

Г. И. ПОПОВ¹, Н. А. ЗАВРАЖНЫХ^{2,3}, Н. Н. ГУРГЕНИДЗЕ¹,
Г. Ю. ЮКИНА¹, Е. Г. СУХОРУКОВА¹, Е. М. ИВАНЬКОВА^{2,3},
А. А. ЗАХАРЕНКО¹, В. Е. ЮДИН^{2,3}, С. В. ОРЛОВ¹,
Г. Г. ХУБУЛАВА¹, С. Ф. БАГНЕНКО¹

Этапное исследование и оценка тканеинженерного сосудистого имплантата на основе биорезорбируемой полимерной матрицы для реконструкции сосудов человека

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

² Филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики
им. Б. П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» –
Институт высокомолекулярных соединений
199004, Россия, Санкт-Петербург, Большой пр. Васильевского острова, д. 31

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого»
195251, Россия, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 29
E-mail: trek-4300@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 21.03.26; принята к печати 26.06.26

Резюме

Введение. Тканеинженерный сосудистый имплантат, созданный на основе биodeградируемой полимерной матрицы, может стать альтернативой современным сосудистым протезам, поскольку лишен таких недостатков, как низкие показатели проходимости при протезировании сосудов малого диаметра, риски инфицирования и отсутствие адаптационных изменений с возрастом в организме реципиента. **Цель.** Этапное исследование и оценка тканеинженерного сосудистого имплантата, полученного на основе комбинированной полимерной матрицы, в длительном хроническом эксперименте *in vivo*. **Материалы и методы.** Получена двуслойная биорезорбируемая матрица методом электроформования из волокон поли(L-лактида) и поли(ε-капролактона). Изучены микроструктура (сканирующая электронная микроскопия, Supra 55VP-32-49, Carl Zeiss), механические характеристики (испытательная машина Instron 5943) и биосовместимость образцов (MTT-тест). На первом этапе матрицу имплантировали в брюшную аорту крысы, линия Wistar, сроки наблюдения – 1 месяц (n=3), 2 месяца (n=4), 3 месяца (n=6), 6 месяцев (n=6), 12 месяцев (n=2), 18 месяцев (n=2), 24 месяца (n=2). На втором этапе протезировали заднюю полую вену примата *Rapio hamadryas*, (n=1), срок наблюдения – 29 месяцев. Гистологическое исследование проводили на поперечных и продольных срезах имплантата, окрашенных гематоксилином и эозином, соединительную ткань выявляли по методу Маллори. **Результаты.** Полученная двуслойная биodeградируемая полимерная матрица обладает надежными физико-механическими свойствами и биосовместимостью. Во всех экспериментах *in vivo* сосудистая реконструкция оставалась проходимой, без признаков миоинтимальной гиперплазии в зоне анастомозов. Доказана возможность как интеграции матрицы в сосудистое русло с формированием на ее основе новой сосудистой стенки, так и адаптационных изменений с возрастом зоны реконструкции в ответ на рост организма реципиента. **Заключение.** В длительных хронических экспериментах *in vivo* доказаны безопасность, биосовместимость и эффективность использования разработанной матрицы. Полученный тканеинженерный сосудистый имплантат обладает высокими показателями проходимости, способностью к адаптационному изменению с возрастом.

Ключевые слова: тканеинженерный сосудистый имплантат, биodeградируемая матрица, полимолочная кислота, тканевая инженерия

Для цитирования: Попов Г. И., Завражных Н. А., Гургенидзе Н. Н., Юкина Г. Ю., Сухорукова Е. Г., Иванькова Е. М., Захаренко А. А., Юдин В. Е., Орлов С. В., Хубулава Г. Г., Багненко С. Ф. Этапное исследование и оценка тканеинженерного сосудистого имплантата на основе биорезорбируемой полимерной матрицы для реконструкции сосудов человека // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2026. Т. 25, № 3. С. 69–78. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2026-25-3-69-78>.

GURIY I. POPOV¹, NATALIA A. ZAVRAZHNYKH^{2, 3},
 NINA N. GURGENIDZE¹, GALINA YU. YUKINA¹,
 ELENA G. SUKHORUKOVA¹, ELENA M. IVAN'KOVA^{2, 3},
 ALEKSANDR A. ZAKHARENKO¹, VLADIMIR E. YUDIN^{2, 3},
 SERGEY V. ORLOV¹, GENNADIY G. KHUBULAVA¹,
 SERGEY F. BAGNENKO¹

Staged Research and Evaluation of Tissue-Engineered Vascular Implant Based on Bioresorbable Polymer Scaffold for Human Vascular Reconstruction

¹ Pavlov University

6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022

² B. P. Konstantinov Saint Petersburg Institute of Nuclear Physics of the National Research Center

«Kurchatov Institute» – Institute of High-Molecular Compounds

31, Bolshoy pr. V. O., Saint Petersburg, Russia, 199004

³ Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University

29, Politekhnikeskaya str., Saint Petersburg, Russia, 195251

E-mail: trek-4300@yandex.ru

Received 21.03.26; accepted 26.06.26

Summary

Introduction. A tissue-engineered vascular implant based on a biodegradable polymer scaffold may become an alternative to modern vascular prostheses, because it is free from such shortcomings as low patency rates in small-diameter vascular reconstructions, infection risks, and the absence of aged-related adaptive changes in the recipient's body. **Objective.** Staged research and evaluation of the tissue-engineered vascular implant based on a combined polymer scaffold in a long-term chronic in vivo experiment. **Materials and Methods.** A two-layer bioresorbable scaffold was obtained by electrospinning from poly(L-lactide) and poly(ϵ -caprolactone) fibers. The microstructure (scanning electron microscopy, Supra 55VP-32-49, Carl Zeiss), mechanical properties (Instron 5943 testing machine) and biocompatibility (MTT test) of the samples were studied. At the first stage, the scaffold was implanted into the abdominal aorta of Wistar rats (n=25); the follow-up periods were 1 month (n=3), 2 months (n=4), 3 months (n=6), 6 months (n=6), 12 months (n=2), 18 months (n=2), 24 months (n=2). At the second stage, the posterior vena cava of a Papio hamadryas primate (n=1) was reconstructed; the follow-up period was 29 months. Histology was performed on transverse and longitudinal sections of the implant, stained with hematoxylin and eosin; connective tissue was identified using the Mallory method. **Results.** The obtained bilayer biodegradable polymer scaffold possesses robust physical and mechanical properties and biocompatibility. In all in vivo experiments, the vascular reconstruction remained patent, with no signs of myointimal hyperplasia in the anastomotic area. The scaffold's ability to integrate into the vascular bed, forming a new vascular wall, as well as adaptive age-related changes in the reconstruction area in response to recipient growth, was demonstrated. **Conclusion.** Long-term chronic in vivo experiments demonstrated the safety, biocompatibility, and efficacy of the developed scaffold. The resulting tissue-engineered vascular implant exhibits high patency rates and the ability to undergo adaptive age-related changes.

