



УДК 616.13-77:577.11

РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ ПОЛИМЕРНЫХ ЗАПЛАТ С ПРОАНГИОГЕННЫМИ ФАКТОРАМИ И АТРОМБОГЕННЫМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПОКРЫТИЕМ НА МОДЕЛИ ПРИМАТА

Е.А. Сенокосова, А.В. Миронов, Е.С. Сардин, Е.О. Кривкина, М.Ю. Ханова, В.Г. Матвеева, Е.А. Торгунакова, Т.Ю. Сергеева, Р.А. Мухамадияров, Л.В. Антонова

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

Для корреспонденции: Евгения Андреевна Сенокосова, sergeewa.ew@yandex.ru; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

Проходимость полимерных заплат с проангиогенными факторами и атромбогенным покрытием в локации бедренных артерий павианов составила 80% спустя 6 мес. после имплантации. Гиперплазия неоинтимы, аневризматическое расширение, воспаление или кальцификация не обнаружены. На внутренней поверхности проходимых заплат сформировалась неоинтима, покрытая эндотелиальным монослоем на всем протяжении. Отсутствовала выраженная биорезорбция полимерной стенки.

Цель. Доклинические испытания полимерных заплат с проангиогенными факторами и атромбогенным лекарственным покрытием на модели приматов с оценкой их долгосрочной проходимости и ремоделирования.

Материалы и методы. Полимерные заплаты изготовлены методом эмульсионного электроспиннинга из композиции поликапролактона и полиуретана с комплексом проангиогенных факторов. На поверхности заплат сформировано гидрогелевое покрытие с илопростом и гепарином. Полимерные заплаты имплантированы в бедренную артерию пяти взрослым самцам павианов на срок 6 мес. Ультразвуковое исследование проходимости бедренных артерий с имплантированными заплатами выполнено спустя 5 сут, 1, 3 и 6 мес. после имплантации. Эксплантированные заплаты с прилежащими участками бедренных артерий исследованы с помощью стереомикроскопии и сканирующей электронной микроскопии, гистологического и иммунофлуоресцентного исследований.

Результаты. Проходимость полимерных заплат спустя 6 мес. после имплантации составила 80,0%. Доказано отсутствие гиперплазии неоинтимы и аневризматического расширения стенки заплат. Полимерные заплаты не имели выраженной биорезорбции за исследуемый период. Во всех проходимых заплатах сформировалась неоинтима без признаков гиперплазии, на всем протяжении заплат покрытая эндотелиальным монослоем. Снаружи заплат сформировалась хорошо васкуляризированная неoadвентиция.

Заключение. Через 6 мес. после имплантации полимерных заплат с проангиогенными факторами и атромбогенным лекарственным покрытием в бедренные артерии павианов констатирована их проходимость в 80,0% случаев с формированием эндотелиального монослоя, неоинтимы и неoadвентиции на фоне отсутствия выраженной резорбции полимерной стенки заплат. Признаков сопутствующего воспаления, кальцификации и аневризмообразования не выявлено.

Ключевые слова: Полимерные заплаты для артериальной реконструкции • Электроспиннинг • Полиуретан • Поликапролактон, проангиогенные факторы • Павианы

RESULTS OF PRECLINICAL STUDIES OF PROSTHESES SMALL DIAMETER BLOOD VESSELS ON THE PRIMATE MODEL

E.A. Senokosova, A.V. Mironov, E.S. Sardin, E.O. Krivkina, M.Yu. Khanova, V.G. Matveeva, E.A. Torgunakova, T.Yu. Sergeeva, R.A. Mukhamadiyarov, L.V. Antonova

Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases," 6, Academician L.S. Barbarash Boulevard, Kemerovo, Russian Federation, 650002

For correspondence: Evgeniya A. Senokosova, sergeewa.ew@yandex.ru; address: 6, Academician L.S. Barbarash Boulevard, Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

Patency of polymer patches with pro-angiogenic factors and antithrombogenic coating in the femoral artery location of baboons reached 80% at 6 months post-implantation. No intimal hyperplasia, aneurysmal dilation, inflammation, or calcification was observed. In all patent patches, neointima formed on the luminal surface, fully lined by an endothelial monolayer; pronounced bioreabsorption of the polymer wall was absent. Thus, the patches demonstrated high functionality and biocompatibility upon long-term implantation.

Aim. To conduct preclinical trials of polymer patches with proangiogenic factors and an antithrombotic drug coating in a primate model, assessing their long-term patency and remodeling.

Methods. Polymer patch were fabricated using emulsion electrospinning from a polycaprolactone-polyurethane composite with a complex of proangiogenic factors. The surface of the patches feature a hydrogel coating incorporating iloprost and heparin. The polymer patches were implanted into the femoral artery of five adult male baboons for 6 months. Ultrasound examination of the femoral artery patency with the implanted patches was performed 5 days, 1, 3, and 6 months after implantation. Explanted patches and adjacent femoral artery segments were examined using stereomicroscopy and scanning electron microscopy, as well as histological and immunofluorescence studies. Statistical data processing was performed using GraphPad Prism 8.

Results. The patency rate of polymer patches at 6 months post-implantation was 80.0%. The absence of neointimal hyperplasia and aneurysmal dilation of the patch wall was confirmed. After 6 months of implantation, the polymer patches showed no significant bioresorption. In all patent patches, a neointima developed without signs of hyperplasia, which was fully covered by an endothelial monolayer along the entire length of the patch. A well-vascularized neoadventitia had formed on the outer surface of the patches.

Conclusion. At 6 months post-implantation of polymer patches with proangiogenic factors and an antithrombotic drug coating into the femoral arteries of baboons, an 80.0% patency rate was observed. The patent patches exhibited the formation of an endothelial monolayer, neointima, and neoadventitia, with no significant resorption of the polymer wall. No signs of concomitant inflammation, calcification, or aneurysm formation were detected.

Keywords: Polymer patches for arterial reconstruction • Electrospinning • Polyurethane • Polycaprolactone • Proangiogenic factors • Baboons

Список сокращений

Г – нефракционированный гепарин

И – антиагрегант илопрост

ПКЛ – поли(ε-капролактон)

ПУ – полиуретан

РФ – ростовые факторы

Введение

В структуре смертности населения острое нарушение мозгового кровообращения занимает второе место после ишемической болезни сердца. Основной причиной развития данного нарушения по ишемическому типу является стеноз брахиоцефальных артерий [1]. Ключевым хирургическим методом профилактики развития данного состояния принято считать каротидную эндартерэктомию [2, 3]. Протяженность стеноза внутренней сонной артерии более чем 2,5 см, высокая бифуркация общей сонной артерии, стенозирующие и окклюзирующие поражения противоположного бассейна вызывают значительные трудности при проведении эверсионной эндартерэктомии [4, 5]. Кроме того, использование синтетических и ксеноперикардальных заплат сопровождается появлением таких осложнений пери- и постоперационного периода, как рестеноз, длительный гемостаз, гиперплазия неоинтимы и кальцификация, инфицирование заплат [6–10]. Таким образом, поиск решений для создания идеальной сосудистой заплаты остается актуальным. Современная тканевая инженерия предлагает широкий выбор материалов и методов, позволяющих создавать не просто анатомически замещающие медицинские изделия, а изделия с функциональной активностью [11, 12]. Тканеинженерный матрикс для восстановления тканей кровеносных сосудов должен обладать не только схожими структурными и физико-механическими характеристиками, но и способностью быстрой эндотелизации для предупреждения тромбообразования [13–15]. В ряде наших предыдущих исследований показана эффективность доставки различных биомолекул в составе биodeградируемого сосудистого протеза с целью регуляции процесса регенерации сосудистой ткани [16–19].

