

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАМЕНИТЕЛИ ИНФРАИНГВИНАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ: ЭВОЛЮЦИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ (ОБЗОР)

DOI: 10.17691/stm2017.9.4.27

УДК 616.13–004.6–089.843–77:615.461

Поступила 16.08.2017 г.

© **И.Ю. Журавлева**, д.м.н., профессор, зав. лабораторией биопротезирования¹;
А.С. Журавлева, студент медицинского факультета²;
М.О. Жульков, клинический ординатор¹;
Н.П. Алешкевич, научный сотрудник лаборатории биопротезирования¹;
А.М. Караськов, д.м.н., академик РАН, директор¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр им. академика Е.Н. Мешалкина МЗ РФ, Новосибирск, 630055, ул. Речкуновская, 15;

²Новосибирский государственный университет, Новосибирск, 630090, ул. Пирогова, 2

В настоящее время «золотым стандартом» пластического материала для реконструкции инфраингвинальных артерий остается аутовена, однако нередко возникает необходимость использования протезов.

Представлена характеристика ксено- и аллогенных протезов артерий нижних конечностей, использованных в мировой ангиохирургической практике с 1960-х годов и до настоящего времени.

Проанализированы результаты, полученные с использованием этих биопротезов, обсуждены их достоинства и недостатки. Показано, что подход, основанный на использовании для биопротезов химически сшитых тканей животных и человека, лимитирован в дальнейшем развитии.

Изучена эволюция тканеинженерных артериальных графтов (TEVG), проведен критический анализ современного состояния проблемы и обозначены дальнейшие пути ее развития.

Ключевые слова: артерии нижних конечностей; биопротезы артерий; тканевая инженерия сосудов.

Как цитировать: Zhuravleva I.Y., Zhuravleva A.S., Zhulkov M.O., Aleshkovich N.P., Karaskov A.M. Biological analogs of infrainguinal arteries: evolution and development prospects (review). *Modern Tehnologies in Medicine* 2017; 9(4): 217–227, <https://doi.org/10.17691/stm2017.9.4.27>

English

Biological Analogs of Infrainguinal Arteries: Evolution and Development Prospects (Review)

I.Y. Zhuravleva, MD, DSc, Professor, Head of Bioprosthesis Laboratory¹;
A.S. Zhuravleva, Student, Medical Faculty²;
M.O. Zhulkov, Resident Medical Practitioner¹;
N.P. Aleshkovich, Researcher, Bioprosthesis Laboratory¹;
A.M. Karaskov, MD, DSc, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director¹

¹Meshalkin Siberian Biomedical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, 15 Rechkunovskaya St., Novosibirsk, 630055, Russian Federation;

²Novosibirsk State University, 2 Pirogova St., Novosibirsk, 630090, Russian Federation

Для контактов: Журавлева Ирина Юрьевна, e-mail: juravl_irina@mail.ru

Currently, the gold standard of plastic material for infrainguinal artery replacement is still autovein, however, not infrequently the necessity for prostheses arises.

The review presents the characteristics of xeno- and allogenic prostheses for lower limb arteries, which have been used in vascular surgery worldwide since 1960-ies till the present.

There have been analyzed the clinical results with the bioprostheses, their advantages and disadvantages being discussed. We have shown that the approach based on chemically cross-linked human and animal tissues used for bioprostheses is limited in its further development.

We have studied the evolution of tissue engineering vascular grafts (TEVG), and carried out a critical review of current state of the issue, and presented further paths of its development.

Key words: lower limb arteries; arterial bioprostheses; vascular tissue engineering.

Актуальность проблемы

Основной причиной патологического поражения артерий нижних конечностей (инфраингвинальных артерий, ИАр) является атеросклероз, заболеваемость которым ежегодно увеличивается [1]. В настоящее время у значительной части больных возможно выполнение малоинвазивного вмешательства — баллонной ангиопластики со стентированием [2]. Тем не менее большинству пациентов все же показаны оперативные вмешательства с заменой пораженного участка артерии протезом или аутогенной большой подкожной веной, остающейся «золотым стандартом» эффективности данного вида реконструкций [3]. Однако, учитывая преимущественно мультифокальный характер атеросклеротического поражения, аутовену стараются использовать в первую очередь для аортокоронарного шунтирования. По этой причине, а также вследствие некоторых анатомических особенностей *v. saphena magna* (рассыпной тип строения вены) чаще всего приходится использовать именно протез [4].