Keywords: tissue-engineered vascular implant, biodegradable scaffold, bioresorbable polymer scaffold, polylactic acid, tissue engineering

For citation: Popov G. I., Zavrazhnykh N. A., Gurgenidze N. N., Yukina G. Yu., Sukhorukova E. G., Ivan'kova E. M., Zakharenko A. A., Yudin V. E., Orlov S. V., Khubulava G. G., Bagnenko S. F. Staged research and evaluation of tissue-engineered vascular implant based on bioresorbable polymer scaffold for human vascular reconstruction. *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2026;25(3):69–78. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2026-25-3-69-78>.

Введение

В настоящее время согласно статистическим данным в мире продолжается рост сердечно-сосудистой и онкологической заболеваемости [1]. Более миллиона смертей в год в Российской Федерации происходит вследствие одной из болезней системы кровообращения [2]. Основным методом лечения в сердечно-сосудистой хирургии остаются реконструктивные операции с использованием синтетических протезов или аутологических сосудов. В нашей стране наблюдается

неуклонный рост количества выполняемых операций на различных артериальных бассейнах [3]. Так за период 2006–2014 гг. в НЦССХ им. А. Н. Бакулева было выполнено более 20 тыс. операций реваскуляризации миокарда, из них 10 195 операций аортокоронарного шунтирования [4]. Пациенты с хронической почечной недостаточностью, требующие проведения гемодиализа также нуждаются в пластическом материале [5]. Ключевую роль в ряде онкологических вмешательств играет сосудистый пластический материал,

применяемый для протезирования магистральных сосудов, пораженных опухолевым процессом. В хирургии детского возраста сосудистый имплантат должен подвергаться адаптационным изменениям с возрастом в ответ на рост организма реципиента для исключения повторных травмирующих операций. Например, в отдаленные сроки после операции Фонтена 7–27 % больных нуждаются в повторных хирургических вмешательствах [6]. Таким образом, потребность в «сосудистом» пластическом материале чрезвычайно высока. На сегодняшний день пластический сосудистый материал представлен аутовеной и артерией, алло- и ксенографтами и синтетическими протезами. Каждый из них обладает как и признанными достоинствами, так и очевидными недостатками. Но ни те, ни другие не удовлетворяют в полной мере требованиям современной сердечно-сосудистой хирургии, особенно, если дело касается реконструкции сосуда диаметром 5 мм и менее. Альтернативой имеющемуся пластическому материалу является разработка тканеинженерного сосудистого имплантата (ТИСИ), т. е. искусственного сосуда, созданного с применением методов тканевой инженерии.

В настоящее время получили развитие четыре основные методики: послойная тканевая инженерия; использование грануляционной ткани; биопринтинг; применение биорезорбируемых полимерных матриц.

Последняя наиболее популярная: в организме реципиента на основе биodeградируемой матрицы формируется новая сосудистая стенка. ТИСИ, полученные на основе матрицы с предварительно культивированным аллогенным клеточным материалом, были испытаны в двух клинических исследованиях. В первом 60 пациентам имплантированы графты (Numacyl™, Numacyte) в качестве АВ-шунта со средним сроком наблюдения 16 месяцев. На таком длительном сроке при условии выполнения постоянных пункций для проведения гемодиализа не наблюдали дилатации графтов или образования аневризм и только один ТИСИ был инфицирован. Через 6 месяцев первичная проходимость – 63 %, первичная асси́стированная – 73 %, вторичная – 97 %. Через 12 месяцев первичная проходимость – 28 %, первичная асси́стированная – 38 %, вторичная – 89 % [7]. Во втором исследовании полученные сосуды использовали для операции бедренно-подколенного шунтирования 20 больным с атеросклеротическим поражением магистральных артерий нижних конечностей. Через 2 года не было ни одного случая ампутации, иммунного отторжения или структурной несостоятельности графта. Однако на 10 больных суммарно зарегистрировано 26 осложнений: инфицирование в зоне оперативного вмешательства, тромбоз, стеноз анастомоза или графта, псевдоаневризма и гематома. Первичная, первично асси́стированная и вторичная проходимость были 58 %, 58 %, и 74 % соответственно [8].

T. Shinoka et al. применили биodeградируемую матрицу с аутологичной моноклеарной фракцией стволовых клеток костного мозга в клинической

практике у 44 больных, 25 раз как экстракардиальный тотальный кавопульмонарный шунт в детском возрасте, 19 в качестве заплат при операциях по устранению врожденных пороков сердца. Использование этих ТИСИ в детской хирургии по поводу врожденных пороков сердца и сосудов представляется перспективным, так как они обладают способностью к адаптационным изменениям с возрастом и ростом [9]. При среднем сроке наблюдения 5, 8 и 11,1 лет ни разу не было обнаружено признаков дилатации, разрыва, инфицирования и кальцификации графтов. У одного пациента развился частичный пристеночный тромбоз, который был ликвидирован применением антикоагулянтов. У семи из оставшихся в живых больных (42 %) выявлен стеноз графта, баллонная ангиопластика оказалась успешной у шести, у одного из них потребовалось повторное вмешательство – дилатация и стентирование суженного участка.

Российские хирурги получили обнадеживающие результаты в ходе одноцентрового исследования иностранного образца: тканеинженерный сосуд был имплантирован пяти пациентам в возрасте 4–12 лет в качестве экстракардиального анастомоза между нижней поллой веной (НПВ) и легочной артерией. Графт был получен путем удлинения цепи поликапролактона с помощью 2-уреидо-4[1Н]-пиримидинона с последующим электроформованием. В течение 24 месяцев наблюдения нежелательных явлений, связанных с трансплантатом, обнаружено не было, а трансторакальная эхокардиография и магнитно-резонансная томография продемонстрировали адекватное функционирование и анатомическую стабильность кондуита [10].

Ранее нами в экспериментах на мелких подопытных животных (крысы линии Wistar) продемонстрировано успешное применение матриц на основе нановолокон из поли(L-лактида) в длительном хроническом эксперименте, однако через 64 недели наблюдалось образование аневризм в зоне реконструкции [11]. С учетом полученных результатов, на следующем этапе работы было выполнено укрепление стенки матрицы за счет внедрения внешнего нерезорбируемого полимерного слоя, что позволило увеличить сроки резорбции матрицы, улучшить деформационно-прочностные свойства и избежать образования аневризм в отдаленном послеоперационном периоде [12].