В НИИ КПССЗ (Кемерово) разработана оригинальная технология создания функционально активной полимерной заплаты для артериальной реконструкции, устойчивой к аневризмообразованию [20]. Согласно данной технологии, полимерная заплата состоит из биodeградируемого полимера поли(ε-капролактон)а (ПКЛ) и термопластичного полиуретана (ПУ). Инкорпорирование в полимерное волокно в процессе эмульсионного электроспиннинга комплекса проангиогенных факторов (РФ), а именно сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), основного фактора роста фибробластов (bFGF) и хемоаттрактантной молекулы (SDF-1a), направлено на формирование новообразованной сосудистой ткани в зоне локации полимерной заплаты после ее имплантации. Поверхностное лекарственное покрытие, включающее антикоагулянт нефракционированный гепарин (Г) и антиагрегант илопрост (И), призвано защитить высокопористую поверхность полимерной заплаты от адгезии тромбоцитов и запуска процессов тромбообразования для обеспечения долгосрочной проходимости артерий с имплантированными полимерными заплатами.

Ранее были представлены результаты оценки физико-механических свойств, гемосовместимости и цитотоксичности матриксов на основе ПКЛ и ПУ, а также функциональной активности атромбогенного лекарственного покрытия в составе полимерных матриксов ПКЛ/ПУ [21, 22].

Окончательная оценка дееспособности прототипа медицинского изделия определяется результатами доклинических испытаний, которые позволяют в условиях целостного организма проверить биосовместимость и долгосрочную эффективность разработанной конструкции. Поэтому выбор животной модели, максимально приближенной к человеку, является приоритетным.

Эволюционное родство обезьян с человеком, объединенных в отряде 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 [23]. Приматы

демонстрируют значительное сходство с человеком с точки зрения физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы, реактивности и патофизиологии системы крови [23–27].

Цель настоящего исследования – доклинические испытания полимерных заплат с проангиогенными факторами и атромбогенным лекарственным покрытием на модели приматов с оценкой их долгосрочной проходимости и ремоделирования.

Материалы и методы

Изготовление полимерных заплат ПКЛ/ПУ/РФ/^{Г/И}

Полимерные заплаты изготавливали методом эмульсионного электроспиннинга на аппарате Nanop-01A (МЕСС, Япония) из единого раствора, включающего 5,2% поли(ε-поликапролактон)а (440744, Sigma-Aldrich, США), 3,25% полиуретана – (EG80-A, Lubrizol Advanced Materials, США), 0,65% плуроника (F-127, Sigma-Aldrich, США), комплекса вводимых одновременно проангиогенных ростовых факторов в конечной концентрации 10 мкг/мл каждого: фактора роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor / VEGF, PSG010-100, ООО «СайСторЛаб», Россия), фактора роста фибробластов (Fibroblast growth factor / bFGF, PSG060-100, ООО «СайСторЛаб») и хемоаттрактантной молекулы SDF-1α (Stromal cell-derived factor-1 / SDF-1α, SRP3276). В роли растворителя выступил хлороформ (АО «Вектон», Россия).

Параметры электроспиннинга: напряжение – 22 кВ, скорость вращения коллектора – 200 об/мин, скорость подачи раствора – 0,5 мл/ч, время очистки иглы – 30 с, расстояние от иглы до намоточного коллектора – 15 см, диаметр намоточного коллектора – 8,0 мм. На поверхности полимерных заплат формировали гидрогелевое покрытие из 10% водного раствора поливинилпирролидона (PanReas AppliChem, Испания). Образцы выдерживали в приготовленном растворе в течение 30 мин с дальнейшим удалением излишнего поливинилпирролидона до освобождения внутреннего просвета от раствора поливинилпирролидона с последующим высушиванием на воздухе при комнатной температуре. Далее заплаты помещали в стеклянные пробирки, заполняли аргоном и подвергали ионизирующему излучению с общей дозой поглощения 15 кГр с использованием импульсного линейного ускорителя ИЛУ-10 с энергией пучка 5МэВ 50 кВт (Институт ядерной физики им. Г.И. Будкера СО РАН, Россия). Данное облучение также способствует стерилизации полимерных заплат. Далее уже в стерильных условиях к поверхности заплат методом комплексообразования присоединяли илопрост (И, Вентавис, BERLIMED, S.A., Испания) и нефракционированный гепарин (Г, ФГУП «Московский эндокринный завод», Россия), выдерживая заплаты в течение 30 мин в глициновом растворе pH 2,3–2,6, содержащем вышеуказанные лекарственные препараты в концентрациях 0,4 мкг/мл и 125 МЕ/мл соответственно. После высушивания получали полимерные заплаты ПКЛ/ПУ/РФ/^{Г/И}.

Имплантация полимерных заплат ПКЛ/ПУ/РФ/^{Г/И} в бедренную артерию приматов

Доклинические испытания полимерных заплат ПКЛ/ПУ/РФ/^{Г/И} выполнены на модели павианов возрастом от 9 до 17 лет и весом от 18 до 38 кг посредством имплантации заплат в бедренные артерии. Программа испытаний была одобрена локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (выписка из протокола № 5 от 10.04.2023).

До операции животных содержали в индивидуальных клетках в отдельном изоляторе. Последнее кормление животных перед операцией проводили накануне вечером. Премедикацию выполняли препаратом золетил в объеме 0,5 мл. За 12 ч до операции животные однократно получили нагрузочную дозу клопидогрела 300 мг.

При проведении операций на приматах использовано следующее оборудование: наркозно-дыхательный аппарат Avance CS2 с принадлежностями (GE HEALTHCARE, США), операционный хирургический микроскоп серии OPMI VARIO 700 с принадлежностями (Carl Zeiss

Medites AG 2014, Германия), электрокоагулятор AUTOCON III 400 BiVascularSafe с принадлежностями (Karl Storz SE & Co. KG, Германия).

Полимерные заплатки ПКЛ/ПУ/РФ/^{Г/И} эллипсовидной формы с шириной 3,0 мм в самом широком участке и длиной 3,5 см были имплантированы в бедренные артерии павианов по схеме «одно животное – одна полимерная заплатка». Всего имплантировано пять заплат.

Анестезиологическое пособие: премедикация – золетил 1,0 мл внутримышечно; интубация трахеи эндотрахеальной трубкой диаметром 7,0; поддержание наркоза – севоран 1,2–1,4 об %. Мониторинг артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, SpO₂.

Основной этап имплантации: доступ к бедренной артерии; системная гепаринизация 3000–5000 ЕД в/в; пережатие бедренной артерии, продольный разрез стенки бедренной артерии длиной 3,5 см. Имплантация заплатки с использованием техники обвивного шва нитью Prolene 8/0 (Ethicon, США). Стандартный протокол профилактики воздушной эмболии и запуск кровотока; ушивание раны нитью Vicril 3,0 + 2,0 (Ethicon, США); обработка шва кожным антисептиком, эниксум – подкожно 4000 анти-Ха МЕ/0,2 мл; экстубация.

Интраоперационное медикаментозное ведение: инфузия 0,9% NaCl 900 мл – в/в капельно; цефтриаксон 1,0 г – в/в капельно.

Послеоперационное медикаментозное ведение: цефтриаксон 1,0 г – 2 р/сут в/м в течение 7 сут; эниксум – подкожно 2000 анти-Ха МЕ/0,2 мл в течение 30 дней; клопидогрел 75 мг per os – 30 дней.

Послеоперационное ультразвуковое исследование с функцией доплера проходимости бедренных артерий с имплантированными полимерными заплатками выполнено спустя 5 сут, 1, 3 и 6 мес. после имплантации с использованием ультразвуковой диагностической медицинской системы Vivid E95 (GE Vingmed Ultrasound AS, Норвегия).

Через 6 мес. после имплантации под наркотизацией животных с использованием внутримышечной инъекции 1,0 мл золетила полимерные заплатки ПКЛ/ПУ/РФ/^{Г/И} с прилежащими участками бедренных артерий эксплантированы. На культях бедренных артерий наложены лигатуры нитью лавсан 4,0 (ООО «Линтекс», Россия) с последующим повторным ушиванием раны бедра нитью Vicril 3,0 + 2,0 (Ethicon, США) и обработкой шва кожным антисептиком. В послеоперационном периоде – цефтриаксон 1,0 г 2 р/сут в/м в течение 7 сут.

Эксплантированные образцы полимерных заплат с прилежащими участками бедренных артерий помещали в (рН 7,4) 10% забуференный формалин (B06-001/М, BioVitrum, Россия) для гистологического окрашивания и сканирующей электронной микроскопии и далее хранили при комнатной температуре. Образцы для конфокальной микроскопии помещали в жидкий азот с дальнейшим хранением при –140 °С до момента проведения исследования.