Известно, что протезы из синтетических материалов — дакрона (Dacron) и политетрафторэтилена (PTFE) — демонстрируют хорошие отдаленные результаты, если диаметр реконструируемой артерии превышает 6 мм, однако они категорически противопоказаны для шунтирования артерий диаметром менее 4 мм [5]. Артерии нижних конечностей занимают промежуточное положение: диаметр бедренной артерии в зоне наложения проксимального анастомоза составляет 6–7 мм; подколенной — 5 мм, если анастомоз располагается выше щели коленного сустава, и 4 мм — ниже суставной щели; в берцовом сегменте оптимальный диаметр шунта не должен превышать 3,5 мм.

В течение нескольких десятилетий открытым остается вопрос: какой тип или модель протеза следует признать оптимальными для реконструкции ИАр? Главным критерием являются показатели первичной проходимости — отсутствие рестенозов и тромбозов артериального заменителя в отдаленном (не менее 5 лет) послеоперационном периоде. При вторичной проходимости, когда функция шунта восстановлена путем

различных вмешательств — ангиопластики, стентирования, реконструкции зоны анастомоза и т.д., — характеристики графта менее показательны. Не вызывает сомнения, что наилучшие показатели первичной проходимости демонстрирует аутогенная вена.

В отношении протезов различных типов необходимо проведение рандомизированных исследований, так как сравнивать результаты различных сосудистых центров крайне сложно: резко различается состав пациентов по сопутствующим заболеваниям, состоянию путей притока и оттока. В то же время хорошо известно, что проходимость любых шунтов, в том числе и аутовенозных, значительно выше у пациентов с сохранным кровотоком в трех артериях голени, по сравнению с пациентами, у которых окклюзирована одна и тем более — две артерии.

В доступной нам литературе результаты применения биопротезов отражены недостаточно. Кроме того, отсутствуют сведения о крупных рандомизированных исследованиях. Авторы единственного мета-анализа, опубликованного в 2017 г., отмечают, что в целом биопротезы превосходят заменители из PTFE по показателям отдаленной проходимости, хотя для доказательного заключения имеющихся данных недостаточно [6].

Современное состояние биомедицинской науки позволяет надеяться на создание ближайшего десятилетия клинически доступных тканеинженерных конструкций, в том числе — для замещения пораженных сосудов различной локализации [7]. Однако уже сейчас достижения в области разработки тканеинженерных заменителей артерий нижних конечностей и ближайшие перспективы их развития нуждаются в анализе.

В связи с этим целью настоящего обзорного исследования является анализ клинических результатов применения различных биологических протезов артерий нижних конечностей, а также оценка перспектив создания тканеинженерных сосудистых конструкций.

Эволюция биопротезов инфраингвинальных артерий

Первой серьезной, но неудачной попыткой создания биопротеза ИАр стали исследования, проведен-

ные в 50–60-х гг. прошлого столетия [8–10]. Авторы использовали сонную артерию крупного рогатого скота, обработанную протеолитическим ферментом фицином с последующей консервацией в формальдегиде. Дальнейшие вариации способа обработки артерии заключались в замене швивающего агента на бифункциональный — диальдегид крахмала или глутаральдегид, процесс обработки усложнился [11–13]. Биопротезы Solcograft и Solcograft-P, основанные на идеях N. Rosenberg, были апробированы в клинических условиях [8, 11], в том числе в мультицентровых исследованиях с количеством пациентов более 100 [12, 13]. Авторы называли эти биопротезы разумной альтернативой синтетическим заменителям, однако показатели вторичной проходимости через 4 года составили только 50–60%, а показатели частоты развития аневризм — 36–42%. Исследование R.J. Holdsworth с соавт. [13] поставило точку в клиническом применении биопротезов из бычьей каротидной артерии. Скорее всего, неудачи были обусловлены как анатомическим несоответствием данного биопротеза зоне реконструкции (его диаметр составлял 7,5–14 мм [9] при диаметрах бедренно-подколенного артериального сегмента 4–7 мм), так и способом обработки (диальдегиды придают биоматериалу жесткость и гидрофобность, что отрицательно сказывается на биомеханических свойствах и характеристиках потока в зоне реконструкции).