Таким образом, в сердечно-сосудистой хирургии разработаны и активно применяются графты нескольких типов. Однако дефицит аутологичного пластического материала, невозможность использования синтетических протезов при реконструкции сосудов диаметром менее 5 мм, необходимость адаптационных изменений с возрастом сосудистого имплантата в детском организме реципиента делают проблему разработки и внедрения в клиническую практику тканеинженерного сосудистого имплантата крайне актуальной.

Цель работы заключалась в оценке тканеинженерного сосудистого имплантата, полученного на основе комбинированной полимерной матрицы, в длительном хроническом эксперименте *in vivo*.

Материалы и методы исследования

Получение биорезорбируемой полимерной матрицы. Комбинированную двуслойную биорезорбируемую матрицу получали на основе нановолокон из поли(L-лактида) (ПЛА) и поли(ε-капролактона) (ПКЛ) (Corbion PURAC, молекулярная масса ~ 90 и 115 кДа, соответственно) методом электроформования на установке «Nanon-01A» (Mechanics Electronics Computer Corporation (Япония)). В качестве растворителя использовали хлороформ, марки ч. д. а. (Экос-1, Россия). Концентрация ПЛА в растворе составляла 16 мас. %, а ПКЛ – 12 мас. %. Скорость вращения приемного электрода 2500 оборотов в минуту, напряжение 25–29 кВ, скорость подачи раствора 0,5–1,0 мл/ч. Расстояние между подающим и приемным электродами 150 мм, диаметр приемного электрода составлял 1,0 мм. Внутренний слой трубки толщиной от 150 до 250 мкм получали из нановолокон ПЛА, который подвергали термообработке при T=80 °C в течение 60 мин. После чего формовали внешний слой из нановолокон ПКЛ толщиной от 50 до 150 мкм.

Оценка свойств биорезорбируемой полимерной матрицы. Микроструктуру полученных образцов изучали методом сканирующей электронной микроскопии (Supra 55VP, Carl Zeiss, Германия) с предварительным нанесением платинового проводящего слоя. Оценивали средний диаметр полученных волокон и пористую структуру материала.

Механические характеристики трубчатых образцов длиной 20 мм исследовали с помощью универсальной испытательной машины Instron 5943 (Великобритания). Регистрировали зависимость механического напряжения от деформации при растяжении образца со скоростью 10 мм/мин, а по кривой «нагрузка – деформация» определяли модуль упругости (Юнга), прочность на разрыв и удлинение до разрыва трубчатого образца при комнатной температуре (20 °C).

Биосовместимость полученной матрицы оценивали при культивировании первичной культуры дермальных фибробластов человека. Клетки культивировали в CO₂-инкубаторе в питательной среде DMEM/F12 (Gibco, США) с добавлением 10 % (об/об) термической инактивированной фетальной бычьей сыворотки (FBS; HyClone, США), 1 % L-глутамина, 100 Ед/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина. Суспензию клеток объемом 200 мкл, содержащую 20 тыс. клеток в среде α-MEM, вносили в лунку с образцом, выдерживали 1 час, затем заливали 5 мл полной питательной среды и культивировали в течение 5 суток в CO₂-инкубаторе при 37 °C, влажности 70 %, содержащей воздух и 5 % CO₂.

Оценку жизнеспособности и пролиферативной активности проводили через 5 суток МТТ-тестом. В лунки добавляли 10 мкл раствора МТТ в свежей среде α-MEM (5 мг/мл), после чего продолжали инкубацию в течение 2 часов. Аккуратно удаляли среду, добавляли в лунки 100 мкл диметилсульфоксида (ДМСО) для растворения кристаллов формазана и измеряли оптическую плотность растворов с помощью планшетного спектрофотометра при длине волны 570 нм.

Стерилизацию образцов проводили низкотемпературной плазмой (35–60 °C) и парами пероксида водорода в плазменном стерилизаторе (DGM Z200, Швейцария). Хранение образцов осуществляли в морозильной камере (T=–24 °C) для предупреждения их самопроизвольной кристаллизации.

Имплантация биорезорбируемой полимерной матрицы в организм животного. На первом этапе исследования разработанную комбинированную двуслойную матрицу имплантировали в брюшную аорту крыс линии Wistar (Питомник лабораторных животных «Рапполово» НИЦ «Курчатовский институт», Россия), масса тела 200±27 г (n=25). Сроки наблюдения составили – 1 месяц (n=3), 2 месяца (n=4), 3 месяца (n=6), 6 месяцев (n=6), 12 месяцев (n=2), 18 месяцев (n=2), 24 месяца (n=2). Оперативное пособие: Y-образная лапаротомия, перемещение органокомплекса в правую половину брюшной полости, мобилизация инфраренального отдела аорты до бифуркации, лигирование поясничных артерий, наложение микрохирургических клипс, резекция брюшной аорты 2±0,5 мм, протезирование матрицей, восстановление кровотока, визуальный контроль проходимости. Проходимость графтов оценивали классической методикой сразу вслед за вшиванием протеза и через 30 минут после этого (milking test). Проводили ушивание лапаротомной раны послойно рассасывающейся нитью с антибактериальным покрытием (Vicryl Plus, 4-0, VCP496H, Ethicon, США). Антикоагулянты и дезагреганты во время операции не использовали. Анестезиологическое пособие: внутривенное введение препаратов «Рометар» и «Золетил-100» с предварительной премедикацией подкожным введением Атропина сульфата.

На втором этапе работы разработанный трубчатый образец диаметром 4 мм, длиной 19,2 мм имплантировали в заднюю полую вену примата *Papio hamadryas* (Курчатовский комплекс медицинской приматологии, г. Сочи), масса тела 4600 г (n=1). Срок наблюдения – 29 месяцев (14.06.2022 – 19.11.2024). Оперативное пособие: полная срединная лапаротомия, перемещение органокомплекса в левую половину брюшной полости, мобилизация инфраренального отдела задней полой вены до бифуркации, лигирование поясничных вен, наложение микрохирургических клипс, резекция задней полой вены 2,0±0,5 мм, выполнение дистального и проксимального анастомозов нитью Пролен 9-0 узловым швом (Ethicon, США), восстановление кровотока, визуальный контроль проходимости сосуда. Проходимость сосуда оценивали сразу после имплантирования сосудистого графта (milking test). Ушивание лапаротомной раны проводили послойно рассасывающейся нитью с антибактериальным покрытием (Vicryl Plus, 4-0, VCP496H, Ethicon, США). Интраоперационно введен гепарин 80 мг/кг. Анестезиологическое пособие: седация (Ксилазин (1–3 мг/кг) и Золетил (3–8 мг/кг)), эндотрахеальный наркоз. Первые 3 суток после операции назначался Клексан (1,5 мг/кг 1 раз в сутки). С 4-х суток – Аспирин (10 мг в сутки) на весь период наблюдения ежедневно. Проводилась антибиотикопрофилактика (Цефтриаксон 50 мг/кг за 30 минут до разреза).