Стереомикроскопия

Макроскопический анализ полимерных заплат ПКЛ/ПУ/РФ/^{Г/И} через 6 мес. после имплантации проведен на стереомикроскопе SZ51 (Olympus, Япония) при увеличении ×8 и ×10.

Гистологическое исследование

Эксплантированные образцы полимерных заплат ПКЛ/ПУ/РФ/^{Г/И} фиксировали в (рН 7,4) 10% забуференном формалине (B06-001/М, BioVitrum, Россия) в течение 24 ч, затем промывали проточной водой для удаления фиксирующего раствора. Далее образцы обезживали в шести порциях IsoPrep (06-002/М, BioVitrum, Россия) по 30 мин в каждой порции, оставляя в последней порции на ночь. Далее пропитывали образцы тремя порциями парафина при 56 °С в течение 60 мин в каждой порции. Пропитанные образцы заливали гистомиксом (247, BioVitrum, Россия). Затем изготавливали срезы толщиной 8 мкм с помощью микротомы (HM 325, Thermo Scientific,

США) и помещали их на предметные стекла (10138105PB, BioVitrum, Россия), сушили в суховоздушном термостате (ТВ-80-1, АО «ГРПЗ», Россия) в течение ночи при 37 °С. После полного высыхания образцы депарафинизировали в трех порциях о-ксилола (103118, АО «ЛенРеактив», Россия) в течение 1–2 мин и дегидратировали в трех порциях 96% спирта в течение 1–2 мин. Далее срезы окрашивали гематоксилин-эозином путем помещения их в раствор гематоксилина Гарриса (05-004, BioVitrum, Россия) на 3 мин, с последующей промывкой образцов в проточной воде 3–5 мин для подсинения. Затем срезы погружали в водно-спиртовой раствор эозина (05-011/L, BioVitrum, Россия) на 2 мин и промывали в дистиллированной воде в течение 1 мин. После срезы дегидратировали в серии спиртов от 70 до 96% по 10–20 с в каждой порции. Просветление срезов проводили в о-ксилоле 3 мин. Присутствие аморфного кальция или его кристаллических фракций определяли при помощи окрашивания образцов ализариновым красным С (011043ЛР, НПО «Алькор», Россия). Стекла со срезами эксплантированных образцов полимерных заплат погружали в 2% водный раствор ализаринового красного С на 70 с, промывали в трех порциях дистиллированной воды, затем проводили окрашивание ядер клеток флюоресцентным красителем Dapi (BMD0015, Sigma-Aldrich, США) 10 мкг/мл в течение 30 мин в темноте. После образцы отмывали в трех порциях дистиллированной воды. На последнем этапе после всех видов окрашивания срезы заключали в монтирующую среду «Витрогель» (12–005, BioVitrum, Россия) и исследовали методом световой микроскопии с использованием микроскопа AXIO Imager A1 (Carl Zeiss, Германия) при увеличении объективов $\times 10$, $\times 20$.

Сканирующая электронная микроскопия

Образцы эксплантированных полимерных заплат ПКЛ/ПУ/РФ/^{Г/И} с прилежащими участками бедренных артерии фиксировали в забуференном (рН 7,4) 10% водном растворе формалина (B06-001/M, BioVitrum, Россия). После суточной фиксации в формалине (две смены раствора формалина по 12 ч каждая) материал постфиксировали 1% тетраоксидом осмия (7563, Sigma-Aldrich, США) в 0,1M фосфатном буфере (10010001, Gibco, США) в течение 12 ч, затем окрашивали 2% тетраоксидом осмия в бидистиллированной воде в течение 48 ч. Далее образцы обезвоживали в серии спиртов возрастающей концентрации (50, 60, 70, 80 и 95% этанол, все по две смены, каждая смена по 15 мин), окрашивали 2% уранилацетатом (Electron Microscopy Sciences, США) в 95% этаноле (5 ч), обезвоживали 99,7% IsoPrep (06-002/M, BioVitrum, Россия) в течение 5 ч и ацетоном (ОКП241811ОНО, ООО «АО Реахим», Россия) в течение 1 ч, пропитывали смесью ацетона с эпоксидной смолой Epon (14910, Electron Microscopy Sciences, США) в соотношении 1:1 (6 ч). После этого образцы переносили в свежую порцию эпоксидной смолы (на 24 ч) и далее проводили ее полимеризацию в емкостях FixiForm (40300085, Electron Microscopy Sciences, США) при 60 °С. Затем образцы в эпоксидных блоках подвергали шлифовке и полировке на установке TegraPol-11 (60799, Struers, США). Далее проводили контрастирование образцов цитратом свинца по Рейнольдсу в течение 7 мин путем нанесения раствора на поверхность шлифованного образца с последующей его отмывкой бидистиллированной водой. После этого проводили напыление на полированную поверхность эпоксидных блоков углерода (толщина покрытия 10–15 нм) с помощью вакуумного напылительного поста (EM ACE200, Leica, Германия). Визуализацию структуры поверхности образцов выполняли в процессе сканирующей электронной микроскопии в обратно-рассеянных электронах на электронном микроскопе (S-3400N, Hitachi, Япония) в режиме BSECOMP при ускоряющем напряжении 10 кВ.

Конфокальная микроскопия

Для иммунофлуоресцентного исследования из эксплантированных полимерных заплат ПКЛ/ПУ/РФ/^{Г/И} с прилежащими участками бедренных артерий изготавливали криосрезы при

помощи криотома (Microm HM 525, Thermo Scientific, США) толщиной 8 мкм и помещали на предметные стекла с адгезивным покрытием из поли-L-лизина (HDAS002A-W/45, Jiangsu Huida Medical Instruments Co, Китай). Полученные препараты фиксировали в 4% растворе параформальдегида в течение 10 мин, затем проводили окрашивание специфическими первичными кроличьими антителами к коллагену IV типа (1:200, ab6586, Abcam, Великобритания) и мышинными антителами к коллагену I типа (1:1000, ab 6308, Abcam, Великобритания), овечьими антителами к фактору фон Виллебранда (vWF, 1:100, ab 8822, Abcam, Великобритания) и мышинными антителами к CD31 (1:100, ab 119339, Abcam, Великобритания), а также мышинными антителами к α -актину (1:0000, ab7817, Abcam, Великобритания) и кроличьими антителами к виментину (vimentin; 1:100, ab925547, Abcam, Великобритания). В течение ночи срезы инкубировались с первичными антителами при температуре 4 °C, после этого проводили окрашивание вторичными антителами осли к IgG кролика, конъюгированными с Alexa Fluor 488-conjugated (1:500, 21206, Thermo Fisher, США), и антителами осли к IgG мыши, конъюгированными с Alexa Fluor 555-conjugated (1:500, 31570, Thermo Fisher Scientific, США). Инкубацию с вторичными антителами проводили в течение 2 ч при комнатной температуре. После каждого этапа окрашивания препараты тщательно промывали фосфатно-солевым буфером с добавлением 0,1% Tween (P9416, Sigma-Aldrich, США). Для контрастирования ядер клеток образцы инкубировали с красителем DAPI (10 мкг/мл, D9542, Sigma-Aldrich, США) в течение 40 мин. Для избавления от автофлюоресценции окрашенные срезы обрабатывали Autofluorescence Eliminator Reagent (3384870, Millipore, США) по методике производителя. Завершающим этапом препараты заключали под покровное стекло с использованием монтирующей среды ProLong (2690611, Thermo Fisher, США). Препараты анализировали на конфокальном лазерном сканирующем микроскопе (LSM 700, Carl Zeiss, Германия).

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов выполняли в программе GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, США). Характер распределения данных в выборках оценивали по критериям Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Количественные данные представлены в виде медианы и квартильного размаха (Me (Q1; Q3)).

Результаты

Хирургические свойства полимерных заплат и послеоперационный мониторинг проходимости

Полимерные заплаты ПКЛ/ПУ/РФ/^{ГЛИ} представляли собой упругий и эластичный матрикс толщиной 540 мкм (рис. 1).

