. Многие журналы принимают к печати публикации лишь с заключением комиссий по биоэтике, регламентирующим вопросы содержания и использования приматов в эксперименте. Исследование гемосовместимости *in vivo* и функциональных свойств медицинских изделий на приматах запрещено законом ЕС (86/609/ЕЕС) и отдельными государственными законами. Возможно, этим и обусловлено крайне немногочисленное количество новых публикаций преклинических испытаний на модели приматов, которые на сегодняшний день проводятся преимущественно в США и России для тестирования медицинских изделий и лекарственных препаратов.

В исследовании S.L. Dahl с соавт. на модели приматов был протестирован первый биодеградируемый сосудистый протез малого диаметра, изготовленный из полигликолевой кислоты и заселенный аллогенными гладкомышечными клетками сосудов человека, которые культивировались на поверхности протеза в течение 7–10 нед. в условиях *in vitro* для обеспечения существенного ремоделирования матрикса и выработки коллагена. Далее выполнена децеллюляризация протеза с целью сведения к минимуму его тромбогенности, иммуногенности и обеспечения возможности длительного хранения. Децеллюляризованные сосудистые протезы диаметром 6 мм были имплантированы в модель артериовенозного шунтирования у бабуина, где они сохраняли проходимость и прочность в течение 6 мес. После того как трансплантаты были удалены и исследованы гистологически, на них не было обнаружено признаков фиброза, кальцификации или гиперплазии неоинтимы [82]. Возможность хранения подобных протезов в течение нескольких месяцев и более означает, что их можно подготовить заранее и транспортировать по мере необходимости, что делает их легкодоступными трансплантатами для человека.

Пример успешного тестирования биодеградируемых сосудистых протезов малого диаметра, обладающих проангиогенной активностью, на модели павианов, продемонстрирован командой НИИ КПССЗ (Россия) [83]. Сосудистые протезы были изготовлены методом эмульсионного электроспиннинга из полимерной композиции поликапролактона и полиуретана с комплексом проангиогенных факторов и атромбогенным лекарственным покрытием. Протезы диаметром 3,0–3,5 мм и длиной 4,5 см были имплантированы в бедренные артерии возрастных самцов павианов. Итоговая проходимость сосудистых протезов спустя 6 мес. после имплантации составила 83,3%. Эксплантированные протезы визуально напоминали нативную сосудистую ткань, анастомозы были идентифицированы только по наличию швов. Пристеночных тромбов, аневризмообразования или сужения просвета проходимых протезов не выявлено. При морфологическом исследовании эксплантированных образцов протезов отмечена сохранность каркаса изделия. Ремоделирование стенки протеза привело к формированию неоинтимы толщиной 192,9 (138,4; 258,1) мкм, неоадвентиции толщиной 233,2 (188,1; 510,4) мкм и сплошного эндотелиального монослоя на всем протяжении протезов со стороны просвета. Признаки воспаления и кальцификации отсутствовали [83]. Успех данных преclinical испытаний с использованием приматов продемонстрировал, что готовые бесклеточные биодеградируемые сосудистые протезы могут быть приемлемой альтернативой синтетическим сосудистым протезам и

обладают высоким потенциалом клинической эффективности.

Тем не менее в метаанализе доклинических исследований тканеинженерных сосудистых протезов малого диаметра (менее 6 мм) на крупных лабораторных животных (собака, овца, коза, свинья, нечеловеческий примат) показано, что проходимость тканеинженерных сосудистых протезов повышается в соответствии с увеличением их диаметра и составляет 63,5, 89 и 100% для протезов диаметром 3, 4 и 5 мм, соответственно [84]. При этом 90% изделий были протестированы в артериальном русле, в то время как только 9 и 1% – в условиях артериовенозного и венозного шунтирования. Длина таких протезов должна превышать диаметр в 10 раз, чтобы избежать ложноположительной проходимости [61]. Выявлено, что на проходимость в значительной степени оказывали влияние качество рецеллюляризации, длина и диаметр тканеинженерных сосудистых протезов малого диаметра, модификация поверхности и предварительная обработка, тогда как типы каркасов были менее важны. При этом антитромботическая модификация поверхности сосудистых протезов оказывала незамедлительное положительное влияние на проходимость протезов, тогда как эффективность послеоперационной антитромбоцитарной терапии не оказывала какого-либо существенного влияния на проходимость [84, 85].

Заключение

Полнота определения рисков несостоятельности биодеградируемых сосудистых протезов малого диаметра, подвергаемых преclinical испытаниям, напрямую зависит от животной модели, выбранной для проведения подобных исследований. В силу значимых эволюционных отличий от человека (обмен веществ, активность клеток ретикуло-гистиоцитарной системы), невозможности испытаний длинных протезов и склонности к спонтанной эндотелизации модель мелких лабораторных животных (мышь и крысы) не эффективна в выявлении рисков несостоятельности биодеградируемых сосудистых протезов, однако может применяться в пилотных исследованиях и оценке риска кальцификации сосудистых протезов.

Из-за высокой тромбогенности модели овцы результаты долгосрочных преclinical испытаний биодеградируемых сосудистых протезов малого диаметра на данной животной модели редко завершаются 100,0% проходимостью, что требует повтора исследований на другой крупной животной модели. Однако только на модели овцы выявлен факт ускоренной биодеградации полимеров, приводящий к аневризмообразованию стенок сосудистых протезов, что заставляет более тщательно подходить к выбору полимеров для изготовления

биodeградируемых сосудистых протезов либо своевременно задумываться о формировании антианевризматической защиты таких протезов. Несмотря на агрессивность модели овцы в отношении кальцификации низкая подверженность кальцификации биodeградируемых сосудистых протезов в сравнении с массивной кальцификацией синтетических сосудистых протезов является демонстрацией высокой биосовместимости и сохранности ремоделирования биodeградируемых сосудистых протезов.

Модель приматов – редко используемая, но максимально приближенная к человеку. Сравнительный анализ результатов преклинических испытаний биodeградируемых сосудистых протезов подтвердил меньшую агрессивность приматов в отношении тромбо- и аневризмобразования на овечьей модели. Успех преклинических испытаний биodeградируемых сосудистых протезов на приматах постулирует высокий потенциал их клинической эффективности у человека.

Конфликт интересов

Л.В. Антонова входит в редакционную коллегию

Информация об авторах

Антонова Лариса Валерьевна, доктор медицинских наук ведущий 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** 0000-0002-8874-0788

Сенокосова Евгения Андреевна, кандидат биологических наук заведующий 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

Ханова Марьям Юрисовна, 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** 0000-0002-8826-9244

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

Вклад авторов в статью

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

журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». Е.А. Сенокосова заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.Ю. Ханова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Миронов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Результаты получены при поддержке Российской Федерации в лице 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).

Author Information Form

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

CEA – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ХМЮ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