Наиболее значительный след в истории сосудистой хирургии оставил биопротез из консервированной глутаральдегидом вены пупочного канатика человека (HUV bioprosthesis, или BioGraft), предложенный H. Dardick в 1974 г. [14]. С 1975 по 1989 г. коммерческим производством данного биопротеза занималась компания Meadox Medicals, Inc. (США) [15]. BioGraft продемонстрировал хорошие показатели первичной проходимости — 50–60% в сроки до 3 лет и 42–50% — в сроки до 6 лет [16–18]. В рандомизированных исследованиях с участием более 200 пациентов доказано, что первичная проходимость HUV-биопротеза достоверно выше, чем синтетических протезов из PTFE [18–20]. Основным недостатком протеза BioGraft, по данным различных исследователей [16, 21, 22], являлась высокая частота развития аневризм и биодеградации — 8–17%. В связи с этим H. Dardick с соавт. была проведена серьезная работа по выявлению причин аневризм [23], в результате которой предложено наружное усиление в виде тотальной облицовки биоматериала дакроновой сеткой. Такой продукт известен как HUV-биопротез второго поколения, и права на него перешли в 1989 г. компании BioVascular Inc., которая в дальнейшем и осуществляла его производство. Модификации, внесенные в дизайн биопротеза, положительно сказались на клинических результатах: 6-летняя первичная проходимость увели-

чилась на 14% [24], а частота аневризм снизилась до 2,9–3,5% [24, 25].

В 2011 г. был опубликован аналитический обзор K.R. Ziegler с соавт. [26], обобщающий опыт применения инфраингвинальных реконструкций с использованием различных типов артериальных заменителей. На основании представленных в обзоре материалов очевидно, что наилучшие результаты демонстрирует аутовена (см. таблицу). Наиболее распространенные в мире протезы из PTFE дают удовлетворительные результаты лишь при бедренно-надколенных реконструкциях. HUV-биопротезы занимают промежуточное положение между аутовеной и синтетическими протезами и при отсутствии у пациента адекватной аутовены могут быть использованы для реконструкции ИАр. Однако в 2005 г. FDA наложила вето на производство и применение изделий из тканей человека [15].

В настоящее время на мировом рынке представлены два вида биопротезов. Один из них — Omniflow II — позиционируется как биосинтетический протез из овечьего коллагена, консервированного глутаральдегидом. Для получения такой конструкции полиэфирную сетку, надетую на силиконовый стержень, помещают под кожу взрослым овцам на 12–14 нед. За это время коллаген животного-донора плотно покрывает и прорастает полимерную сетку, после чего имплантат удаляют и консервируют глутаровым альдегидом [27]. Автором данной технологии являются V. Ketharanathan и B.A. Christie [28]. В 1983 г. после успешных доклинических и клинических испытаний австралийская компания BioNova начала выпускать такие биопротезы для нужд сосудистой хирургии [27].