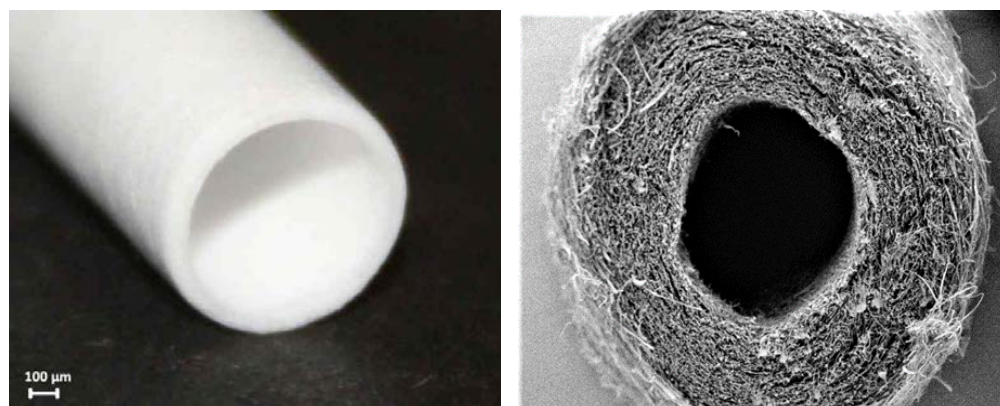


Рис. 1. Микрофотография и электронная микроскопия комбинированной двуслойной биорезорбируемой полимерной матрицы на основе микроволокон из поли(L-лактида) и поли(ε-капролактона)

Fig. 1. Micrograph and electron microscopy image of a combined two-layer bioresorbable polymer scaffold based on poly(L-lactide) and poly(ε-caprolactone) microfibers

Работа с животными выполнена в соответствии с правилами использования экспериментальных животных (согласно принципам Европейской конвенции, Страсбург, 1986 г., и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации о гуманном обращении с животными, 1996 г.). Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Курчатовского комплекса медицинской приматологии № 02-9 прот 19.11.2024.

Оценка зоны реконструкции в послеоперационном периоде. Послеоперационное наблюдение в первой серии эксперимента заключалось в объективной оценке кровообращения задних конечностей животных: состояние и цвет кожных покровов, двигательная активность.

В случае выполненной операции на примате выполняли ультразвуковое исследование с использованием ультразвукового сканера экспертного класса Vivid E95 (General Electric, США), оснащенного высокочастотным линейным датчиком 11L-D (частотный диапазон 4–12 МГц), предназначенным для визуализации мелких сосудов с высоким пространственным разрешением, и мультиспиральную компьютерную томографию с контрастным усилением (Revolution, GE HealthCare, США); оценивали проходимость матрицы, морфологию зоны оперативного вмешательства.

Выведение животного из эксперимента, забор эксплантата. При выполнении операции по выведению животного из эксперимента оценивали состояние тканей брюшинного пространства, наличие коллатеральных путей кровообращения и венозного оттока, макроскопический вид имплантатов и зон анастомозов, проходимость зоны реконструкции (milking test).

Морфологическая оценка тканеинженерного сосудистого имплантата. Для гистологического анализа материал фиксировали в 10 % нейтральном формалине на фосфатном буфере (pH 7,4) в течение суток, обезвоживали в серии этанола возрастающей концентрации и заливали в парафиновые блоки по стандартной гистологической методике. Срезы толщиной 5 мкм готовили с помощью микротомы Accu-Cut SRT 200 (Sakura, Япония) и окрашивали гематоксилином

и эозином (БиоВитрум, Россия), визуализацию соединительной ткани осуществляли по методу Маллори (БиоВитрум, Россия). Микроскопический анализ проводили на световом микроскопе Nikon Eclipse Ni (Nikon, Япония) с использованием окуляра 10×, объективов 4×, 10×, 20×, 40×. Морфологический анализ проводили на цифровых изображениях, полученных с помощью фотокамеры Nikon DS-Ri2.

Результаты исследования и их обсуждение

Получение биорезорбируемой полимерной матрицы. Методом электроформования получены двуслойные биodeградируемые полимерные матрицы на основе нановолокон ПЛА и ПКЛ с внутренним диаметром 1,1 мм, толщиной стенки 250–350 мкм (рис. 1).

Оценка свойств биорезорбируемой полимерной матрицы. Растяжение композиционной трубки, состоящей из внутреннего слоя на основе микроволокон ПЛА и внешнего из микроволокон ПКЛ, проходит три стадии: линейную упругость (до 15 %), сброс напряжения и последующую ползучесть (до 200 %). Наличие начального упругого участка, общего для композита и нативной аорты, свидетельствует о способности имплантата выдерживать пульсирующие нагрузки. Ползучесть полимерных трубок объясняется слабым физическим взаимодействием волокон и их ориентацией под нагрузкой, в отличие от нативной ткани, где высокая жесткость при больших деформациях обеспечивается прочными связями коллагена.

Модуль упругости композита определяется в первую очередь внутренним слоем из ПЛА, который берет на себя основную функцию упругого сопротивления. Внешний слой из ПКЛ служит демпфером и барьером для крови. Прочность всех исследованных трубок сопоставима с аортой крысы и превышает показатели человеческих сосудов, что делает их перспективными для сосудистой хирургии.