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

SEA – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

КМЮи – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kitsuka T., Hama R., Ulziibayar A., Matsuzaki Y., Kelly J., Shinoka T. Clinical Application for Tissue Engineering Focused on Materials. *Biomedicines*. 2022;10(1439). doi:10.3390/biomedicines10061439.
- Nelson R.A., Rhee E.K., Alaeddine M., Nikkhhah M. Advances in Biomaterials for Promoting Vascularization. *Current Stem Cell Reports*. 2022;8:184-196. doi:10.1007/s40778-022-00217-w.
- Blakemore A.H., Voorhees A.B., Jr. The Use of Tubes Constructed from Vinyon n Cloth in Bridging Arterial Defects - Experimental and Clinical. *Ann. Surg.* 1954;140(3): 324-334. doi:10.1097/0000658-195409000-00008.
- Naegeli K.M., Kural M.H., Li Yu., Wang J., Hugentobler E.A., Niklason L.E. Bioengineering Human Tissues and the Future of Vascular Replacement. *Circulation Research*. 2022;131:109-126. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.319984.
- 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.
- Matsuzaki Y., John K., Shoji T., Shinoka T. The Evolution of Tissue Engineered Vascular Graft Technologies: From Preclinical Trials to Advancing Patient Care. *Appl. Sci.* 2019;9(7):1274. doi:10.3390/app9071274.
- Durán-Rey D., Crisóstomo, V., Sánchez-Margallo, J.A., Sánchez-Margallo, F.M. Systematic Review of Tissue-Engineered Vascular Grafts. *Front Bioeng Biotechnol.* 2021;9:771400. doi:10.3389/fbioe.2021.771400.
- Antonova L., Kutikhin A., Sevostianova V., Velikanova E., Matveeva V., Glushkova T., Mironov A., Krivkina E., Shabaev A., Senokosova E., Barbarash L. bFGF and SDF-1 α Improve In Vivo Performance of VEGF-Incorporating Small-Diameter Vascular Grafts. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;4(4):302. doi:10.3390/ph14040302.
- Melchiorri A.J., Hibino N., Best C.A., Yi T., Lee Y.U., Kraynak C.A., Kimerer L.K., Krieger A., Kim P., Breuer C.K., Fisher, J.P. 3D-Printed Biodegradable Polymeric Vascular Grafts. *Adv Healthc Mater*. 2016;5(3):319-325. doi:10.1002/adhm.201500725.
- Almasi-Jaf A., Shamloo A., Shaygani H., Seifi S. Fabrication of heparinized bi-layered vascular graft with PCL/PU/gelatin co-electrospun and chitosan/silk fibroin/gelatin freeze-dried hydrogel for improved endothelialization and enhanced mechanical properties. *Int J Biol Macromol*. 2023;253(2):126807. doi:10.1016/j.ijbiomac.2023.126807.
- Malektaj H., Nour S., Imani R., Siadati M.H. Angiogenesis induction as a key step in cardiac tissue Regeneration: From angiogenic agents to biomaterials. *International Journal of Pharmaceutics* 2023;643:123233. doi:10.1016/j.ijpharm.2023.123233.
- 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.
- Robotti F., Franco D., Bänninger L., Wyler J., Starck C.T., Falk V., Poulidakos D., Ferrari A. The influence of surface microstructure on endothelialization under supraphysiological wall shear stress *Biomaterials*. 2014;35:8479e8486. doi:10.1016/j.biomaterials.2014.06.046.
- Cai Q., Liao W., Xue F., Wang X., Zhou W., Li Y., Zeng W. Selection of different endothelialization modes and different seed cells for tissue-engineered vascular graft. *Bioactive Materials*. 2021;6:2557-2568. doi:10.1016/j.bioactmat.2020.12.021.
- Ханова М.Ю., Великанова Е.А., Матвеева В.Г., Кривкина Е.О., Глушкова Т.В., Севостьянова В.В., Кутихин А.Г., Антонова Л.В. Формирование монослоя эндотелиальных клеток на поверхности сосудистого протеза малого диаметра в условиях потока. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2021;23(3):101-114. doi:10.15825/1995-1191-2021-3-101-114. (M.Yu. Khanova, E.A. Velikanova, V.G. Matveeva, E.O. Krivkina, T.V. Glushkova, V.V. Sevostianova, A.G. Kutikhin, L.V. Antonova. Endothelial cell monolayer formation on a small-diameter vascular graft surface under pulsatile flow conditions. *Russian journal of transplantology and artificial organs*. 2021;13(3):83-94. doi:10.15825/1995-1191-2021-3-101-114.
- Kojima T., Nakamura T., Saito J., Hidaka Yu., Akimoto T., Inoue H., Chick C.N., Usuki T., Kaneko M., Miyagi E., Ishikawa Y., Yokoyama U. Hydrostatic pressure under hypoxia facilitates fabrication of tissue-engineered vascular grafts derived from human vascular smooth muscle cells in vitro. *Acta Biomaterialia*. 2023;171:209-222. doi:10.1016/j.actbio.2023.09.041.
- Stowell C.E.T., Wang Y. Quickening: Translational design of resorbable synthetic vascular grafts. *Biomaterials*. 2018;173:71-86. doi:10.1016/j.biomaterials.2018.05.006.
- Tang Y., Yin L., Gao S., Long X., Du Z., Zhou Y., Zhao S., Cao Y., Pan S. A small-diameter vascular graft immobilized peptides for capturing endothelial colony-forming cells. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2023;11:1154986. doi:10.3389/fbioe.2023.1154986.
- Zulkiffi M.Z.A., Nordin D., Shaari N., Kamarudin S.K. Overview of Electrospinning for Tissue Engineering Applications. *Polymers*. 2023;15:2418. doi:10.3390/polym15112418.
- Antonova L.V., Krivkina E.O., Sevostianova V.V., Mironov A.V., Rezvova M.A., Shabaev A.R., Tkachenko V.O., Krutitskiy S.S., Khanova M.Y., Sergeeva T.Y., Matveeva V.G., Glushkova T.V., Kutikhin A.G., Mukhamadiyarov R.A., Deeva N.S., Akentieva T.N., Sinitsky M.Yu., Velikanova E.A., Barbarash L.S. Tissue-Engineered Carotid Artery Interposition Grafts Demonstrate High Primary Patency and Promote Vascular Tissue Regeneration in the Ovine Model. *Polymers*. 2021;13:2637. doi:10.3390/polym13162637.
- 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.
- Kim J.Y., Kim J.I., Park C.H., Kim C.S. Design of a modified electrospinning for the in-situ fabrication of 3D cotton-like collagen fiber bundle mimetic scaffold. *Materials Letters*. 2019;236:521-525. doi:10.1016/j.matlet.2018.10.087.