Сведений о клинических результатах использования биопротеза Omniflow II немного. Наиболее значительный опыт его применения представлен G. Koch с соавт. [29, 30] у 274 пациентов. Авторы расценивают результаты как удовлетворительные, хотя 5-летняя первичная проходимость даже при сохраненных путях оттока на голени составила 45% при бедренно-надколенном шунтировании и 40% — при бедренно-подколенном, что значительно хуже совокупных (без разделения на подгруппы в зависимости от путей оттока на голени) показателей, достигнутых при использовании HUV-биопротеза (см. таблицу). При одной сохранной артерии голени данные показатели составили 27 и

Показатели 5-летней первичной проходимости в инфраингвинальных позициях аутогенной вены, биопротеза из вены пупочного канатика человека (HUV-биопротез) и синтетического протеза из PTFE, по данным мета-анализа, % [26]

Позиция шунта	Тип заменителя		
	Аутовена	HUV-биопротез	Протез из PTFE
Бедренно-надколенная	75	60	53
Бедренно-подколенная	71	55	44
Бедренно-берцовая	69	39	24

17% соответственно. Большинство исследователей считают, что использование Omniflow II оправдано только в условиях инфицированной зоны реконструкции [31–33], так как биоматериалы, в силу нулевой хирургической порозности, более резистентны к контаминации, по сравнению с пористыми синтетическими материалами. Однако другие авторы, получившие отрицательные результаты, довольно резко критикуют данный артериальный заменитель, считая его применение нецелесообразным [34, 35].

Еще менее изучен второй из представленных на мировом рынке артериальных биопротезов — ProCol из брыжеечной вены крупного рогатого скота, обработанной глутаральдегидом. J. Schmidli с соавт. [36] использовали его для инфраингинальных реконструкций у 32 пациентов и получили неудовлетворительные результаты: первичная проходимость уже через 1 мес составила 16%; вторичная (через 1 год) — 26%. Аневризмы протеза наблюдали в 6% случаев в течение 1,5 лет. В настоящее время данный протез рекомендован лишь в качестве артериовенозной фистулы у больных, находящихся на гемодиализе. Тем не менее компания LeMaitre Vascular (США) приобрела права на биопротезы Omniflow II (в 2014 г.) и ProCol (в 2016 г.) и активно продвигает их на мировом рынке [37].

В России с 1993 г. в практике сосудистой хирургии применяют биологический протез из внутренней грудной артерии крупного рогатого скота, консервированной эпоксидным соединением и модифицированной гепарином — «КемАнгиопротез», выпускаемый в настоящее время компанией «НеоКор» (Кемерово).

Создание этого биопротеза явилось продолжением исследований, начатых в 1987 г. С. Nojiri с соавт. [38] и получивших бурное развитие в конце 80-х и начале 90-х годов прошлого столетия. Соединения из класса эпоксидов, применяемые в качестве альтернативы глутаральдегиду для поперечной сшивки коллагеновой основы ксеноартерий, привлекли пристальное внимание исследователей, так как обработанный эпоксидами биоматериал приобретает гидрофильность и упруго-эластические свойства, близкие к естественной артерии, а также высокую резистентность к кальцификации [39]. В 1993 г. компания Baxter International (США) анонсировала выход на рынок новых артериальных биопротезов Denaflex, обработанных полиэпоксидным консервантом Denacol-313 [40]. Однако этот биопротез так и не появился на рынке. Возможно, неудачная попытка клинического внедрения Denaflex была обусловлена тем, что все исследователи работали с эпоксидными препаратами Denacol (Nagase Ltd., Япония), имеющими техническую степень очистки и содержащими большое количество токсичных примесей. В России производством эпоксидного консерванта — диглицидилового эфира этиленгликоля — занимается Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, и синтезируемый препарат имеет чистоту 97,5–99%.

Опыт применения эпоксиобработанных инфраингинальных биопротезов, накопленный российскими сосудистыми хирургами, нашел отражение в ряде работ [41–49]. В целом авторы расценивают результаты как удовлетворительные и признают «КемАнгиопротез» разумной альтернативой аутовене в бедренно-надколенной позиции и протезом выбора в бедренно-подколенной позиции при недоступности аутовенозного трансплантата. Так, в наиболее крупном исследовании [41], посвященном 12-летнему наблюдению результатов имплантации 315 биопротезов, показано, что их 6-летняя проходимость в бедренно-надколенной позиции составляет 60,3%, что соответствует результатам, полученным с HUV-биопротезами (см. таблицу). В дальнейших работах этих авторов установлено, что результаты биопротезирования ИАр могут быть улучшены как путем усовершенствования способа обработки биопротеза, а именно — замены нефракционированного гепарина на низкомолекулярный эноксапарин натрия [48], так и модификацией таких факторов риска, как гиперагрегация тромбоцитов и воспалительный ответ [49]. Однако проблема формирования аневризм, возникающая при использовании всех биологических протезов, характерна и для «КемАнгиопротезов». Частота данного осложнения составляет 1,9–7,0% [41, 47].