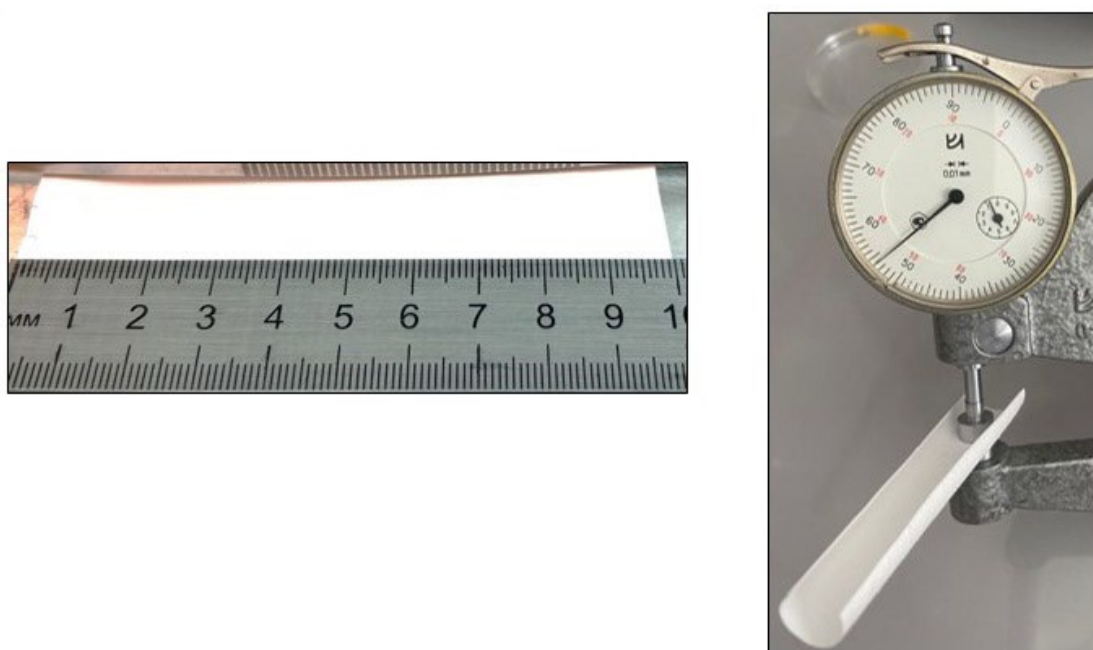


Рисунок 1. Полимерная заплата ПКЛ/ПУ/РФ/^{Г/И} – общий вид изделия и толщина
Figure 1. Polymeric patch PCL/PU/GF/^{H/I} – general view and thickness of the product

Для придания необходимой формы полимерную заплату ПКЛ/ПУ/РФ/^{Г/И} формовали ножницами. При имплантации заплата беспрепятственно прокалывалась нитью Prolene 8.0 без признаков разрывов, прорезываний или расслоения материала в местах проколов. После запуска кровотока гемостаз достигался в течение 1 мин без просачивания крови через стенку заплаты. Вид зоны имплантации и ушитая рана спустя 3 сут после операции представлены на рис. 2.

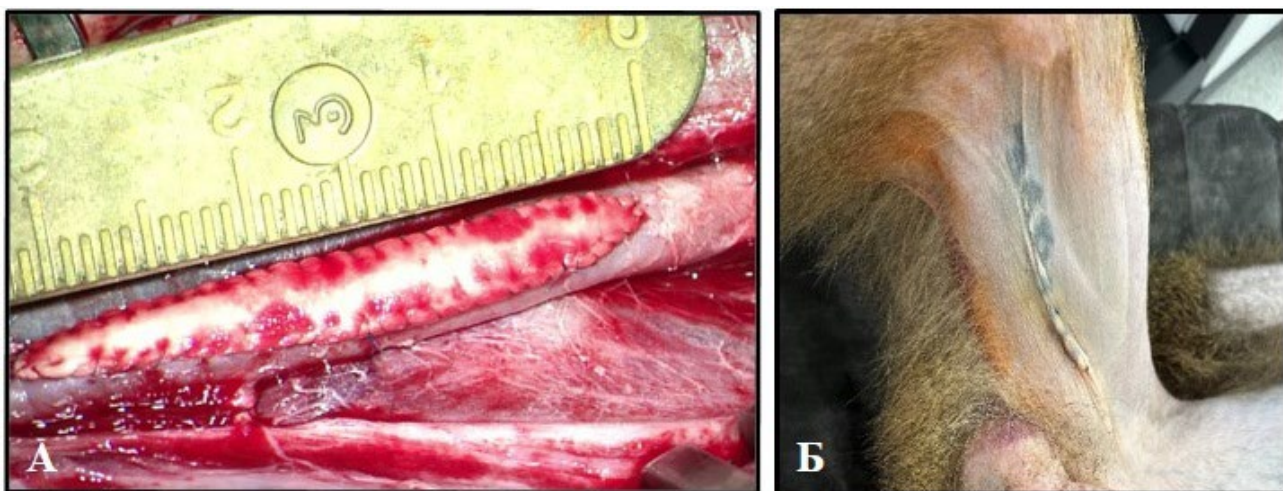


Рисунок 2. Имплантация полимерной заплаты в бедренную артерию павиана: А – вид имплантированной заплаты ПКЛ/ПУ/РФ/^{Г/И} после запуска кровотока; В – послеоперационный шов в средней трети внутренней поверхности бедра павиана спустя 3 сут после имплантации

Figure 2. Implantation of a PCL/PU/GF/^{H/I} vascular patch into the baboon femoral artery: A – view of the implanted PCL/PU/GF/^{H/I} patch after blood flow reperfusion; B – postoperative suture on the medial surface of the baboon's thigh at 3-day post-implantation

Согласно данным УЗИ 100,0% проходимость бедренных артерий с полимерными заплатами ПКЛ/ПУ/РФ/^{Г/И} сохранялась в течение первых 5 сут. К концу первого месяца после имплантации было отмечено снижение проходимости до 80,0%, и по мере наблюдения к 6 мес. этот уровень оставался неизменным. Осложнений в виде аневризматических расширений или сужения просвета в зоне имплантации заплат не установлено. На рис. 3 отражена динамика проходимости сосудистых заплат.

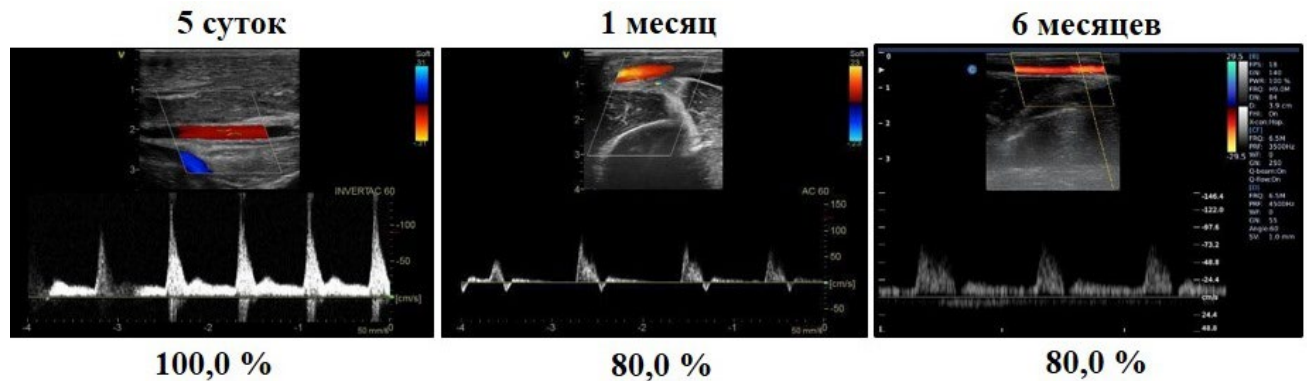


Рисунок 3. Результаты ультразвукового исследования проходимости бедренных артерий павианов с имплантированными полимерными заплатами ПКЛ/ПУ/РФ/^{Г/И}

Figure 3. Results of ultrasound assessment of the patency of PCL/PU/GF/HI vascular patches implanted into the baboon femoral artery at different time points post-implantation

Результаты стереомикроскопии эксплантированных полимерных заплат

По результатам стереомикроскопии, полимерные заплаты ПКЛ/ПУ/РФ/^{Г/И}, эксплантированные из бедренных артерий павианов через 6 мес. после имплантации, были окутаны тонкой, мягкой новообразованной тканью (рис. 4, А). На внутренней поверхности заплат визуализировалась гладкая неоинтима без признаков гиперплазии. На внешней поверхности полимерных заплат сформировалась неoadвентиция. Толщина стенки ремоделированных заплат в совокупности с неоинтимой и неoadвентицией не превышала толщину стенки бедренной артерии павиана (см. рис. 4, А). В целом общий вид ремоделированной полимерной заплаты ПКЛ/ПУ/РФ/^{Г/И}, имплантированной в стенку бедренной артерии, был схож с внешним видом прилежащего участка бедренной артерии без полимерной заплаты (см. рис. 4, В).