23. Di Francesco D., Pigliafreddo A., Casarella S., Di Nunno L., Mantovani D., Boccafoschi F. Biological Materials for Tissue-Engineered Vascular Grafts: Overview of Recent Advancements. *Biomolecules*. 2023;13:1389. doi:10.3390/biom13091389.
24. 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 small-diameter vascular grafts by modulating the local inflammatory response. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2022;10:1066266. doi: 10.3389/fbioe.2022.1066266.
25. 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. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018;7(2):25-36. doi:10.17802/2306-1278-2018-7-2-25-36.
- 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.
26. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 6 июня 2012 г. N 4н г. Москва «Об утверждении номенклатурной классификации медицинских изделий» Регистрационный N 24852. Зарегистрирован в Минюсте РФ 9 июля 2012 г. Дата подписания: 06.06.2012. Опубликован: 23.10.2012. Вступает в силу: 04.11.2012.
27. Rashid S.T., Salacinski H.J., Hamilton G., Seifalian A.M. The use of animal models in developing the discipline of cardiovascular tissue engineering: a review. *Biomaterials*. 2004;25(9):1627-1637. doi:10.1016/s0142-9612(03)00522-2.
28. Das A., Smith R.J., Andreadis S.T. Harnessing the potential of monocytes/macrophages to regenerate tissue-engineered vascular grafts. *Cardiovasc Res*. 2024;120(8):839-854. doi:10.1093/cvr/cvae106.
29. Swartz D.D., Andreadis S.T. Animal models for vascular tissue-engineering. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2013;24(5):916-25. doi:10.1016/j.copbio.2013.05.005.
30. Roh J.D., Nelson G.N., Brennan M.P., Mirensky T.L., Yi T., Hazlett T.F., Tellides G., Sinusas A.J., Pober J.S., Saltzman W.M., Kyriakides T.R., Breuer C.K. Small-diameter biodegradable scaffolds for functional vascular tissue engineering in the mouse model. *Biomaterials*. 2008;29(10):1454-63. doi:10.1016/j.biomaterials.2007.11.041.
31. Mirensky T.L., Nelson G.N., Brennan M.P., Roh J.D., Hibino N., Yi T., Shinoka T., Breuer C.K. Tissue-engineered arterial grafts: long-term results after implantation in a small animal model. *J Pediatr Surg*. 2009;44(6):1127-1133. doi:10.1016/j.jpedsurg.2009.02.035.
32. Mirensky T.L., Hibino N., Sawh-Martinez R.F., Yi T., Villalona G., Shinoka T., Breuer C.K. Tissue-engineered vascular grafts: does cell seeding matter? *J. Pediatr. Surg*. 2010;45(6):1299-305. doi:10.1016/j.jpedsurg.2010.02.102.
33. Stahl A., Hao D., Barrera J., Henn D., Lin S., Moeinzadeh S., Kim S., Maloney W., Gurtner G., Wang A., Yang Yu.P. A bioactive compliant vascular graft modulates macrophage polarization and maintains patency with robust vascular remodeling. *Bioactive Materials*. 2023;19:167-178. doi:10.1016/j.bioactmat.2022.04.004.
34. Garg K., Pullen N.A., Oskeritzian C.A., Ryan J.J., Bowlin G.L. Macrophage functional polarization (M1/M2) in response to varying fiber and pore dimensions of electrospun scaffolds. *Biomaterials*. 2013;34(18):4439-4451. doi:10.1016/j.biomaterials.2013.02.065.
35. 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;5(12):4253-63. doi: 10.1096/fj.11-186585.
36. Tara S., Kurobe H., Rocco K.A., Maxfield M.W., Best C.A., Yi T., Naito Y., Breuer C.K., Shinoka T. Well-organized neointima of large-pore poly(L-lactic acid) vascular graft coated with poly(L-lactic-co-ε-caprolactone) prevents calcific deposition compared to small-pore electrospun poly(L-lactic acid) graft in a mouse aortic implantation model. *Atherosclerosis*. 2014;237(2):684-91. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.09.030.
37. Bergmeister H., Podesser B.K. Preclinical In Vivo Assessment of Tissue Engineered Vascular Grafts and Selection of Appropriate Animal Models. In: Walpoth, B.H., Bergmeister, H., Bowlin, G.L., Kong, D., Rotmans, J.I., Zilla, P. (eds) *Tissue-Engineered Vascular Grafts. Reference Series in Biomedical Engineering*. 2020; 63-93. Springer, Cham. doi:10.1007/978-3-030-05336-9_5.
38. Zhu M., Wu Y., Li W., Dong X., Chang H., Wang K., Wu P., Zhang J., Fan G., Wang L., Liu J., H. Wang, Kong D. Biodegradable and elastomeric vascular grafts enable vascular remodeling. *Biomaterials*. 2018;183:306-318. doi:10.1016/j.biomaterials.2018.08.063.
39. Wu P., Wang L., Li W., Zhang Yu., Wu Yi., Zhi D., Wang H., Wang L., Kong D., Zhu M. Construction of vascular graft with circumferentially oriented microchannels for improving artery regeneration. *Biomaterials*. 2020;242:119922. doi:10.1016/j.biomaterials.2020.119922.
40. Navarro R.S., Jiang L., Ouyang Ya., Luo J., Liu Z., Yang Yi., Qiu P., Kuroda K., Chen Y.E., Ma P.X., Yang B. Biomimetic tubular scaffold with heparin conjugation for rapid degradation in situ regeneration of a small diameter neovessel. *Biomaterials*. 2021; 274:120874. doi:10.1016/j.biomaterials.2021.120874.
41. Kim S-E, Jeong S-I, Shim K-M, Jang K, Park J-S, Lim Y-M, Kang S-S. In Vivo Evaluation of Gamma-Irradiated and Heparin-Immobilized Small-Diameter Polycaprolactone Vascular Grafts with VEGF in Aged Rats. *Polymers*. 2022;14(6):1265. doi:10.3390/polym14061265.
42. Xiao Y., Cai Z., Xing Y., Fang Z., Ye L., Geng X., Zhang A.Y., Gu Y., Feng Z.G. Fabrication of small-diameter in situ tissue engineered vascular grafts with core/shell fibrous structure and a one-year evaluation via rat abdominal vessel replacement model. *Biomater Adv*. 2024;165:214018. doi:10.1016/j.bioadv.2024.214018.
43. Obiweluzor F.O., Kayumov M., Kwak Y., Cho H.J., Park C.H., Park J.K., Jeong Y.J., Lee D.W., Kim D.W., Jeong I.S. Rapid remodeling observed at mid-term in-vivo study of a smart reinforced acellular vascular graft implanted on a rat model. *J Biol Eng*. 2023;17(1):1. doi:10.1186/s13036-022-00313-9.
44. Dokuchaeva A.A., Mochalova A.B., Timchenko T.P., Kuznetsova E.V., Podolskaya K.S., Pashkovskaya O.A., Filatova N.A., Vaver A.A., Zhuravleva I.Y. Remote Outcomes with Poly-ε-Caprolactone Aortic Grafts in Rats. *Polymers (Basel)*. 2023;15(21):4304. doi:10.3390/polym15214304.
45. Fahad M.A.A., Lee H.Y., Park S., Choi M., Shanto P.C., Park M., Bae S.H., Lee B.T. Small-diameter vascular graft composing of core-shell structured micro-nanofibers loaded with heparin and VEGF for endothelialization and prevention of neointimal hyperplasia. *Biomaterials*. 2024;306:122507. doi:10.1016/j.biomaterials.2024.122507.
46. Bonito V., Koch S.E., Krebber M.M., Carvajal-Berrio D.A., Marzi J., Duijvelshoff R., Lurier E.B., Buscone S., Dekker S., de Jong S.M.J., Mes T., Vaessen K.R.D., Brauchle E.M., Bosman A.W., Schenke-Layland K., Verhaar M.C., Dankers P.Y.W., Smits A.I.P.M., Bouten C.V.C. Distinct Effects of Heparin and Interleukin-4 Functionalization on Macrophage Polarization and In Situ Arterial Tissue Regeneration Using Resorbable Supramolecular Vascular Grafts in Rats. *Adv Healthc Mater*. 2021;10(21):e2101103. doi:10.1002/adhm.202101103.
47. Yan H., Cheng Q., Si J., Wang S., Wan Y., Kong X., Wang T., Zheng W., Rafique M., Li X., He J., Midgley A.C., Zhu Y., Wang K., Kong D. Functionalization of in vivo tissue-engineered living biotubes enhance patency and endothelialization without the requirement of systemic anticoagulant administration. *Bioact Mater*. 2023;26:292-305. doi:10.1016/j.bioactmat.2023.03.003.
48. Ding X., Zhang W., Xu P., Feng W., Tang X., Yang X., Wang L., Li L., Huang Y., Ji J., Chen D., Liu H., Fan Y. The

Regulatory Effect of Braided Silk Fiber Skeletons with Differential Porosities on In Vivo Vascular Tissue Regeneration and Long-Term Patency. *Research (Wash D C)*. 2022;2022:9825237. doi:10.34133/2022/9825237.

49. Dokuchaeva A.A., Mochalova A.B., Timchenko T.P., Podolskaya K.S., Pashkovskaya O.A., Karpova E.V., Ivanov I.A., Filatova N.A., Zhuravleva I.Y. In Vivo Evaluation of PCL Vascular Grafts Implanted in Rat Abdominal Aorta. *Polymers* 2022;14:3313. doi:10.3390/polym14163313.

50. Horakova J., Blassova T., Tonar Z., McCarthy C., Stradova K., Lukas D., Mikes P., Bowen P., Guillory R.2nd, Frost M., Goldman J. An Assessment of Blood Vessel Remodeling of Nanofibrous Poly(ϵ -Caprolactone) Vascular Grafts in a Rat Animal Model. *J Funct Biomater*. 2023;14(2):88. doi:10.3390/jfb14020088.

51. Zhao L., Li X., Yang L., Sun L., Mu S., Zong H., Li Q., Wang F., Song S., Yang C., Zhao C., Chen H., Zhang R., Wang S., Dong Y., Zhang Q. Evaluation of remodeling and regeneration of electrospun PCL/fibrin vascular grafts in vivo. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2021;118:111441. doi:10.1016/j.msec.2020.111441.

52. Enayati M., Schneider K.H., Almeria C., Grasl C., Kaun C., Messner B., Rohringer S., Walter I., Wojta J., Budinsky L., Walpoth B.H., Schima H., Kager G., Hallström S., Podesser B.K., Bergmeister H. S-nitroso human serum albumin as a nitric oxide donor in drug-eluting vascular grafts: Biofunctionality and preclinical evaluation. *Acta Biomater*. 2021;134:276-288. doi:10.1016/j.actbio.2021.07.048.

53. Xing Y., Gu Y., Guo L., Guo J., Xu Z., Xiao Y., Fang Z., Wang C., Feng Z.G., Wang Z. Gelatin coating promotes in situ endothelialization of electrospun polycaprolactone vascular grafts. *J Biomater Sci Polym Ed*. 2021;32(9):1161-1181. doi:10.1080/09205063.2021.1909413.

54. Yang S., Zheng X., Qian M., Wang H., Wang F., Wei Y., Midgley A.C., He J., Tian H., Zhao Q. Nitrate-Functionalized poly(ϵ -Caprolactone) Small-Diameter Vascular Grafts Enhance Vascular Regeneration via Sustained Release of Nitric Oxide. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021;9:770121. doi:10.3389/fbioe.2021.770121.