Результаты МТТ-теста показали отсутствие цитотоксичности у материалов на основе ПЛА и ПКЛ. Анализ клеточных культур продемонстрировал эффективную адгезию и распластывание клеток на поверхности обоих типов полимеров. При этом на микроволокнах из ПЛА наблюдалась несколько более

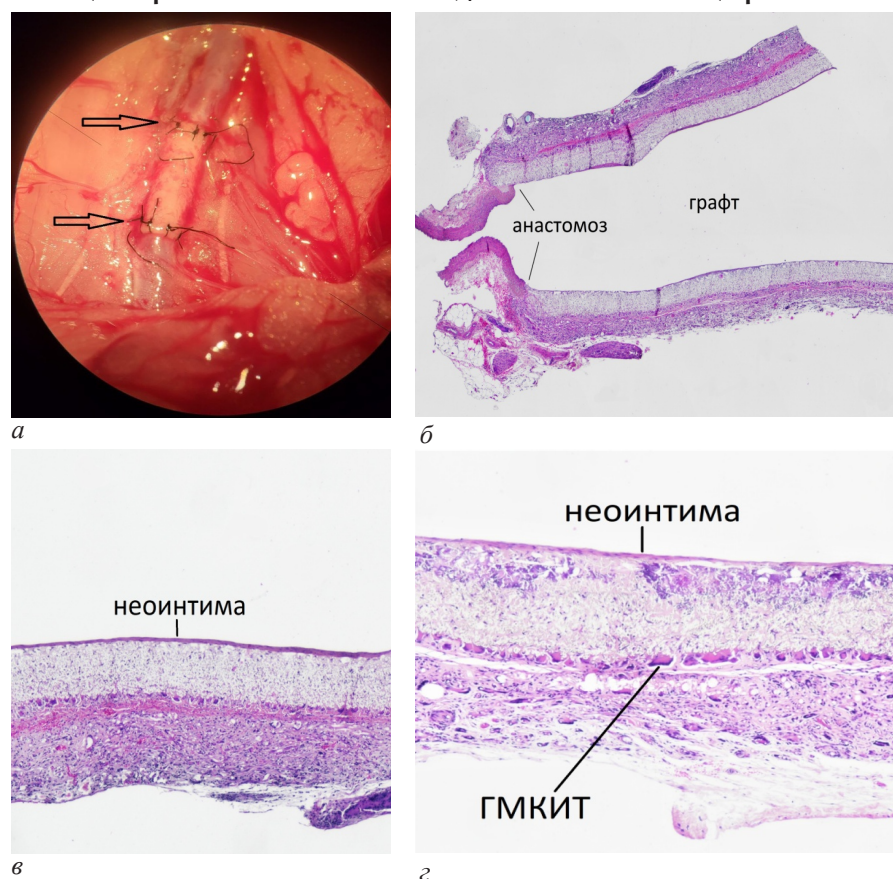


Рис. 2. Макроскопический вид тканеинженерного сосудистого имплантата крысы через 1 месяц (а); стрелками указаны зоны анастомоза матрицы с брюшной аортой крысы. Тканеинженерный сосудистый имплантат крысы через 1 месяц (б, в, г) после имплантации. Окраска гематоксилин-эозином, панорамная съемка препарата (б), увеличение 4× (в), 10× (г)

Fig. 2. Macroscopic view of the rat tissue-engineered vascular implant 1 month after surgery (a); arrows indicate the anastomotic zones between the scaffold and the rat abdominal aorta. Histology of the tissue-engineered vascular implant in the rat 1 month after implantation (б, в, г). Hematoxylin and eosin staining, panoramic view (б), magnification 4× (в), 10× (г)

высокая пролиферативная активность по сравнению с образцами из ПКЛ. Сохранение клетками типичной морфологии и размеров указывает на благоприятные условия для их роста и миграции. Пористая структура материала обеспечивает диффузию аминокислот, ионов металлов и других компонентов внеклеточного матрикса, необходимых для нормального протекания клеточных процессов. Отсутствие острого токсического эффекта позволяет рассматривать данные материалы в качестве перспективной основы для создания сосудистых имплантатов.

Имплантация биорезорбируемой полимерной матрицы в организм животного. Оперативный прием по имплантации матрицы в брюшную аорту крысы и заднюю полую вену примата не вызывал технических трудностей. Выполнение сосудистых анастомозов стандартной техникой не приводило к деформированию стенки матрицы или прорезыванию швов. После запуска кровотока анастомозы герметичны, отмечено изменение цвета матрицы на красный ввиду выраженного пропитывания ее стенки элементами крови, однако без развития трансмурального кровотечения.

Оценка зоны реконструкции в послеоперационном периоде. В первой серии эксперимента у всех животных кровообращение задних конечностей оставалось компенсированным. При выведении жи-

вотных из эксперимента патологических процессов в окружающих тканях не выявлено. Через 24 месяца зона реконструкции брюшной аорты крысы представлена едва отличимой от нативной аорты матрицей, покрытой внешней капсулой с множеством сосудов.

В эксперименте на примате матрица оставалась проходимой по данным УЗИ и МСКТ на протяжении всего периода наблюдения, без развития аневризм или миоинтимальной гиперплазии в зоне анастомозов. Длина сосудистого графта в позиции задней полую вены примата увеличилась на 42 % (с 19 до 27 мм). При эксплантации матрицы через 29 месяцев последняя макроскопически неотличима от нативной венозной сосудистой стенки. Признаков патологического влияния на окружающие ткани также не выявлено.

Морфологическая оценка тканеинженерного сосудистого имплантата. При выведении животных (крыс) из эксперимента в первой серии во всех наблюдениях имплантированный графт оставался проходимым. В забрюшинном пространстве выявляли умеренный спаечный процесс, отсутствие значимой патологии. Макроскопически имплантат претерпевал постепенные изменения в виде изменения окраски на схожую с нативным сосудом, появления внешней соединительно-тканной капсулы с сетью vasa vasorum (рис. 2, а).

На внутренней поверхности матрицы с первого месяца наблюдения начинает формироваться

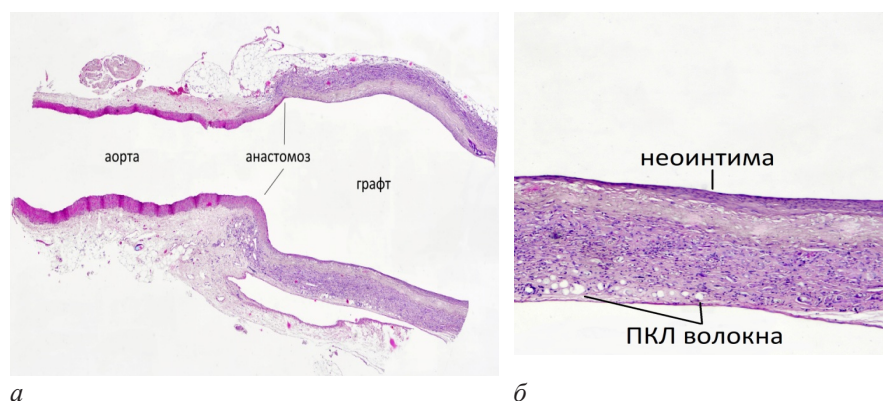


Рис. 3. Тканеинженерный сосудистый имплантат крысы через 24 месяца после имплантации. Окраска гематоксилин-эозин, панорамная съемка препарата (а), увеличение 4× (б)

Fig. 3. Tissue-engineered vascular implant in the rat 24 months after implantation. Hematoxylin and eosin staining, panoramic view (a), magnification 4× (b)

неоинтима за счет постепенного распространения эндотелиальных клеток (ЭК) из зоны анастомозов, без признаков миоинтимальной гиперплазии (рис. 2, б). Начиная со второго месяца субэндотелиальный слой представлен двумя-тремя слоями гладкомышечных клеток (ГМК). Через 6 месяцев эксперимента неоинтима сформирована и представлена эндотелием и субэндотелиальным слоем с отчетливыми коллагеновыми волокнами (КВ) и ориентированными ГМК.