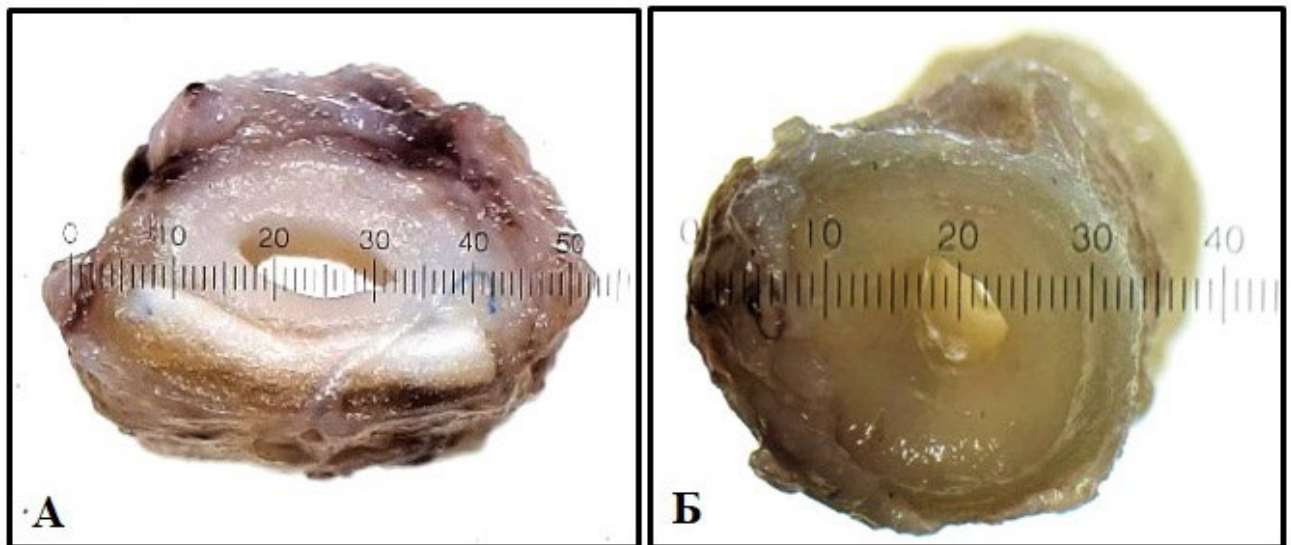


Рисунок 4. Результаты стереомикроскопии: А – полимерная заплата ПКЛ/ПУ/РФ/^{III} через 6 мес. после имплантации в бедренную артерию павиана; В – прилежащий участок спазмированной бедренной артерии павиана без заплаты. Увеличение $\times 10$

Figure 4. Stereomicroscopy results: А – polymer patch PCL/PU/GF/^{III} at 6 months post-implantation into the baboon femoral artery; В – adjacent section of the spasmodic femoral artery of a baboon without a patch. Magnification $\times 10$

Результаты морфологического исследования эксплантированных полимерных заплат

Согласно данным гистологического исследования, через 6 мес. после имплантации в бедренную артерию павианов стенки полимерных заплат ПКЛ/ПУ/РФ/^{III} практически не подверглись биорезорбции (рис. 5). На внутренней поверхности заплат сформировалась неоинтима толщиной 300 (280; 320) мкм, выстланная эндотелиальным слоем на всем протяжении. С внешней стороны заплату окружала неоадвентиция 250 (220; 240) мкм. В совокупности с полимерной стенкой заплаты толщина ремоделированной заплаты составила 1 100 (1 000; 1 300) мкм. Толщина участка бедренной артерии павиана, примыкавшей к имплантированной заплате, достоверно не отличалась от толщины ремоделированной заплаты. Однако следует отметить, что в центральной части заплат признаков гиперплазии неоинтимы не выявлено, тогда как ближе к проксимальному и дистальному краям имплантированных заплат на стыке с бедренной артерией определена умеренная гиперплазия неоинтимы как заплаты, так и стенки бедренной артерии (см. рис. 5).

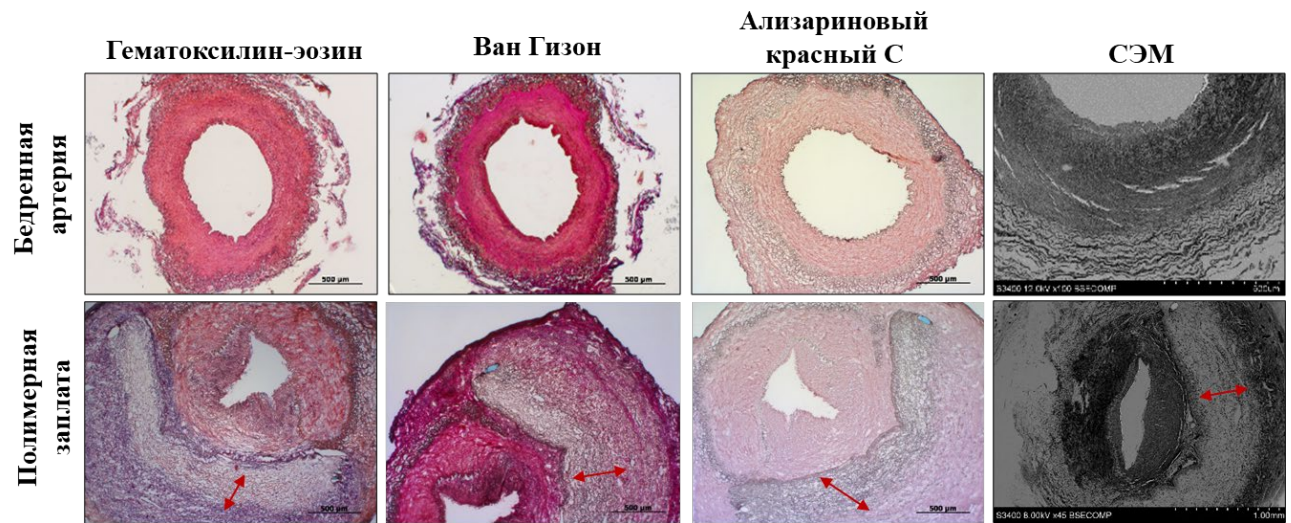


Рисунок 5. Результаты гистологического исследования и сканирующей электронной микроскопии эксплантированных полимерных заплат ПКЛ/ПУ/РФ/^{Г/И} и прилежащих участков бедренных артерий павианов. Линейка = 500 мкм для изображений образцов, окрашенных гематоксилином-эозином, по Ван Гизону, ализариновым красным С; для снимков СЭМ – ув. $\times 80$ и $\times 45$ соответственно. Красной стрелкой обозначена стенка полимерной заплаты

Figure 5. The results of histological assessment and scanning electron microscopy of explanted vascular patches PCL/PU/GF/^{H/I}. Scale bar = 500 microns for images of hematoxylin and eosin, Van Gieson, Alizarin Red C; magnification $\times 80$ and $\times 45$ used for images of SEM. The polymer wall was indicated by red arrow

При исследовании стенки заплат ПКЛ/ПУ/РФ/^{Г/И} были идентифицированы продольные коллагеновые тяжи и небольшое количество макрофагов, фибробластоподобных и гигантских многоядерных клеток. Неоадвентиция также содержала коллаген и аналогичный клеточный состав. В стенках исследуемых образцов отсутствовал эластин, воспалительных изменений и кальцификации не выявлено.