55. Tanaka T., Ibe Y., Jono T., Tanaka R., Naito A., Asakura T. Characterization of a Water-Dispersed Biodegradable Polyurethane-Silk Composite Sponge Using ^{13}C Solid-State Nuclear Magnetic Resonance as Coating Material for Silk Vascular Grafts with Small Diameters. *Molecules*. 2021;26(15):4649. doi:10.3390/molecules26154649.

56. Hao D., Fan Y., Xiao W., Liu R., Pivetti C., Walimbe T., Guo F., Zhang X., Farmer D.L., Wang F., Panitch A., Lam K.S., Wang A. Rapid endothelialization of small diameter vascular grafts by a bioactive integrin-binding ligand specifically targeting endothelial progenitor cells and endothelial cells. *Acta Biomaterialia*. 2020;108:178-193. doi:10.1016/j.actbio.2020.03.005.

57. Brown T.K., Alharbi S., Ho K.J., Jiang B. Prosthetic vascular grafts engineered to combat calcification: Progress and future directions. *Biotechnol Bioeng*. 2023;120(4):953-969. doi:10.1002/bit.28316.

58. Li S., Sengupta D., Chien S. Vascular tissue engineering: from in vitro to in situ. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*. 2014;6(1):61-76.

59. Sologashvili T., Saat S.A., Tille J.C., De Valence S., Mugnai D., Giliberto J.P., Dillon J., Yakub A., Dimon Z., Gurny R., Walpoth B.H., Moeller M. Effect of implantation site on outcome of tissue-engineered vascular grafts. *Eur J Pharm Biopharm*. 2019;139:272-278. doi:10.1016/j.ejpb.2019.04.012.

60. Liu R.H., Ong C.S., Fukunishi T., Ong K., Hibino N. Review of vascular graft studies in large animal models. *Tissue Eng. Part B Rev*. 2018;24:133-143. doi:10.1089/ten.TEB.2017.0350.

61. Thomas L.V., Lekshmi V., Nair P.D. Tissue engineered vascular grafts-preclinical aspects. *Int. J. Cardiol*. 2013;167:1091-1100. doi:10.1016/j.ijcard.2012.09.069.

62. Turner M.E., Blum K.M., Watanabe T., Schwarz E.L., Nabavinia M., Leland J.T., Villarreal D.J., Schwartzman W.E., Chou T.H., Baker P.B., Matsumura G., Krishnamurthy R., Yates

A.R., Hor K.N., Humphrey J.D., Marsden A.L., Stacy M.R., Shinoka T., Breuer Ch.K. Tissue engineered vascular grafts are resistant to the formation of dystrophic calcification. *Nat. Commun*. 2024;15:2187. doi:10.1038/s41467-024-46431-4.

63. Koch S.E., de Kort B.J., Holshuisen N., Brouwer H.F.M., van der Valk D.C., Dankers P.Y.W., van Luijk J.A.K.R., Hooijmans C.R., de Vries R.B.M., Bouten C.V.C., Smits A.I.P.M. Animal studies for the evaluation of in situ tissue-engineered vascular grafts - a systematic review, evidence map, and meta-analysis. *NPJ Regen Med*. 2022;7(1):17. doi:10.1038/s41536-022-00211-0.

64. Matsuzaki Y., Miyamoto S., Miyachi H., Iwaki R., Shoji T., Blum K., Chang Y.C., Kelly J., Reinhardt J.W., Nakayama H., Breuer C.K., Shinoka T. Improvement of a Novel Small-diameter Tissue-engineered Arterial Graft With Heparin Conjugation. *Ann Thorac Surg*. 2021;111(4):1234-1241. doi:10.1016/j.athoracsur.2020.06.112.

65. Kazemzadeh G., Kazemi Mehrjerdi H., Rajabioun M., Alamdaran S.A., Mohebbi-Kalhari D., Jirofti N., Abolbashi S., Taheri R. Function Assessment of a Fabricated Artificial Vascular Graft in Sheep Carotid Artery. *J Adv Med Biomed Res* 2023;31(148):449-456. doi:10.30699/jambs.31.148.449.

66. Marzi J., Munnig Schmidt E.C., Brauchle E.M., Wissing T.B., Bauer H., Serrero A., Söntjens S.H.M., Bosman A.W., Cox M.A.J., Smits A.I.P.M., Schenke-Layland K. Marker-Independent Monitoring of in vitro and in vivo Degradation of Supramolecular Polymers Applied in Cardiovascular in situ Tissue Engineering. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:885873. doi:10.3389/fcvm.2022.885873.

67. Stowell C.E.T., Li X., Matsunaga M.H., Cockreham C.B., Kelly K.M., Cheetham J., Tzeng E., Wang Y. Resorbable vascular grafts show rapid cellularization and degradation in the ovine carotid. *J Tissue Eng Regen Med*. 2020;14(11):1673-1684. doi:10.1002/term.3128.

68. Riboldi S.A., Tozzi M., Bagardi M., Ravasio G., Cigalino G., Crippa L., Piccolo S., Nahal A., Spandri M., Catto V., Tironi M., Greco F.G., Remuzzi A., Acocella F. A Novel Hybrid Silk Fibroin/Polyurethane Arteriovenous Graft for Hemodialysis: Proof-of-Concept Animal Study in an Ovine Model. *Adv Healthc Mater*. 2020;9(20):e2000794. doi:10.1002/adhm.202000794.

69. Besseling P.J., Szymczyk W., Teraa M., Toorop R.J., Wu D.J., Driessen R.C.H., Lichauro A.M., Janssen H.M., van de Kaa M., den Ouden K., de Bree P.M., Fledderus J.O., Bouten C.V.C., de Borst G.J., Dankers P.Y.W., Verhaar M.C. Off-the-Shelf Synthetic Biodegradable Grafts Transform In Situ into a Living Arteriovenous Fistula in a Large Animal Model. *Adv Healthc Mater*. 2024;13(17):e2303888. doi:10.1002/adhm.202303888.

70. Gruzdeva O.V., Bychkova E.E., Penskaya T.Yu., Kuzmina A.A., Antonova L.V., Barbarash L.S. Comparative analysis of the hemostasiological profile in sheep and patients with cardiovascular pathology as the basis for predicting thrombotic risks during preclinical tests of vascular prostheses. *Sovremennyye tehnologii v medicine*. 2021;13(1):52-58. doi:10.17691/stm2021.13.1.06.

71. Cummings I., George S., Kelm J., Schmidt D., Emmert M.Y., Weber B., Zund G., Hoerstrup S.P. Tissue-engineered vascular graft remodeling in a growing lamb model: expression of matrix metalloproteinases. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41:167-172. doi:10.1016/j.ejcts.2011.02.077.

72. Hoerstrup S.P., Cummings Mrcs I., Lachat M., Schoen F.J., Jenni R., Leschka S., Neuenschwander S., Schmidt D., Mol A., Gunter C., Gössi M., Genoni M., Zund G. Functional growth in tissue-engineered living, vascular grafts: follow-up at 100 weeks in a large animal model. *Circulation*. 2006;114(1 Suppl):I159-66. doi: 0.1161/CIRCULATIONAHA.105.001172.

73. Fukunishi T., Best C.A., Sugiura T., Shoji T., Yi T., Udelsman B., Ohst D., Ong C.S., Zhang H., Shinoka T., Breuer C.K., Johnson J., Hibino N. Tissue-Engineered Small Diameter Arterial Vascular Grafts from Cell-Free Nanofiber PCL/Chitosan Scaffolds in a Sheep Model. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158555. doi:10.1371/journal.pone.0158555.

74. Sugiura T., Tara S., Nakayama H., Kurobe H., Yi T., Lee Y.U., Lee A.Y., Breuer C.K., Shinoka T. Novel Bioresorbable Vascular Graft With Sponge-Type Scaffold as a Small-Diameter

Arterial Graft. *Ann Thorac Surg.* 2016;102(3):720-727. doi:10.1016/j.athoracsur.2016.01.110.

75. 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.

76. Matsuzaki Y., Iwaki R., Reinhardt J.W., Chang Y.C., Miyamoto S., Kelly J., Zbinden J., Blum K., Mirhaidari G., Ulziibayar A., Shoji T., Breuer C.K., Shinoka T. The effect of pore diameter on neo-tissue formation in electrospun biodegradable tissue-engineered arterial grafts in a large animal model. *Acta Biomater.* 2020;115:176-184. doi:10.1016/j.actbio.2020.08.011.