В стенке матрицы происходит два параллельных процесса – резорбция полимера матрицы и формирование на ее основе неомедии сосудистой стенки. Через месяц между волокнами полимера определяются многочисленные клетки соединительной ткани (фибробласты, фиброциты, миофибробласты) и воспалительного ряда (макрофаги, гигантские многоядерные клетки инородных тел (ГМКИТ), единичные лимфоциты), умеренное количество КВ. Через 6 месяцев КВ в основном представлены в наружных слоях матрицы, где заканчиваются процессы резорбции, и они активно замещают волокна графта. На 18 месяце неомедия в основном представлена нативными тканями, в первую очередь клетками соединительной ткани: фибробластами, фиброцитами, миофибробластами и КВ; при этом волокна лежат упорядоченно, параллельно друг другу.

На внешней поверхности матрицы начиная с первого месяца формируется неoadвентиция, которая представлена тонкой, слабо выраженной полоской соединительной ткани с единичными сосудами. Через 2 месяца по наружному краю матрицы выявляется вал из ГМКИТ: активно протекают процессы резорбции волокон полимера матрицы. Спустя 6 месяцев неoadвентиция состоит из коллагеновых волокон, макрофагов и лимфоцитов, содержит фрагменты волокон полимера и множественные полнокровные сосуды. Через 18 месяцев неoadвентиция сформирована и в последующем здесь происходит окончательная резорбция волокон матрицы.

Через 24 месяца стенка графта представлена тремя четко дифференцированными слоями: на внутренней поверхности располагается сформированная неоинтима (эндотелиальные клетки, коллагеновые волокна, гладкомышечные клетки); основной средний слой представлен клетками (фибробластами, фиброцита-

ми, миофибробластами) и КВ соединительной ткани, фрагментами остатков полимера; неoadвентиция с сетью КВ, множеством vasa vasorum, отдельными ГМКИТ и макрофагами (рис. 3, а, б).

При эксплантации зоны реконструкции задней полый вены примата зоны анастомозов едва различимы, внешний вид сосудистого имплантата практически полностью соответствует нативному сосуду (рис. 4, в, г). Патологических процессов в зоне операции не выявлено. При гистологическом исследовании слои тканеинженерного сосудистого имплантата четко дифференцированы: неоинтима, неомедия и неoadвентиция. Зона анастомозов с задней полый веной без признаков миоинтимальной гиперплазии. Наблюдается ровный переход интимы нативного сосуда на имплантат. Воспалительная реакция в окружающих тканях минимальна. Неоинтима представлена равномерным слоем эндотелиальных клеток, субэндотелиальный слой выполнен рыхло лежащими продольно ориентированными КВ, фиброцитами, фибробластами и ГМК. Неомедия представлена фрагментированной матрицей. Отдельно лежащие фрагменты стенки матрицы «проросли» пучками КВ, окружены ГМКИТ. Между фрагментами матрицы также располагаются КВ, значительные скопления лейкоцитов (преимущественно лимфоцитов) и макрофагов (асептическое воспаление на полимер), мелкие полнокровные кровеносные сосуды. Неoadвентиция неравномерная на всем протяжении, представлена рыхлой волокнистой соединительной тканью с множеством разнокалиберных сосудов, скоплений лимфоцитов.

В представленном исследовании выполнена этапная оценка ТИСИ на основе комбинированной биоразлагаемой матрицы: внутренний слой является основой для формирования новой сосудистой стенки, внешний обеспечивает сохранение структуры имплантата на фоне протекающих процессов резорбции. Намеренный отказ от использования клеточных технологий обусловлен поиском пути реальной трансляции технологии в клиническую практику. В этом случае роль биореактора выполняет организм реципиента.

Выполнена оценка сосудистых имплантатов как в артериальной, так и венозной позиции магистраль-