Результаты иммунофлуоресцентного анализа показали, что внутренняя поверхность проходимых заплат ПКЛ/ПУ/РФ/^{Г/И} на всем протяжении представлена неоинтимой. На ее поверхности обнаружены непрерывный монослой зрелых эндотелиальных клеток, экспрессирующий маркер CD31 и продуцирующий vWF (рис. 6). Стоит отметить, что прилегающие участки бедренных артерий не имели столь качественной эндотелизации. Таким образом, разница в качестве эндотелизации нативных артерий возрастных павианов и внутренней поверхности полимерных заплат косвенно отражает функциональную активность проангиогенных факторов, инкорпорированных в состав полимерных заплат с целью повышения качества ремоделирования и эндотелизации.

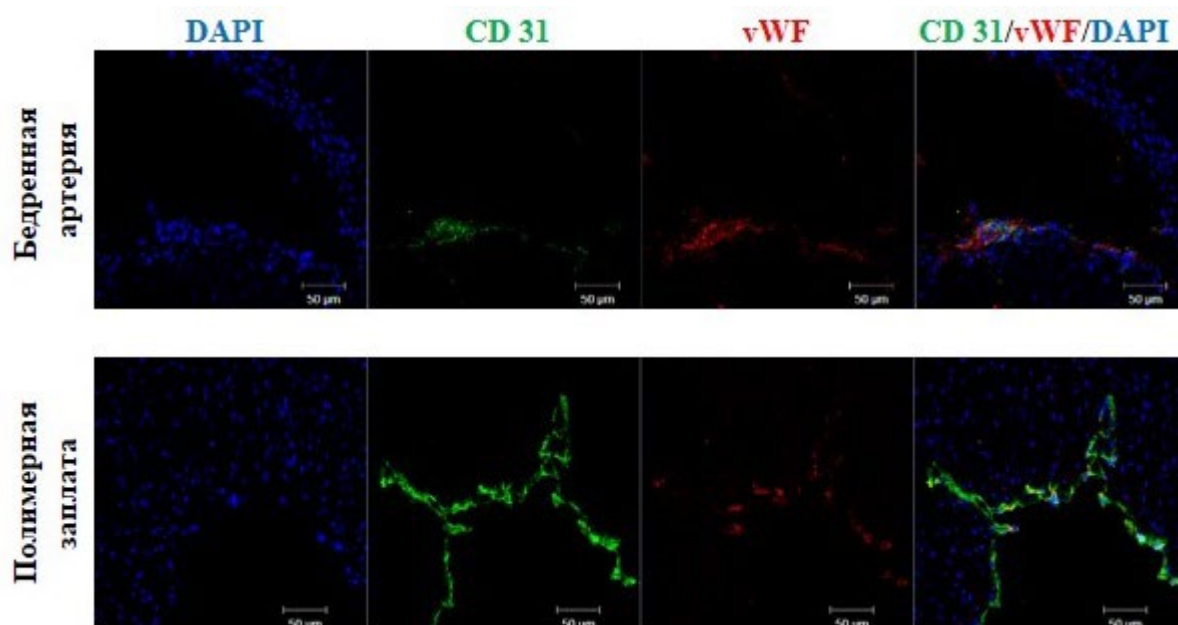


Рисунок 6. Иммунофлуоресцентное исследование полимерных заплат ПКЛ/ПУ/РФ/^{Г/И} с выявлением маркеров зрелых эндотелиальных клеток: фактора фон Виллебранда (vWF) (зеленое свечение) и CD31⁺ (красное свечение); ядра клеток окрашены DAPI (синее свечение). Линейка = 50 мкм

Figure 6. Results of immunofluorescence study of PCL/PU/GF/^{H/I} vascular patches for markers of mature endothelial cells Willebrand factor vWF (green light) and CD31⁺ (red light), nuclear cells stained with DAPI (blue light). Scale bar = 50 microns

Гладкомышечный и мезенхимальный маркеры

Спустя 6 мес. после имплантации на внутренней поверхности неоинтимы полимерных заплат были обнаружены виментин-положительные клетки, а распространение маркера соответствовало нативной артерии. Клетки, формирующие неоинтиму, в умеренной степени экспрессировали виментин и α -актин (рис. 7).

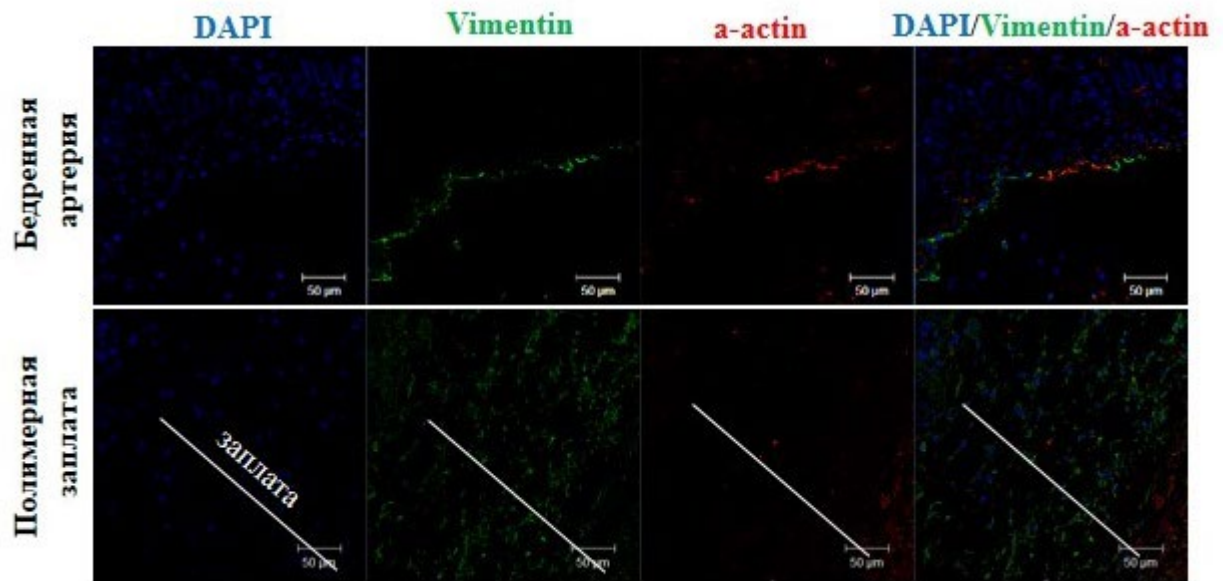


Рисунок 7. Иммунофлуоресцентное исследование полимерных заплат ПКЛ/ПУ/РФ^{Г/И} с выявлением а-actin (красное свечение) и vimentin (зеленое свечение); ядра клеток окрашены DAPI (синее свечение). Линейка = 50 мкм

Figure 7. The results of immunofluorescence study of PCL/PU/GF^{H/I} vascular patches for markers a-action (red light) and vimentin (green light), nuclear cells stained with DAPI (blue light). Scale bar = 50 microns

Коллагены I и IV типов

Коллаген IV типа в качестве основного компонента базальной мембраны присутствовал во всех проходимых заплатках ПКЛ/ПУ/РФ^{Г/И}, покрывая поверхность неоинтимы. В ее глубоких слоях коллаген IV типа распределялся неравномерно, определен в виде отдельных волокон. (рис. 8).