77. Turner M.E., Blum K.M., Watanabe T., Schwarz E.L., Nabavinia M., Leland J.T., Villarreal D.J., Schwartzman W.E., Chou T.H., Baker P.B., Matsumura G., Krishnamurthy R., Yates A.R., Hor K.N., Humphrey J.D., Marsden A.L., Stacy M.R., Shinoka T., Breuer C.K. Tissue engineered vascular grafts are resistant to the formation of dystrophic calcification. *Nat Commun.* 2024;15(1):2187. doi:10.1038/s41467-024-46431-4.

78. Лапин Б.А., Данилова И.Г. Перспективные направления экспериментального использования обезьян. *Вестник Российской академии наук.* 2020;90(1):40-46. doi:10.31857/S0869587320010077.

79. Taylor C.B., Cox G.E., Manalo-estrella P., Southworth J., Patton D.E., Cathcart C. Atherosclerosis in rhesus monkeys. II. Arterial lesions associated with hypercholesteremia induced by dietary fat and cholesterol. *Arch Pathol.* 1962;74:16-34.

80. Clarkson T.B., Lehner N.D., Bullock B.C. et al. Atherosclerosis

in new world monkeys. *Primates Med.* 1976;9:90-144.

81. Didisheim R., Dewanjee M.K., Kaye M.P., Frisk C.S., Fass D.N., Wahner H.W., Tirrell M.V., Zollman P.E. Nonpredictability of long-term in vivo response from short-term in vitro or ex vivo blood-material interactions. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs.* 1984b;30:370-376.

82. Dahl S.L., Kypson A.P., Lawson J.H., Blum J.L., Strader J.T., Li Y., Manson R.J., Tente W.E., DiBernardo L., Hensley M.T., Carter R., Williams T.P., Prichard H.L., Dey M.S., Begelman K.G., Niklason L.E. Readily available tissue-engineered vascular grafts. *Sci Transl Med.* 2011;3(68):68ra9. doi:10.1126/scitranslmed.3001426.

83. Senokosova E.A., Krivkina E.O., Mironov A.V., Sardin E.S., Sergeeva T.Yu., Matveeva V.G., Khanova M.Yu., Torgunakova E.A., Mukhamadiyarov R.A., Antonova L.V. Results of preclinical tests of small-diameter tissue engineered vascular grafts on the primate model. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2024;13(4):90-103. doi:10.17802/2306-1278-2024-13-4-90-103.

84. Skovrind I., Harvald E. B., Belling H. Ju., Jørgensen Ch. D., Lindholt J. S., Andersen D. C. Concise Review: Patency of Small-Diameter Tissue-Engineered Vascular Grafts: A Meta-Analysis of Preclinical Trials. *Stem Cells Transl Med.* 2019;8(7):671-680. doi:10.1002/sctm.18-0287.

85. Fang S., Ellman D.G., Andersen D.C. Review: Tissue Engineering of Small-Diameter Vascular Grafts and Their In Vivo Evaluation in Large Animals and Humans. *Cells.* 2021;10(3):713. doi:10.3390/cells10030713.

REFERENCES

1. Kitsuka T., Hama R., Ulziibayar A., Matsuzaki Y., Kelly J., Shinoka T. Clinical Application for Tissue Engineering Focused on Materials. *Biomedicines.* 2022;10(1439). doi:10.3390/biomedicines10061439.

2. Nelson R.A., Rhee E.K., Alaeddine M., Nikkhah M. Advances in Biomaterials for Promoting Vascularization. *Current Stem Cell Reports.* 2022;8:184-196. doi:10.1007/s40778-022-00217-w.

3. Blakemore A.H., Voorhees A.B., Jr. The Use of Tubes Constructed from Vinyon n Cloth in Bridging Arterial Defects - Experimental and Clinical. *Ann. Surg.* 1954;140(3): 324-334. doi:10.1097/00000658-195409000-00008.

4. Naegeli K.M., Kural M.H., Li Yu., Wang J., Hugentobler E.A., Niklason L.E. Bioengineering Human Tissues and the Future of Vascular Replacement. *Circulation Research.* 2022;131:109-126. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.319984.

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. Matsuzaki Y., John K., Shoji T., Shinoka T. The Evolution of Tissue Engineered Vascular Graft Technologies: From Preclinical Trials to Advancing Patient Care. *Appl. Sci.* 2019;9(7):1274. doi:10.3390/app9071274.

7. Durán-Rey D., Crisóstomo, V., Sánchez-Margallo, J.A., Sánchez-Margallo, F.M. Systematic Review of Tissue-Engineered Vascular Grafts. *Front Bioeng Biotechnol.* 2021;9:771400. doi:10.3389/fbioe.2021.771400.

8. Antonova L., Kutikhin A., Sevostianova V., Velikanova E., Matveeva V., Glushkova T., Mironov A., Krivkina E., Shabaev A., Senokosova E., Barbarash L. bFGF and SDF-1 α Improve In Vivo Performance of VEGF-Incorporating Small-Diameter Vascular Grafts. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;4(4):302. doi:10.3390/ph14040302.

9. Melchiorri A.J., Hibino N., Best C.A., Yi T., Lee Y.U., Kraynak C.A., Kimerer L.K., Krieger A., Kim P., Breuer C.K., Fisher, J.P. 3D-Printed Biodegradable Polymeric Vascular Grafts. *Adv Healthc Mater.* 2016;5(3):319-325. doi:10.1002/adhm.201500725.

10. Almasi-Jaf A., Shamloo A., Shaygani H., Seifi S. Fabrication of heparinized bi-layered vascular graft with PCL/PU/gelatin co-electrospun and chitosan/silk fibroin/gelatin freeze-

dried hydrogel for improved endothelialization and enhanced mechanical properties. *Int J Biol Macromol.* 2023;253(2):126807. doi:10.1016/j.ijbiomac.2023.126807.

11. Malektaj H., Nour S., Imani R., Siadati M.H. Angiogenesis induction as a key step in cardiac tissue Regeneration: From angiogenic agents to biomaterials. *International Journal of Pharmaceutics* 2023;643:123233. doi:10.1016/j.ijpharm.2023.123233.

12. 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.

13. Robotti F., Franco D., Bänninger L., Wyler J., Starck C.T., Falk V., Poulidakos D., Ferrari A. The influence of surface microstructure on endothelialization under suprphysiological wall shear stress *Biomaterials.* 2014;35:8479e8486. doi:10.1016/j.biomaterials.2014.06.046.

14. Cai Q., Liao W., Xue F., Wang X., Zhou W., Li Y., Zeng W. Selection of different endothelialization modes and different seed cells for tissue-engineered vascular graft. *Bioactive Materials.* 2021;6:2557-2568. doi:10.1016/j.bioactmat.2020.12.021.

15. M.Yu. Khanova, E.A. Velikanova, V.G. Matveeva, E.O. Krivkina, T.V. Glushkova, V.V. Sevostianova, A.G. Kutikhin, L.V. Antonova. Endothelial cell monolayer formation on a small-diameter vascular graft surface under pulsatile flow conditions. *Russian journal of transplantology and artificial organs.* 2021;13(3):83-94. doi:10.15825/1995-1191-2021-3-101-114.

16. Kojima T., Nakamura T., Saito J., Hidaka Yu., Akimoto T., Inoue H., Chick C.N., Usuki T., Kaneko M., Miyagi E., Ishikawa Y., Yokoyama U. Hydrostatic pressure under hypoxia facilitates fabrication of tissue-engineered vascular grafts derived from human vascular smooth muscle cells in vitro. *Acta Biomaterialia.* 2023;171:209-222. doi:10.1016/j.actbio.2023.09.041.

17. Stowell C.E.T., Wang Y. Quickening: Translational design of resorbable synthetic vascular grafts. *Biomaterials.* 2018;173:71-86. doi:10.1016/j.biomaterials.2018.05.006.

18. Tang Y., Yin L., Gao S., Long X., Du Z., Zhou Y., Zhao S., Cao Y., Pan S. A small-diameter vascular graft immobilized peptides for capturing endothelial colony-forming cells. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2023;11:1154986. doi:10.3389/fbioe.2023.1154986.