Таким образом, в современной реконструктивной хирургии для замещения пораженных ИАр используются аутовенозные трансплантаты, синтетические и биологические протезы. Ни один из этих заменителей не является идеальной альтернативой естественной артерии; все они в той или иной степени подвержены осложнениям, требующим повторных вмешательств или ампутации конечности.

Тканеинженерные артерии — альтернатива сосудистым протезам?

Оптимальным решением для замещения ИАр могло бы стать использование подходов регенеративной медицины, а именно — имплантация в компрометированную зону тканеинженерной конструкции с перспективой полного или частичного восстановления естественной артерии за счет живой самообновляющейся ткани.

Для этого тканеинженерный графт (TEVG) должен удовлетворять ряду обязательных требований [50, 51]:

- 1) на начальном этапе — эффективно выдерживать и компенсировать механические нагрузки потока крови с минимальными или нулевыми утечками через стенку; соотношение между эластичностью, растяжимостью и прочностными свойствами следует подбирать так, чтобы в зоне реконструкции не создавалось деформаций и градиентов давления [52–56];
- 2) не вызывать нежелательных реакций, в первую очередь — иммунного ответа; при изготовлении графта нужно выбирать материалы, нетоксичные для окружающих тканей и клеток, поскольку они участвуют в его наполнении [57, 58];

3) внутренний слой графта, непосредственно контактирующий с кровью, должен обладать тромборезистентностью [57];

4) быть удобным для использования: длительное сохранение стерильности, отсутствие специальных условий транспортировки и хранения, легкость хирургических манипуляций с изделием при его имплантации — все это будет играть большую роль в формировании рынка коммерческих TEVG [59];

5) необходимо, чтобы в тканеинженерных конструкциях на основе биорезорбируемых матриц имплантированная матрица полностью замещалась живыми клеточными и внеклеточными структурами [60, 61].

Подходы к созданию тканеинженерных сосудов. Существует два подхода к созданию TEVG, аналогичных по последовательности: создание матрицы → клеточное наполнение матрицы → самоорганизация структуры под влиянием внешних и внутренних условий в жизнеспособный трансплантат, подходящий в анатомо-функциональном отношении замещаемому сосуду. Первый подход предусматривает заселение графта клетками *in vitro* перед имплантацией, второй — в организме реципиента.

Ключевым моментом успешности первого подхода является правильный выбор клеток для культивирования; используются, как правило, стволовые клетки [62]: моноклеарные и мезенхимальные костномозговые [63–68], мышечные [69], индуцированные плюрипотентные [70, 71], мезенхимальные, выделенные из жировой ткани [72–74]. В некоторых исследованиях также применяют фибробласты [75, 76], однако их регенеративный потенциал ограничен, а использование затруднено, так как трудно подобрать подходящую ткань, которую можно иссечь для последующей работы с клетками [77–79].

Возможны два варианта: аутоклеточный — забор собственных клеток реципиента; аллоклеточный [80] — забор клеток от донора, подходящего по главному комплексу гистосовместимости. Клеточные культуры помещают в биореактор, где они постепенно заполняют пористую матрицу в условиях, имитирующих кровотоков.

Биореакторный подход привлекателен для хирурга и реципиента возможностью получения полностью готового искусственно выращенного сосуда, который следует лишь имплантировать в пораженную зону. Однако забор и культивирование стволовых клеток (а в случае аллоклеточного ресурса — еще и поиск донора) являются достаточно трудоемкими процедурами и требуют больших временных и финансовых затрат [81]. Сроки хранения «биореакторных» TEVG очень ограничены, причем для поддержания жизнеспособности клеток необходимы определенные условия [82–84]. Помимо этого, на данном этапе развития науки даже в контролируемых условиях биореактора не удается вырастить адекватно организованный в анатомо-функциональном отношении сосуд [85].