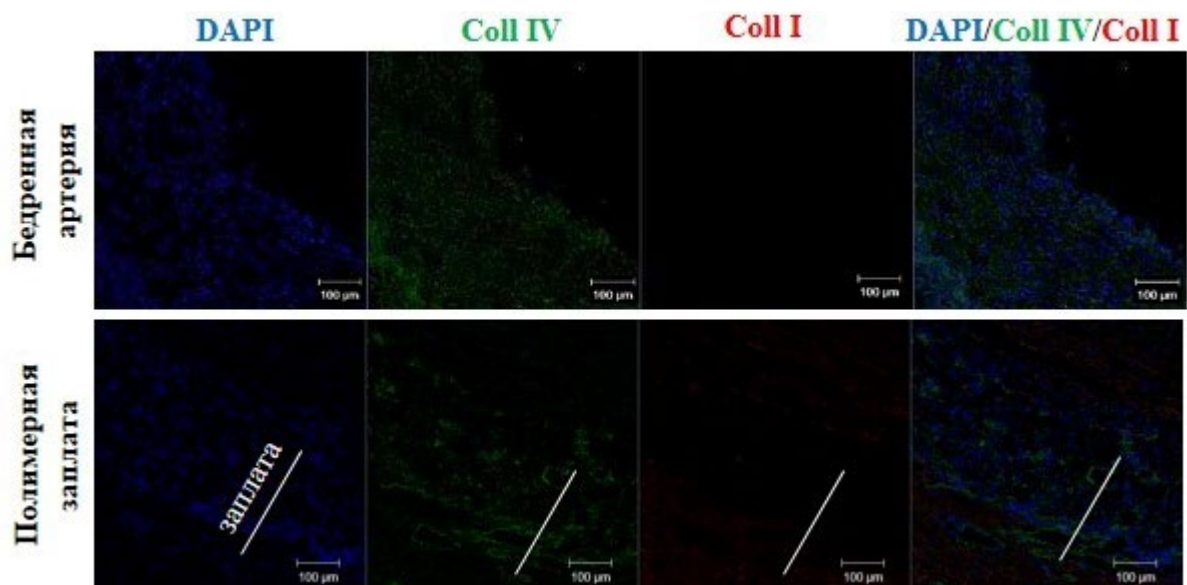


Рисунок 8. Результаты иммунофлуоресцентного исследования полимерных заплат ПКЛ/ПУ/РФ^{Г/И} с выявлением коллагена I (красное свечение) и IV (зеленое свечение) типов; ядра клеток окрашены DAPI (синее свечение). Линейка = 100 мкм

Figure 8. Results of immunofluorescence study of PCL/PU/GF^{HI} vascular patches for markers of type I collagen (red light) and type IV collagen (green light), nuclear cells stained with DAPI (blue light). Scale bar = 100 microns

Обсуждение

Реконструкция сосудистой стенки заплатой является «золотым стандартом» хирургического лечения критического сужения просвета сосуда и наиболее часто применяется при каротидной эндартерэктомии [1]. На сегодняшний день на рынке медицинских изделий представлены заплаты из различных синтетических и биологических материалов: ePTFE, полиэтилентерефталата (Dacron) и ксеноперикарда. Однако использование существующих заплат все же связано с возникновением ряда осложнений: аневризмообразованием, острым или хроническим воспалением, кальцификацией, негативным ремоделированием и постимплантационным стенозом [8]. В совокупности развитие этих осложнений приводит к необходимости повторного хирургического вмешательства, что может усложнять течение основного заболевания у коморбидных пациентов.

В связи с этим по-прежнему актуальна разработка медицинских изделий, обладающих максимальной комплаентностью с артериальной стенкой и долгосрочной эффективностью после имплантации в сосудистое русло. В настоящее время активно ведутся исследования по созданию новых материалов, обладающих высокой совместимостью с организмом и способных инициировать восстановление утраченного участка органа, ткани и его функции [28]. Наиболее перспективные разработки в данной области создаются методами тканевой инженерии [29].

В настоящем исследовании по результатам доклинических испытаний на приматах доказаны функциональная активность и долгосрочная проходимость полимерной заплаты ПКЛ/ПУ/РФ^{Г/И}, в состав которой входят проангиогенные факторы, стимулирующие формирование новообразованной сосудистой ткани в процессе ремоделирования стенки заплаты, и атромбогенное лекарственное покрытие, защищающее высокопористую поверхность заплаты от тромбообразования.

Спустя 6 мес. после имплантации полимерных заплат ПКЛ/ПУ/РФ^{Г/И} в бедренные артерии павианов подтверждены не только функциональная активность комплекса проангиогенных факторов, выраженная формированием полноценного эндотелиального слоя, неоинтимы и неоадвентиции, но и долгосрочная эффективность, представленная высоким процентом проходимости бедренных артерий с имплантированными заплатами через 6 мес. после вмешательства.

Заключение

Через полгода после имплантации в бедренные артерии павианов полимерных заплат ПКЛ/ПУ/РФ^{Г/И} с проангиогенными факторами и атромбогенным лекарственным покрытием констатировано формирование элементов новообразованной сосудистой ткани в зоне локации заплат без признаков сопутствующего воспаления, кальцификации и критической биорезорбции полимерной стенки заплат. Наглядно продемонстрирована сохранность биологической активности инкорпорированных проангиогенных факторов, что способствовало формированию полноценного эндотелиального монослоя.

Конфликт интересов

Е.А. Сенокосова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Миронов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.С. Сардин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.О. Кривкина заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.Ю. Ханова заявляет об отсутствии

конфликта интересов. В.Г. Матвеева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Торгунакова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.Ю. Сергеева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.А. Мухамадияров заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.В. Антонова входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Работа выполнена в рамках поискового научного исследования № 0419-2023-0001 «Управление рисками, ассоциированными с коморбидностью, у пациентов с болезнями системы кровообращения на основе применения инновационных лечебно-диагностических и реабилитационных медицинских технологий».

Информация об авторах

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

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

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

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

Ханова Марьям Юрисовна, кандидат биологических наук научный сотрудник

Senokosova Evgeniya 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

Mironov Andrey V., PhD, Junior Researcher at 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** 0000-0002-8846-5077

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

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

Khanova Mariam Yu., PhD, Researcher at the Laboratory of Cell Technologies, Department of

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

Матвеева Вера Геннадьевна, кандидат медицинских наук старший 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** 0000-0002-4146-3373

Торгунакова Евгения Александровна, младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0005-0683-991X

Сергеева Татьяна Юрьевна, кандидат медицинских наук врач ультразвуковой диагностики отделения функциональной и ультразвуковой диагностики федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация

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

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

Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8826-9244

Matveeva Vera G., PhD, Senior Researcher at 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** 0000-0002-4146-3373

Torgunakova Evgeniya A., Junior 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** 0000-0002-2500-2147

Sergeeva Tatyana Yu., Ph.D, Ultrasound Diagnostic Physician, Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation

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

Antonova Larisa V., MD, Head of the Laboratory Cellular 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

Вклад авторов

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

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

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

КЕО – 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

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

ТЕА – вклад в концепцию исследования, анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

СТЮ – вклад в концепцию исследования, анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

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

АЛВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи,

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

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

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

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

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

MVG – contribution to the concept of the study, data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

TEA – contribution to the concept of the study, data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

STYu – contribution to the concept of the study, data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

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

ALV – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully

утверждение окончательной версии для responsible for the content
публикации, полная ответственность за
содержание