19. Zulkifli M.Z.A., Nordin D., Shaari N., Kamarudin S.K. Overview of Electrospinning for Tissue Engineering Applications. *Polymers*. 2023;15:2418. doi:10.3390/polym15112418.
20. Antonova L.V., Krivkina E.O., Sevostianova V.V., Mironov A.V., Rezvova M.A., Shabaev A.R., Tkachenko V.O., Krutitskiy S.S., Khanova M.Y., Sergeeva T.Y., Matveeva V.G., Glushkova T.V., Kutikhin A.G., Mukhamadiyarov R.A., Deeva N.S., Akentieva T.N., Sinitskiy M.Yu., Velikanova E.A., Barbarash L.S. Tissue-Engineered Carotid Artery Interposition Grafts Demonstrate High Primary Patency and Promote Vascular Tissue Regeneration in the Ovine Model. *Polymers*. 2021;13:2637. doi:10.3390/polym13162637.
21. 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., Sinitskiy M.Yu., 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.
22. Kim J.Y., Kim J.I., Park C.H., Kim C.S. Design of a modified electrospinning for the in-situ fabrication of 3D cotton-like collagen fiber bundle mimetic scaffold. *Materials Letters*. 2019;236:521-525. doi:10.1016/j.matlet.2018.10.087.
23. Di Francesco D., Pigliafreddo A., Casarella S., Di Nunno L., Mantovani D., Boccafoschi F. Biological Materials for Tissue-Engineered Vascular Grafts: Overview of Recent Advancements. *Biomolecules*. 2023;13:1389. doi:10.3390/biom13091389.
24. 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 small-diameter vascular grafts by modulating the local inflammatory response. *Front. Bioeng. Biotechnol*. 2022;10:1066266. doi: 10.3389/fbioe.2022.1066266.
25. 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. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018;7(2):25-36. doi:10.17802/2306-1278-2018-7-2-25-36.
- 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.
26. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 4n dated June 6, 2012, Moscow "On Approval of the Nomenclature classification of medical devices" Registration No. 24852. Registered with the Ministry of Justice of the Russian Federation on July 9, 2012. Date of signing: 06.06.2012. Published: 23.10.2012. Comes into force: 04.11.2012.
27. Rashid S.T., Salacinski H.J., Hamilton G., Seifalian A.M. The use of animal models in developing the discipline of cardiovascular tissue engineering: a review. *Biomaterials*. 2004;25(9):1627-1637. doi:10.1016/s0142-9612(03)00522-2.
28. Das A., Smith R.J., Andreadis S.T. Harnessing the potential of monocytes/macrophages to regenerate tissue-engineered vascular grafts. *Cardiovasc Res*. 2024;120(8):839-854. doi:10.1093/cvr/cvae106.
29. Swartz D.D., Andreadis S.T. Animal models for vascular tissue-engineering. *Curr. Opin. Biotechnol*. 2013;24(5):916-25. doi:10.1016/j.copbio.2013.05.005.
30. Roh J.D., Nelson G.N., Brennan M.P., Mirensky T.L., Yi T., Hazlett T.F., Tellides G., Sinusas A.J., Pober J.S., Saltzman W.M., Kyriakides T.R., Breuer C.K. Small-diameter biodegradable scaffolds for functional vascular tissue engineering in the mouse model. *Biomaterials*. 2008;29(10):1454-63. doi:10.1016/j.biomaterials.2007.11.041.
31. Mirensky T.L., Nelson G.N., Brennan M.P., Roh J.D., Hibino N., Yi T., Shinoka T., Breuer C.K. Tissue-engineered arterial grafts: long-term results after implantation in a small animal model. *J Pediatr Surg*. 2009;44(6):1127-1133. doi:10.1016/j.jpedsurg.2009.02.035.
32. Mirensky T.L., Hibino N., Sawh-Martinez R.F., Yi T., Villalona G., Shinoka T., Breuer C.K. Tissue-engineered vascular grafts: does cell seeding matter? *J Pediatr. Surg*. 2010;45(6):1299-305. doi:10.1016/j.jpedsurg.2010.02.102.
33. Stahl A., Hao D., Barrera J., Henn D., Lin S., Moeinzadeh S., Kim S., Maloney W., Gurtner G., Wang A., Yang Yu.P. A bioactive compliant vascular graft modulates macrophage polarization and maintains patency with robust vascular remodeling. *Bioactive Materials*. 2023;19:167-178. doi:10.1016/j.bioactmat.2022.04.004.
34. Garg K., Pullen N.A., Oskertizian C.A., Ryan J.J., Bowlin G.L. Macrophage functional polarization (M1/M2) in response to varying fiber and pore dimensions of electrospun scaffolds. *Biomaterials*. 2013;34(18):4439-4451. doi:10.1016/j.biomaterials.2013.02.065.
35. 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;5(12):4253-63. doi: 10.1096/fj.11-186585.
36. Tara S., Kurobe H., Rocco K.A., Maxfield M.W., Best C.A., Yi T., Naito Y., Breuer C.K., Shinoka T. Well-organized neointima of large-pore poly(L-lactic acid) vascular graft coated with poly(L-lactic-co-ε-caprolactone) prevents calcific deposition compared to small-pore electrospun poly(L-lactic acid) graft in a mouse aortic implantation model. *Atherosclerosis*. 2014;237(2):684-91. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.09.030.
37. Bergmeister H., Podesser B.K. Preclinical In Vivo Assessment of Tissue Engineered Vascular Grafts and Selection of Appropriate Animal Models. In: Walpoth, B.H., Bergmeister, H., Bowlin, G.L., Kong, D., Rotmans, J.I., Zilla, P. (eds) *Tissue-Engineered Vascular Grafts. Reference Series in Biomedical Engineering*. 2020; 63-93. Springer, Cham. doi:10.1007/978-3-030-05336-9_5.
38. Zhu M., Wu Y., Li W., Dong X., Chang H., Wang K., Wu P., Zhang J., Fan G., Wang L., Liu J., H. Wang, Kong D. Biodegradable and elastomeric vascular grafts enable vascular remodeling. *Biomaterials*. 2018;183:306-318. doi:10.1016/j.biomaterials.2018.08.063.
39. Wu P., Wang L., Li W., Zhang Yu., Wu Yi., Zhi D., Wang H., Wang L., Kong D., Zhu M. Construction of vascular graft with circumferentially oriented microchannels for improving artery regeneration. *Biomaterials*. 2020;242:119922. doi:10.1016/j.biomaterials.2020.119922.
40. Navarro R.S., Jiang L., Ouyang Ya., Luo J., Liu Z., Yang Yi., Qiu P., Kuroda K., Chen Y.E., Ma P.X., Yang B. Biomimetic tubular scaffold with heparin conjugation for rapid degradation in situ regeneration of a small diameter neoartery. *Biomaterials*. 2021; 274:120874. doi:10.1016/j.biomaterials.2021.120874.
41. Kim S-E, Jeong S-I, Shim K-M, Jang K, Park J-S, Lim Y-M, Kang S-S. In Vivo Evaluation of Gamma-Irradiated and Heparin-Immobilized Small-Diameter Polycaprolactone Vascular Grafts with VEGF in Aged Rats. *Polymers*. 2022;14(6):1265. doi:10.3390/polym14061265.
42. Xiao Y., Cai Z., Xing Y., Fang Z., Ye L., Geng X., Zhang A.Y., Gu Y., Feng Z.G. Fabrication of small-diameter in situ tissue engineered vascular grafts with core/shell fibrous structure and a one-year evaluation via rat abdominal vessel replacement model. *Biomater Adv*. 2024;165:214018. doi:10.1016/j.bioadv.2024.214018.
43. Obiweluzor F.O., Kayumov M., Kwak Y., Cho H.J., Park C.H., Park J.K., Jeong Y.J., Lee D.W., Kim D.W., Jeong I.S. Rapid remodeling observed at mid-term in-vivo study of a smart reinforced acellular vascular graft implanted on a rat model. *J Biol Eng*. 2023;17(1):1. doi:10.1186/s13036-022-00313-9.
44. Dokuchaeva A.A., Mochalova A.B., Timchenko T.P., Kuznetsova E.V., Podolskaya K.S., Pashkovskaya O.A., Filatova N.A., Vaver A.A., Zhuravleva I.Y. Remote Outcomes with Poly-ε-Caprolactone Aortic Grafts in Rats. *Polymers (Basel)*.