Другой подход заключается в использовании бес-

клеточных матриц, которые подлежат заселению клетками *in situ* в организме реципиента. Соответственно, отпадает необходимость поиска донора — клеточный ресурс всегда аутогенный. Кроме того, ацеллюлярные графты не требуют культивирования клеток — следовательно, упрощается технология изготовления, увеличивается срок стерильного хранения, а значит, снижается себестоимость и повышается доступность изделия для клинической практики [86]. При таком подходе все усилия исследователей сконцентрированы на создании оптимальной матрицы.

Матрицы для тканеинженерных конструкций.

Самые первые исследования были посвящены синтетическим недеградируемым матрицам. P. Zilla с соавт. в 1987 г. сообщили об успешной имплантации человеку протезов из PTFE с эндотелизированной *in vitro* внутренней поверхностью [87]. Затем метод был усовершенствован [88], и в работе 2009 г. эта же группа авторов поделилась 15-летним опытом применения таких протезов у 318 больных, оперированных на бедренно-подколенном сегменте. 10-летняя проходимость в целом составила 61% [89], что не уступает результатам аутовенозных реконструкций. Однако в настоящее время, несмотря на доказанную эффективность, данный подход не является приоритетным, так как очевидно, что недеградируемые матрицы не обладают регенеративным потенциалом и не позволяют достичь основной цели — создания на месте замещаемого сегмента полноценной живой артерии [90].

Параллельно с исследованием синтетических недеградируемых матриц шли работы по изучению децеллюляризованных алло- и ксеногенных артерий. Несмотря на вариабельность различных протоколов децеллюляризации, принцип данного подхода заключается в разрушении и удалении клеток донора с последующей химической сшивкой внеклеточного матрикса, которая предупреждает его деградацию в организме реципиента; далее эта конструкция подвергается клеточному наполнению. Сторонники данного подхода видят основное преимущество в том, что он позволяет избежать конструирования сложной структуры внеклеточного матрикса *de novo* [90]. Ключевым недостатком этого метода является именно стабильность нерезорбируемой матрицы в сочетании с высокой иммуногенностью ксеноматериала: доказано, что децеллюляризованные сосудистые графты провоцируют острое и хроническое воспаление [91, 92].

Следующим витком разработок стали биорезорбируемые матрицы. Для их изготовления выбирают синтетические и натуральные полимеры, которые, деградируя, дают возможность со временем сформироваться новой ткани. Из синтетических полимеров наиболее часто используют поликапролактон (PCL), полигликолиевую кислоту (PGA), сложный полиэфир себациновой кислоты и глицерола (PGS), сложный полиэфир уретан-мочевины (PEUU), из натуральных — фибрин, фиброин шелка, коллаген, эластин, хитозан, альгинат и различные их комбинации [86, 93, 94]. В не-

которых, относительно недавних, работах авторы совмещают оба вида полимеров в попытке достичь оптимальных свойств каждого тканевого слоя [60, 95–98].

Для создания биорезорбируемых матриц существует несколько способов на основе пористых полимеров [99] либо пленок, которые затем сворачивают в трубки [100]. Однако самым популярным методом остается электроспиннинг. При использовании этого метода на струю полимера действуют электростатическими силами, и застывающий на коллекторе полимер формирует неупорядоченную трехмерную сеть филаментов, напоминающую внеклеточный матрикс [101].

Со временем появился «бескаркасный» подход создания TEVG. Исторически первым способом была так называемая клеточная самосборка (self-assembly): двумерный клеточный пласт сворачивали вокруг сердечника, формируя трубку будущего графта [102]. С развитием этого подхода появлялись и другие методы, такие, как печать клетками [103] и формирование микротканевых агрегатов (microtissue aggregates) — групп клеток, помещенных в форму, где они постепенной формируют трубчатую структуру сосуда.