Список литературы

1. Кавешников В.С., Трубачева И.А., Шальнова С.А. Каротидный атеросклероз как дополнительный предиктор сердечно-сосудистого риска: анализ с использованием шкалы SCORE в популяции 40–64 лет. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(4):6-17. doi: 10.17802/2306-1278-2025-14-4-6-17.
2. Карпенко А.А., Кузугет Р.А., Стародубцев В.Б., Игнатенко П.В., Ким И.Н., Горбрых В.Н. Непосредственные и отдаленные результаты различных методов реконструкции каротидной бифуркации. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2013;17(1): 21-24. doi: 10.21688/1681-3472-2013-1-21-24.
3. Marsman M.S., Wetterslev J., Jahrome A.K., Gluud C., Moll F.L., Keus F., Koning G.G. (2021). Carotid endarterectomy with patch angioplasty versus primary closure in patients with symptomatic and significant stenosis: a systematic review with meta-analyses and trial sequential analysis of randomized clinical trials. Systematic reviews. 2021;10(1):139. doi: 10.1186/s13643-021-01692-8.
4. Marsman M.S., Wetterslev J., Vriens P.W.H.E., Bleys R.L.A.W., Jahrome A.K., Moll F.L., Keus F., Koning G.G. Eversion technique versus conventional endarterectomy with patch angioplasty in carotid surgery: protocol for a systematic review with meta-analyses and trial sequential analysis of randomised clinical trials. BMJ Open. 2020;10(4):e030503. doi: 10.1136/bmjopen-2019-030503.
5. Davidovic L.B., Tomic I.Z. Eversion Carotid Endarterectomy : A Short Review. J Korean Neurosurg Soc. 2020;63(3):373-379. doi: 10.3340/jkns.2019.0201.
6. Weber S.S., Annenberg A.J., Wright C.B., Braverman T.S., Mesh C.L. Early pseudoaneurysm degeneration in biologic extracellular matrix patch for carotid repair. J Vasc Surg. 2014;59(4):1116-8. doi: 10.1016/j.jvs.2013.05.012.
7. Alawy M., Tawfick W., ElKassaby M., Shalaby A., Zaki M., Hynes N., Sultan S. Late Dacron Patch Inflammatory Reaction after Carotid Endarterectomy. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2017;54(4):423-429. doi: 10.1016/j.ejvs.2017.06.015.
8. Edenfield L., Blazick E., Eldrup-Jorgensen J., Healey C., Bloch P., Hawkins R., Aranson N., Nolan B. Outcomes of carotid endarterectomy in the Vascular Quality Initiative based on patch type. J Vasc Surg. 2020;71(4):1260-1267. doi: 10.1016/j.jvs.2019.05.063.
9. Allen K.B., Adams J.D., Badylak S.F., Garrett H.E., Mouawad N.J., Oweida S.W., Parikshak M., Sultan P.K. Extracellular Matrix Patches for Endarterectomy Repair. Front Cardiovasc Med. 2021;8:631750. doi: 10.3389/fcvm.2021.631750.
10. Haddad F., Wehbe M.R., Hmedeh C., Homsy M., Nasreddine R., Hoballah J.J. Bilateral Carotid Patch Infection Occurring 12 years Following Endarterectomy. Ann Vasc Surg. 2020;65:285.e11-285.e15. doi: 10.1016/j.avsg.2019.11.005.
11. Abdulghani S., Mitchell G.R. Biomaterials for In Situ Tissue Regeneration: A Review. Biomolecules. 2019;9(11):750. doi: 10.3390/biom9110750.
12. Abalymov A., Parakhonskiy B., Skirtach A.G. Polymer- and Hybrid-Based Biomaterials for Interstitial, Connective, Vascular, Nerve, Visceral and Musculoskeletal Tissue Engineering. Polymers (Basel). 2020;12(3):620. doi: 10.3390/polym12030620.
13. Theus A.S., Tomov M.L., Cetnar A., Lima B., Nish J., McCoy K., Mahmoudi M., Serpooshan V. Biomaterial approaches for cardiovascular tissue engineering. emergent mater. Emergent Materials. 2019;2 (2):193-207. doi: 10.1007/s42247-019-00039-3.

14. V. Sevostianova V.V., Antonova L.V., Mironov A.V., Yuzhalina E., Silnikov V.N., Glushkova T.V., Godovikova T.S., Krivkina E.O., Bolbasov E.N., Akentyeva T.N., Khanova M.Yu., Matveeva V.G., Velikanova E.A., Tarasov R.S., Barbarash L.S. Biodegradable Patches for Arterial Reconstruction Modified with RGD Peptides: Results of an Experimental Study. 2020;5(34):621700-21711. doi: 10.1021/acsomega.0c02593.
15. Zhuang Y., Zhang C., Cheng M., Huang J., Liu Q., Yuan G., Lin K., Hongbo Yu. Challenges and strategies for in situ endothelialization and long-term lumen patency of vascular grafts. 2020;6(6):1791-1809. doi: 10.1016/j.bioactmat.2020.11.028.
16. 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.
17. Сенокосова Е.А., Кривкина Е.О., Антонова Л.В., Барбараш Л.С. Биодegradируемый сосудистый протез малого диаметра: виды модифицирования биологически активными молекулами и RGD-пептидами. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2020;22(1):86-96. doi: 10.15825/1995-1191-2020-1-86-96.
18. 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.Yu., Sergeeva T.Yu., 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(16):2637. doi: 10.3390/polym13162637.
19. Сенокосова Е.А., Кривкина Е.О., Миронов А.В., Сардин Е.С., Сергеева Т.Ю., Матвеева В.Г., Ханова М.Ю., Торгунакова Е.А., Мухамадияров Р.А., Антонова Л.В. Результаты преклинических испытаний протезов кровеносных сосудов малого диаметра на модели примата. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4):90-103. doi: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-90-103.
20. Антонова Л.В., Сенокосова Е.А., Прокудина Е.С., Кривкина Е.О., Матвеева В.Г., Великанова Е.А., Ханова М.Ю. Способ изготовления функционально активной полимерной заплаты для артериальной реконструкции, устойчивой к аневризмообразованию. Патент на изобретение №2835436. Приоритет №2024106292 от 06.03.2024. Дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 25 февраля 2025 г.
21. Senokosova E.A., Prokudina E.S., Krivkina E.O., Glushkova T.V., Velikanova E.A., Khanova M.Yu., Torgunakova E.A., Matveeva V.G., Antonova L.V. Composite tissue-engineered small-diameter vascular grafts based on polycaprolactone and polyurethane with growth factors and atrombogenic drug coatings: surface ultrastructure, physical and mechanical properties. Sovremennyye tehnologii v medicine 2024;16(5):18. doi: 10.17691/stm2024.16.5.02.
22. Сенокосова Е.А., Кривкина Е.О., Акентьева Т.Н., Глушкова Т.В., Кошелев В.А., Ханова М.Ю., Антонова Л.В. Тканеинженерный протез кровеносного сосуда: оценка качества материала и функциональной активности атромбогенного лекарственного покрытия. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024; 13(3): 193-201 doi: 10.17802/2306-1278-2024-13-3-193-201.
23. Великанова Е.А., Сенокосова Е.А., Глушкова Т.В., Кривкина Е.О., Антонова Л. В. Оценка цитотоксичности полимерных матриц, пригодных для изготовления сосудистых протезов малого диаметра. Фундаментальная и клиническая медицина. 2024;9(2): 20-27. doi: 10.23946/2500-0764-2024-9-2-20-27.

24. Лапин Б.А., Данилова И.Г. Перспективные направления экспериментального использования обезьян. Вестник Российской академии наук. 2020;90(1):40-46. doi: 10.31857/S0869587320010077.
25. 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.
26. Clarkson T.B., Lehner N.D., Bullock B.C. et al. Atherosclerosis in new world monkeys. Primates Med. 1976;9:90-144.
27. 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.
28. Toong D.W.Y., Toh H.W., Ng J.C.K., Wong P.E.H., Leo H.L., Venkatraman S., Tan L.P., Ang H.Y., Huang Y. Bioresorbable Polymeric Scaffold in Cardiovascular Applications. Int J Mol Sci. 2020;21(10):3444. doi: 10.3390/ijms21103444.
29. Iwaki R., Shoji T., Matsuzaki Y., Ulziibayar A., Shinoka T. Current status of developing tissue engineering vascular technologies. Expert Opin. Biol. Ther. 2022;22(3): 433-440. doi: 10.1080/14712598.2021.1960976.

Для цитирования: Сенокосова Е.А., Миронов А.В., Сардин Е.С., Кривкина Е.О., Ханова М.Ю., Матвеева В.Г., Торгунакова Е.А., Сергеева Т.Ю., Мухамадияров Р.А., Антонова Л.В. Результаты доклинических испытаний полимерных заплат с проангиогенными факторами и атромбогенным лекарственным покрытием на модели примата. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025. Опубликовано онлайн 13.12.2025

To cite: Senokosova E.A., Mironov A.V., Sardin E.S., Krivkina E.O., Khanova M.Yu., Matveeva V.G., Torgunakova E.A., Sergeeva T.Yu., Mukhamadiyarov R.A., Antonova L.V. Results of preclinical studies of prostheses small diameter blood vessels on the primate model. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025. Published Online 13 December 2025