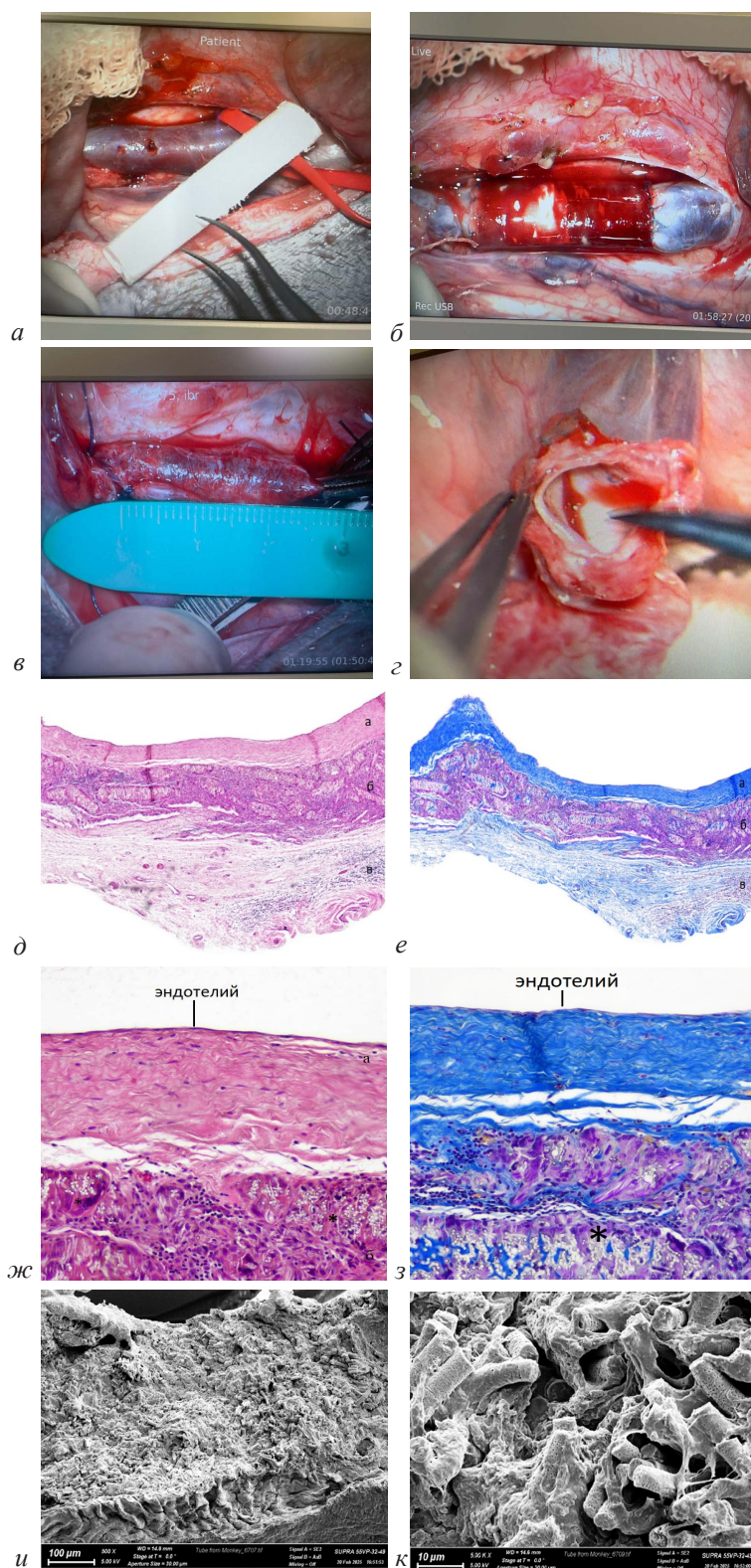


Рис. 4. Макроскопический вид комбинированной полимерной матрицы в операционной ране до (а) и после запуска кровотока (б). Макроскопический вид тканеинженерного сосудистого имплантата задней поллой вены примата через 29 месяцев (в), просвет имплантата (г).

Гистологическое исследование тканеинженерного сосудистого имплантата задней поллой вены примата через 29 месяцев, панорамная съемка (д, е), окраска гематоксилин-эозин (д, ж), окраска по Маллори (е, з), увеличение 10× (ж, з): а – неоинтима; б – неомедиа; в – неoadвентиция; * – остатки PLLA волокон матрицы. Сканирующая электронная микроскопия тканеинженерного сосудистого имплантата задней поллой вены примата через 29 месяцев (и, к)

Fig. 4. Macroscopic view of the combined polymer scaffold in the surgical wound before (a) and after the initiation of the blood flow (б). Macroscopic view of the tissue-engineered vascular implant of the primate posterior vena cava 29 months after surgery (в), implant lumen (г). Histology of the tissue-engineered vascular implant of the primate posterior vena cava 29 months after surgery, panoramic view (д, е), hematoxylin and eosin staining (д, ж), Mallory staining (е, з), magnification 10× (ж, з): а – neointima; б – neomedial; в – neoadventitia; * – remnants of PLLA scaffold fibers. Scanning electron microscopy image of the tissue-engineered vascular implant of the primate posterior vena cava 29 months after surgery (и, к)

ного сосудистого русла. Особенностью первой является малый диаметр сосудов, несмотря на это, получены высокие показатели проходимости графтов, обусловленные в первую очередь формированием неоинтимы на их внутренней поверхности, что в свою очередь объясняется микроархитектоникой расположения волокон полимера, во многом схожей со строением внеклеточного матрикса нативных сосудов. Венозная модель моделирует более простые гемодинамические условия, однако позволяет оценить возможность адаптационных изменений графта, что особенно важно в хирургии врожденных пороков сердечно-сосудистой системы и детской онкохирургии, так как позволяет избежать сложных повторных реконструктивных операций во взрослом возрасте. В обоих случаях выявлена высокая степень интеграции ТИСИ в сосудистое русло.

Заключение

Таким образом, в длительных хронических экспериментах *in vivo* доказаны безопасность, биосовместимость и эффективность использования разработанной матрицы. Ограничения исследования заключаются прежде всего в небольшом количестве наблюдений, также не изучен вопрос графтов малого диаметра в периферическом сосудистом русле (магистральные артерии конечностей). Полученные результаты требуют масштабирования исследований с последующим принятием решения о трансляции в клиническую практику.

Конфликт интересов / Conflict of Interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare that they have no conflict of interest.

Финансирование / Funding

Работа проведена в рамках выполнения государственного задания НИОКТР «Разработка и оценка эффективности тканеинженерного сосудистого имплантата на основе биodeградируемой полимерной матрицы (доклиническое исследование)», регистрационный номер 1025021900067-3. / The research was carried out as a part of the state research assignment «Development and Evaluation of the Effectiveness of a Tissue-Engineered Vascular Implant Based on a Biodegradable Polymer Matrix (Preclinical Study)», registration number 1025021900067-3.

Литература / References

1. World health statistics 2025: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals. Geneva: World Health Organization; 2025.
2. Вишневский А. Г., Андреев Е. М., Тимонин С. А. Смертность от болезней системы кровообращения и продолжительность жизни в России // Демографическое обозрение. 2016. Т. 3, № 1. С. 6–34. [Vishnevskiy AG, Andreyev EM, Timonin SA. Mortality from diseases of the circulatory system and life expectancy in Russia. Demographic Review. 2016;3(1):6–34. (In Russ.)].
3. Белов Ю. В., Карпенко А. А., Лысков Д. А., Вачёв А. Н. Состояние сосудистой хирургии в Российской Федерации в 2024 г. // Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал имени

академика А. В. Покровского. 2025. Т. 31. Специальный выпуск. [Belov YuV, Karpenko AA, Lysikov DA, Vachev AN. The state of vascular surgery in the Russian Federation in 2024. Angiology and Vascular Surgery. 2025;31 (Special Issue). (In Russ.)]. Doi: 10.33029/1027-6661-2025-31-suppl.

4. Сузаев И. Ю., Алишбая М. М., Бокерия О. Л. и др. Современные тенденции развития коронарной хирургии в НЦССХ им. А. Н. Бакулева // Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. 2016. Т. 17, № 3. С. 67–76. [Sigayev IYu, Alshibaya MM, Bokeriya OL, et al. Current trends in the development of coronary surgery in the Bakoulev Center for Cardiovascular Surgery. The Bulletin of Bakoulev Center. Cardiovascular Diseases. 2016;17(3):67–76. (In Russ.)].

5. Nakayama Y, Shinkawa T, Hoki R, et al. Surgical outcomes of reoperation after Fontan completion. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2022;34(3):438–445. Doi: 10.1093/icvts/ivab339. PMID: 34849934; PMCID: PMC8860415.