Большинство исследований в настоящее время проводится на модельных животных: мышах, свиньях, овцах, собаках [104]. Лишь некоторые тканеинженерные конструкции достигли стадии клинической апробации. В частности, группа исследователей — пионеров в этой области (S. Dahl с коллегами) доработала первоначальный подход — «синтетические матрицы/биореактор», подвергнув сформировавшийся графт децеллюляризации — клетки были селективно разрушены, но сформированный ими внеклеточный матрикс остался. Эта методика была апробирована клинически в 2012 г.; TEVG были имплантированы 10 пациентам, их первичная проходимость составила 78% через 1 мес и 60% — через 6 мес [59]. Ожидаются отдаленные результаты исследования.

Нерешенные проблемы тканевой инженерии сосудов. Известно, что естественные сосуды состоят из трех слоев и разделяющих их мембран, тогда как современные разработки ограничиваются одно- или двуслойными графтами. Это само по себе лимитирует способность графта адаптироваться к микроокружению естественного сосуда и воспроизвести *de novo* трехслойную архитектуру.

Еще более сложная проблема — селективное клеточное наполнение имплантированного скаффолда — т.е. заселение каждого анатомо-функционального слоя сосуда нужным типом клеток: эндотелиоцитами — интими, фибробластами и гладкомышечными клетками — меди и адвентиции. До сих пор ни в одной из областей медицинской науки не существует способов направленного моделирования процесса регенерации, и тканевая инженерия сосудов — не исключение. Направление, получившее название «функционализация матриц», находится в процессе бурного развития, однако пока здесь больше вопросов, чем ответов.

Еще одна проблема — отсутствие адекватной модели для апробации TEVG. Показано, что ни один из используемых модельных организмов на сегодняшний день не является оптимальным вследствие кардинальных отличий от человеческого по многим параметрам — начиная от анатомо-физиологических и заканчивая набором и структурой сигнальных молекул [105–107].

Заключение

В ежедневной практике сосудистых хирургов аутогенная большая подкожная вена остается «золотым стандартом» пластического материала для реконструкции инфраингвинальных артерий, однако довольно часто возникает необходимость использования протезов. Биопротезы демонстрируют несколько лучшие показатели проходимости по сравнению с синтетическими, но это не решает проблему адекватного артериального заменителя. Кардинальным решением может стать создание тканеинженерных конструкций, способных со временем трансформироваться в естественную артерию.

Метод создания пригодных для практики тканеинженерных сосудов пока не найден, несмотря на обилие исследований и предлагаемых подходов. Нам еще предстоит понять, как будет выглядеть идеальный графт, готовый к широкому использованию в клинике. Вероятнее всего, на этапе формирования рынка тканеинженерных сосудов главным конкурентным преимуществом станут адекватная стоимость графта, удобство его применения и, безусловно, уверенность в безопасности для пациента и сведение к минимуму возможных побочных реакций [59].

Сегодня уже очевидно, что разработки в области тканевой инженерии постепенно войдут в повседневную врачебную практику [108, 109]. Поэтому необходимо мониторировать постоянно обновляющиеся данные о клинических и преclinical испытаниях, пересматривать требования, предъявляемые к тканеинженерным графтам, учитывать экономические и этические факторы внедрения новых разработок. Чрезвычайно важно уже сейчас помнить о важнейшем подходе персонализированной медицины — вовлечении пациента в принятие решения при выборе имплантата. Такой фактор «персонализации» в будущем будет играть все более ощутимую роль [110, 111].

За рубежом группы исследователей развивают различные подходы к созданию TEVG. В России это направление пока недостаточно развито, в связи с чем соотношение «цена/качество» большинства тканеинженерных продуктов на первых этапах, скорее всего, будет превышать доступный порог. Однако отдельные разработки начинаются, и можно надеяться, что это препятствие будет со временем преодолено [112, 113].