2023;15(21):4304. doi:10.3390/polym15214304.

45. Fahad M.A.A., Lee H.Y., Park S., Choi M., Shanto P.C., Park M., Bae S.H., Lee B.T. Small-diameter vascular graft composing of core-shell structured micro-nanofibers loaded with heparin and VEGF for endothelialization and prevention of neointimal hyperplasia. *Biomaterials*. 2024;306:122507. doi:10.1016/j.biomaterials.2024.122507.

46. Bonito V., Koch S.E., Krebber M.M., Carvajal-Berrio D.A., Marzi J., Duijvelshoff R., Lurier E.B., Buscone S., Dekker S., de Jong S.M.J., Mes T., Vaessen K.R.D., Brauchle E.M., Bosman A.W., Schenke-Layland K., Verhaar M.C., Dankers P.Y.W., Smits A.I.P.M., Bouten C.V.C. Distinct Effects of Heparin and Interleukin-4 Functionalization on Macrophage Polarization and In Situ Arterial Tissue Regeneration Using Resorbable Supramolecular Vascular Grafts in Rats. *Adv Healthc Mater*. 2021;10(21):e2101103. doi:10.1002/adhm.202101103.

47. Yan H., Cheng Q., Si J., Wang S., Wan Y., Kong X., Wang T., Zheng W., Rafique M., Li X., He J., Midgley A.C., Zhu Y., Wang K., Kong D. Functionalization of in vivo tissue-engineered living biotubes enhance patency and endothelization without the requirement of systemic anticoagulant administration. *Bioact Mater*. 2023;26:292-305. doi:10.1016/j.bioactmat.2023.03.003.

48. Ding X., Zhang W., Xu P., Feng W., Tang X., Yang X., Wang L., Li L., Huang Y., Ji J., Chen D., Liu H., Fan Y. The Regulatory Effect of Braided Silk Fiber Skeletons with Differential Porosities on In Vivo Vascular Tissue Regeneration and Long-Term Patency. *Research (Wash D C)*. 2022;2022:9825237. doi:10.34133/2022/9825237.

49. Dokuchaeva A.A., Mochalova A.B., Timchenko T.P., Podolskaya K.S., Pashkovskaya O.A., Karpova E.V., Ivanov I.A., Filatova N.A., Zhuravleva I.Y. In Vivo Evaluation of PCL Vascular Grafts Implanted in Rat Abdominal Aorta. *Polymers* 2022;14:3313. doi:10.3390/polym14163313.

50. Horakova J., Blassova T., Tonar Z., McCarthy C., Strnadova K., Lukas D., Mikes P., Bowen P., Guillory R.2nd, Frost M., Goldman J. An Assessment of Blood Vessel Remodeling of Nanofibrous Poly(ϵ -Caprolactone) Vascular Grafts in a Rat Animal Model. *J Funct Biomater*. 2023;14(2):88. doi:10.3390/jfb14020088.

51. Zhao L., Li X., Yang L., Sun L., Mu S., Zong H., Li Q., Wang F., Song S., Yang C., Zhao C., Chen H., Zhang R., Wang S., Dong Y., Zhang Q. Evaluation of remodeling and regeneration of electrospun PCL/fibrin vascular grafts in vivo. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2021;118:111441. doi:10.1016/j.msec.2020.111441.

52. Enayati M., Schneider K.H., Almeria C., Grasl C., Kaun C., Messner B., Rohringer S., Walter I., Wojta J., Budinsky L., Walpoth B.H., Schima H., Kager G., Hallström S., Podesser B.K., Bergmeister H. S-nitroso human serum albumin as a nitric oxide donor in drug-eluting vascular grafts: Biofunctionality and preclinical evaluation. *Acta Biomater*. 2021;134:276-288. doi:10.1016/j.actbio.2021.07.048.

53. Xing Y., Gu Y., Guo L., Guo J., Xu Z., Xiao Y., Fang Z., Wang C., Feng Z.G., Wang Z. Gelatin coating promotes in situ endothelialization of electrospun polycaprolactone vascular grafts. *J Biomater Sci Polym Ed*. 2021;32(9):1161-1181. doi:10.1080/09205063.2021.1909413.

54. Yang S., Zheng X., Qian M., Wang H., Wang F., Wei Y., Midgley A.C., He J., Tian H., Zhao Q. Nitrate-Functionalized poly(ϵ -Caprolactone) Small-Diameter Vascular Grafts Enhance Vascular Regeneration via Sustained Release of Nitric Oxide. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021;9:770121. doi:10.3389/fbioe.2021.770121.

55. Tanaka T., Ibe Y., Jono T., Tanaka R., Naito A., Asakura T. Characterization of a Water-Dispersed Biodegradable Polyurethane-Silk Composite Sponge Using ¹³C Solid-State Nuclear Magnetic Resonance as Coating Material for Silk Vascular Grafts with Small Diameters. *Molecules*. 2021;26(15):4649. doi:10.3390/molecules26154649.

56. Hao D., Fan Y., Xiao W., Liu R., Pivetti C., Walimbe T., Guo F., Zhang X., Farmer D.L., Wang F., Panitch A., Lam K.S., Wang A. Rapid endothelialization of small diameter vascular grafts by a bioactive integrin-binding ligand specifically targeting endothelial

progenitor cells and endothelial cells. *Acta Biomaterialia*. 2020;108:178-193. doi:10.1016/j.actbio.2020.03.005.

57. Brown T.K., Alharbi S., Ho K.J., Jiang B. Prosthetic vascular grafts engineered to combat calcification: Progress and future directions. *Biotechnol Bioeng*. 2023;120(4):953-969. doi:10.1002/bit.28316.

58. Li S., Sengupta D., Chien S. *Vascular tissue engineering: from in vitro to in situ*. Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine. 2014;6(1):61-76.

59. Sologashvili T., Saat S.A., Tille J.C., De Valence S., Mugnai D., Giliberto J.P., Dillon J., Yakub A., Dimon Z., Gurny R., Walpoth B.H., Moeller M. Effect of implantation site on outcome of tissue-engineered vascular grafts. *Eur J Pharm Biopharm*. 2019;139:272-278. doi:10.1016/j.ejpb.2019.04.012.

60. Liu R.H., Ong C.S., Fukunishi T., Ong K., Hibino, N. Review of vascular graft studies in large animal models. *Tissue Eng. Part B Rev*. 2018;24:133-143. doi:10.1089/ten.TEB.2017.0350.

61. Thomas L.V., Lekshmi V., Nair P.D. Tissue engineered vascular grafts—preclinical aspects. *Int. J. Cardiol*. 2013;167:1091-1100. doi:10.1016/j.ijcard.2012.09.069.

62. Turner M.E., Blum K.M., Watanabe T., Schwarz E.L., Nabavinia M., Leland J.T., Villarreal D.J., Schwartzman W.E., Chou T.H., Baker P.B., Matsumura G., Krishnamurthy R., Yates A.R., Hor K.N., Humphrey J.D., Marsden A.L., Stacy M.R., Shinoka T., Breuer Ch.K. Tissue engineered vascular grafts are resistant to the formation of dystrophic calcification. *Nat. Commun*. 2024;15:2187. doi:10.1038/s41467-024-46431-4.

63. Koch S.E., de Kort B.J., Holshuijzen N., Brouwer H.F.M., van der Valk D.C., Dankers P.Y.W., van Luijk J.A.K.R., Hooijmans C.R., de Vries R.B.M., Bouten C.V.C., Smits A.I.P.M. Animal studies for the evaluation of in situ tissue-engineered vascular grafts - a systematic review, evidence map, and meta-analysis. *NPJ Regen Med*. 2022;7(1):17. doi:10.1038/s41536-022-00211-0.

64. Matsuzaki Y., Miyamoto S., Miyachi H., Iwaki R., Shoji T., Blum K., Chang Y.C., Kelly J., Reinhardt J.W., Nakayama H., Breuer C.K., Shinoka T. Improvement of a Novel Small-diameter Tissue-engineered Arterial Graft With Heparin Conjugation. *Ann Thorac Surg*. 2021;111(4):1234-1241. doi:10.1016/j.athoracsur.2020.06.112.