6. Lawson JH, Glickman MH, Ilzecki M, et al. Bioengineered human acellular vessels for dialysis access in patients with end-stage renal disease: two phase 2 single-arm trials. Lancet. 2016;387(10032):2026–2034. Doi: 10.1016/S0140-6736(16)00557-2. PMID: 27203778; PMCID: PMC4915925.

7. Gutowski P, Gage SM, Guziewicz M, et al. Arterial reconstruction with human bioengineered acellular blood vessels in patients with peripheral arterial disease. J Vasc Surg. 2020;72(4):1247–1258. Doi: 10.1016/j.jvs.2019.11.056. PMID: 32093913.

8. Hibino N, McGillicuddy E, Matsumura G, et al. Late-term results of tissue-engineered vascular grafts in humans. J Thorac Cardiovasc Surg. 2010;139(2):431–436. Doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.09.057. PMID: 20106404.

9. Bockeria L, Carrel T, Lemaire A, et al. Total cavopulmonary connection with a new restorative vascular graft: results at 2 years. J Thorac Dis. 2020;12(8):4168–4173. Doi: 10.21037/jtd-19-739. PMID: 32944328; PMCID: PMC7475567.

10. Popryadukhin PV, Popov GI, Yukina GY, et al. Tissue-engineered vascular graft of small diameter based on electrospun polylactide microfibers. Int J Biomater. 2017;2017:9034186. Doi: 10.1155/2017/9034186. PMID: 29250114; PMCID: PMC5698825.

11. Popryadukhin PV, Popov GI, Yukina GY, et al. Double layer tissue-engineered vascular graft of small diameter based on electrospun polylactide and fluoropolymer microfibers. Cell Ther Transplant. 2023;12(2):40–50.

Информация об авторах

Попов Гурий Иванович – канд. мед. наук, ассистент кафедры хирургии факультетской с курсом лапароскопической и сердечно-сосудистой хирургии с клиникой, врач – сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: trek-4300@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6334-7456.

Завражных Наталья Александровна – инженер лаборатории № 8 «Механики полимеров и композиционных материалов», Филиал НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ – ИВС, Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: zavrazhnykhna96@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5699-0993.

Гуренидзе Нина Нодариевна – врач – детский хирург отделения трансплантации костного мозга для детей НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: nina.n.gurgenidze@gmail.com, ORCID: 0000-0003-0516-9668.

Юкина Галина Юрьевна – канд. биол. наук, доцент, зав. научной лабораторией патоморфологии НКЦ патоморфологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский

университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: pipson@inbox.ru, ORCID: 0000-0001-8888-4135.

Сухорукова Елена Геннадьевна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник научной лаборатории патоморфологии НКЦ патоморфологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: len48@inbox.ru, ORCID: 0000-0001-5521-7248.

Иванькова Елена Михайловна – канд. физ.-мат. наук, старший научный сотрудник лаборатории № 8 Механики полимеров и композиционных материалов, Филиал НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ – ИВС, научный сотрудник, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: ivelen@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4823-0695.

Захаренко Александр Анатольевич – д-р мед. наук, профессор, руководитель научно-клинического центра онкологии и органной трансплантации НИИ хирургии и неотложной медицины, зав. кафедрой онкологии ФПО, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: 9516183@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8514-5377.

Юдин Владимир Евгеньевич – д-р физ.-мат. наук, главный научный сотрудник, руководитель лаборатории № 8 Механики полимеров и композиционных материалов, Филиал НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ – ИВС; профессор, Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: yudinve@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5517-4767.

Орлов Сергей Владимирович – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, врач-онколог, в.н.с. отдела клинической онкологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0001-6080-8042.

Хубулава Геннадий Григорьевич – академик РАН, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой хирургии факультетской с курсом лапароскопической и сердечно-сосудистой хирургии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: ggkh07@rambler.ru, ORCID: 0000-0001-8873-7071.

Багненко Сергей Федорович – академик РАН, д-р мед. наук, профессор, ректор, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, rector@1spbmgmu.ru, ORCID: 0000-0002-6380-137X.

Author Information

Popov Guriy I. – Cand. (PhD) Med. Sci., Assistant, Department of Faculty Surgery, Cardiovascular Surgeon, Department of Vascular Surgery, Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: trek-4300@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6334-7456.

Zavrazhnykh Natalia A. – EngEngineer, Laboratory № 8 «Mechanics of Polymers and Composite Materials», Institute of Macromolecular Compounds, Branch of the Petersburg Institute of Nuclear Physics, National Research Center «Kurchatov Institute»; Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: zavrazhnykhna96@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5699-0993.

Gurgenidze Nina N. – Pediatric Surgeon, Department of Bone Marrow Transplantation for Children, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children's Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: nina.n.gurgenidze@gmail.com, ORCID: 0000-0003-0516-9668

Yukina Galina Yu. – Cand. (PhD) Biol. Sci., Associate Professor, Head, Scientific Laboratory of Pathomorphology, Research Center for Pathomorphology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: pipson@inbox.ru, ORCID: 0000-0001-8888-4135.

Sukhorukova Elena G. – Cand. (PhD) Med. Sci., Senior Researcher, Scientific Laboratory of Pathomorphology, Research Center for Pathomorphology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: len48@inbox.ru, ORCID: 0000-0001-5521-7248.

Ivan'kova Elena M. – Cand. (PhD) Phys.-Math. Sci., Senior Researcher, Laboratory № 8 «Mechanics of Polymers and Composite Materials», Institute of Macromolecular Compounds, Branch of the Petersburg Institute of Nuclear Physics, National Research Center «Kurchatov Institute»; Researcher, Saint Petersburg, Russia, e-mail: ivelen@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4823-0695.

Zakharenko Aleksandr A. – Dr. Med. Sci., Professor, Head, Scientific and Clinical Center of Oncology and Organ Transplantation, Research Institute of Surgery and Emergency Medicine; Head, Department of Oncology, Faculty of Postgraduate Education, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: 9516183@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8514-5377.

Yudin Vladimir E. – Dr. Phys.-Math. Sci., Chief Researcher, Head, Laboratory № 8 «Mechanics of Polymers and Composite Materials», Institute of Macromolecular Compounds, Branch of the Petersburg Institute of Nuclear Physics, National Research Center «Kurchatov Institute»; Professor, Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: yudinve@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5517-4767.

Orlov Sergey V. – Oncologist, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Leading Researcher, Department of Clinical Oncology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0001-6080-8042.

Khubulava Gennadiy G. – Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Faculty Surgery, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: ggkh07@rambler.ru, ORCID: 0000-0001-8873-7071.

Bagненко Sergey F. – Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: rector@1spbmgmu.ru, ORCID: 0000-0002-6380-137X.