65. Kazemzadeh G., Kazemi Mehrjerdi H., Rajabioun M., Alamdaran S.A., Mohebbi-Kalhari D., Jirofti N., Abolbashari S., Taheri R. Function Assessment of a Fabricated Artificial Vascular Graft in Sheep Carotid Artery. *J Adv Med Biomed Res* 2023;31(148):449-456. doi:10.30699/jambs.31.148.449.

66. Marzi J., Munnig Schmidt E.C., Brauchle E.M., Wissing T.B., Bauer H., Serrero A., Söntjens S.H.M., Bosman A.W., Cox M.A.J., Smits A.I.P.M., Schenke-Layland K. Marker-Independent Monitoring of in vitro and in vivo Degradation of Supramolecular Polymers Applied in Cardiovascular in situ Tissue Engineering. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:885873. doi:10.3389/fcvm.2022.885873.

67. Stowell C.E.T., Li X., Matsunaga M.H., Cockreham C.B., Kelly K.M., Cheatham J., Tzeng E., Wang Y. Resorbable vascular grafts show rapid cellularization and degradation in the ovine carotid. *J Tissue Eng Regen Med*. 2020;14(11):1673-1684. doi:10.1002/term.3128.

68. Riboldi S.A., Tozzi M., Bagardi M., Ravasio G., Cigalino G., Crippa L., Piccolo S., Nahal A., Spandri M., Catto V., Tironi M., Greco F.G., Remuzzi A., Acocella F. A Novel Hybrid Silk Fibroin/Polyurethane Arteriovenous Graft for Hemodialysis: Proof-of-Concept Animal Study in an Ovine Model. *Adv Healthc Mater*. 2020;9(20):e2000794. doi:10.1002/adhm.202000794.

69. Besseling P.J., Szymczyk W., Teraa M., Toorop R.J., Wu D.J., Driessen R.C.H., Lichauro A.M., Janssen H.M., van de Kaa M., den Ouden K., de Bree P.M., Fledderus J.O., Bouten C.V.C., de Borst G.J., Dankers P.Y.W., Verhaar M.C. Off-the-Shelf Synthetic Biodegradable Grafts Transform In Situ into a Living Arteriovenous Fistula in a Large Animal Model. *Adv Healthc Mater*. 2024;13(17):e2303888. doi:10.1002/adhm.202303888.

70. Gruzdeva O.V., Bychkova E.E., Penskaya T.Yu., Kuzmina A.A., Antonova L.V., Barbarash L.S. Comparative analysis of the

hemostasiological profile in sheep and patients with cardiovascular pathology as the basis for predicting thrombotic risks during preclinical tests of vascular prostheses. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2021;13(1):52-58. doi:10.17691/stm2021.13.1.06.

71. Cummings I., George S., Kelm J., Schmidt D., Emmert M.Y., Weber B., Zund G., Hoerstrup S.P. Tissue-engineered vascular graft remodeling in a growing lamb model: expression of matrix metalloproteinases. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41:167-172. doi:10.1016/j.ejcts.2011.02.077.

72. Hoerstrup S.P., Cummings Mrcs I., Lachat M., Schoen F.J., Jenni R., Leschka S., Neuenschwander S., Schmidt D., Mol A., Gunter C., Gössi M., Genoni M., Zund G. Functional growth in tissue-engineered living, vascular grafts: follow-up at 100 weeks in a large animal model. *Circulation*. 2006;114(1 Suppl):I159-66. doi: 0.1161/CIRCULATIONAHA.105.001172.

73. Fukunishi T., Best C.A., Sugiura T., Shoji T., Yi T., Udelsman B., Ohst D., Ong C.S., Zhang H., Shinoka T., Breuer C.K., Johnson J., Hibino N. Tissue-Engineered Small Diameter Arterial Vascular Grafts from Cell-Free Nanofiber PCL/Chitosan Scaffolds in a Sheep Model. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158555. doi:10.1371/journal.pone.0158555.

74. Sugiura T., Tara S., Nakayama H., Kurobe H., Yi T., Lee Y.U., Lee A.Y., Breuer C.K., Shinoka T. Novel Bioresorbable Vascular Graft With Sponge-Type Scaffold as a Small-Diameter Arterial Graft. *Ann Thorac Surg*. 2016;102(3):720-727. doi:10.1016/j.athoracsur.2016.01.110.

75. 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.

76. Matsuzaki Y., Iwaki R., Reinhardt J.W., Chang Y.C., Miyamoto S., Kelly J., Zbinden J., Blum K., Mirhaidari G., Ulziibayar A., Shoji T., Breuer C.K., Shinoka T. The effect of pore diameter on neo-tissue formation in electrospun biodegradable tissue-engineered arterial grafts in a large animal model. *Acta Biomater*. 2020;115:176-184. doi:10.1016/j.actbio.2020.08.011.

77. Turner M.E., Blum K.M., Watanabe T., Schwarz E.L., Nabavinia M., Leland J.T., Villarreal D.J., Schwartzman W.E., Chou T.H., Baker P.B., Matsumura G., Krishnamurthy R., Yates A.R., Hor K.N., Humphrey J.D., Marsden A.L., Stacy M.R., Shinoka T., Breuer C.K. Tissue engineered vascular grafts

are resistant to the formation of dystrophic calcification. *Nat Commun*. 2024;15(1):2187. doi:10.1038/s41467-024-46431-4.

78. Lapin B.A., Danilova I.G. Perspektivny'e napravleniya e'ksperimental'nogo ispol'zovaniya obez'yan. *Vestnik Rossijskoj akademii nauk*. 2020;90(1):40-46. doi:10.31857/S0869587320010077.

79. Taylor C.B., Cox G.E., Manalo-estrella P., Southworth J., Patton D.E., Cathcart C. Atherosclerosis in rhesus monkeys. II. Arterial lesions associated with hypercholesteremia induced by dietary fat and cholesterol. *Arch Pathol*. 1962;74:16-34.

80. Clarkson T.B., Lehner N.D., Bullock B.C. et al. Atherosclerosis in new world monkeys. *Primates Med*. 1976;9:90-144.

81. Didisheim R., Dewanjee M.K., Kaye M.P., Frisk C.S., Fass D.N., Wahner H.W., Tirrell M.V., Zollman P.E. Nonpredict ability of long-term in vivo response from short-term in vitro or ex vivo blood-material interactions. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*. 1984b;30:370-376.

82. Dahl S.L., Kypson A.P., Lawson J.H., Blum J.L., Strader J.T., Li Y., Manson R.J., Tente W.E., DiBernardo L., Hensley M.T., Carter R., Williams T.P., Prichard H.L., Dey M.S., Begelman K.G., Niklason L.E. Readily available tissue-engineered vascular grafts. *Sci Transl Med*. 2011;3(68):68ra9. doi:10.1126/scitranslmed.3001426.

83. Senokosova E.A., Krivkina E.O., Mironov A.V., Sardin E.S., Sergeeva T.Yu., Matveeva V.G., Khanova M.Yu., Torgunakova E.A., Mukhamadiyarov R.A., Antonova L.V. Results of preclinical tests of small-diameter tissue engineered vascular grafts on the primate model. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2024;13(4):90-103. doi:10.17802/2306-1278-2024-13-4-90-103.

84. Skovrind I., Harvald E. B., Belling H. Ju., Jørgensen Ch. D., Lindholt J. S., Andersen D. C. Concise Review: Patency of Small-Diameter Tissue-Engineered Vascular Grafts: A Meta-Analysis of Preclinical Trials. *Stem Cells Transl Med*. 2019;8(7):671-680. doi:10.1002/sctm.18-0287.

85. Fang S., Ellman D.G., Andersen D.C. Review: Tissue Engineering of Small-Diameter Vascular Grafts and Their In Vivo Evaluation in Large Animals and Humans. *Cells*. 2021;10(3):713. doi:10.3390/cells10030713.

Для цитирования: Антонова Л.В., Сенокосова Е.А., Ханова М.Ю., Миронов А.В. Некоторые видоспецифические особенности наиболее популярных лабораторных животных моделей, влияющие на результативность преclinical испытаний биodeградируемых сосудистых протезов малого диаметра (обзор литературы). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2025;14(6S): 257-272. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-257-272

To cite: Antonova L.V., Senokosova E.A., Khanova M.Yu., Mironov A.V. Species-specific characteristics of widely used laboratory animal models and their impact on the efficacy of preclinical studies for small-diameter biodegradable vascular prostheses (a review). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2025;14(6S): 257-272. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-257-272