За современными разработками в области регенеративной медицины стоит будущее. Какие из них

войдут со временем в повседневную практику, пока неясно. Не вызывает сомнений лишь одно: тканевая инженерия — область медицинской науки, которая уверенно перемещается из мира идей в мир реальных, осязаемых и многообещающих результатов.

Финансирование исследования. Исследование не финансировалось какими-либо источниками.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить.

Литература/References

1. Dermody M., Homsy C., Zhao Y., Goodney P.P., Estes J.M. Outcomes of infrainguinal bypass determined by age in the Vascular Study Group of New England. *J Vasc Surg* 2015; 62(1): 83–92, <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2015.02.020>.
2. Barkat M., Torella F., Antoniou G.A. Drug-eluting balloon catheters for lower limb peripheral arterial disease: the evidence to date. *Vasc Health Risk Manag* 2016; 12: 199–208, <https://doi.org/10.2147/vhrm.s62370>.
3. Heo S.H., Park Y.J., Woo S.Y., Kim D.I., Kim Y.W. Comparison of long-term results of above-the-knee femoro-popliteal bypass with autogenous vein and polytetrafluoroethylene grafts. *Ann Surg Treat Res* 2015; 88(1): 28–34, <https://doi.org/10.4174/astr.2015.88.1.28>.
4. Pulli R., Dorigo W., Guidotti A., Fargion A., Alessi Innocenti A., Pratesi C. The role of infrainguinal bypass surgery in the endovascular era. *Ann Vasc Dis* 2014; 7(1): 7–10, <https://doi.org/10.3400/avd.ra.13-00124>.
5. Xue L., Greisler H.P. Biomaterials in the development and future of vascular grafts. *J Vasc Surg* 2003; 37(2): 472–480, <https://doi.org/10.1067/mva.2003.88>.
6. Wilasrusmee C., Siribumrungwong B., Horsiramanont S., Poprom N., Jirasiritham J., Thakkinstian A. Clinical results of biologic prosthesis: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Ann Med Surg (Lond)* 2017; 15: 26–33, <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2017.01.018>.
7. Emmert M.Y., Fioretta E.S., Hoerstrup S.P. Translational challenges in cardiovascular tissue engineering. *J Cardiovasc Transl Res* 2017; 10(2): 139–149, <https://doi.org/10.1007/s12265-017-9728-2>.
8. Rosenberg N., Martinez A., Sawyer P.N., Wesolowski S.A., Postlethwait R.W., Dillon M.L. Jr. Tanned collagen arterial prosthesis of bovine carotid origin in man. Preliminary studies of enzyme-treated heterografts. *Ann Surg* 1966; 164(2): 247–256, <https://doi.org/10.1097/0000658-196608000-00010>.
9. Haimov M., Jacobson J.H. 2nd. Experience with the modified bovine arterial heterograft in peripheral vascular reconstruction and vascular access for hemodialysis. *Ann Surg* 1974; 180(3): 291–295, <https://doi.org/10.1097/0000658-197409000-00006>.
10. Dale W.A., Lewis M.R. Modified bovine heterografts for arterial replacement. *Ann Surg* 1969; 169(6): 927–945, <https://doi.org/10.1097/0000658-196906000-00013>.
11. Sawyer P.N., Fitzgerald J., Kaplitt M.J., Sanders R.J., Williams G.M., Leather R.P., Karmody A., Hallin R.W., Taylor R., Fries C.C. Ten year experience with the negatively charged glutaraldehyde-tanned vascular graft in peripheral vascular surgery. Initial multicenter trial. *Am J Surg* 1987; 154(5): 533–537, [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(87\)90272-8](https://doi.org/10.1016/0002-9610(87)90272-8).
12. Schröder A., Imig H., Peiper U., Neidel J., Petereit A. Results of a bovine collagen vascular graft (Solcograft-P) in infra-inguinal positions. *Eur J Vasc Surg* 1988; 2(5): 315–321, [https://doi.org/10.1016/s0950-821x\(88\)80007-0](https://doi.org/10.1016/s0950-821x(88)80007-0).
13. Holdsworth R.J., Naidu S., Gervaz P., McCollum P.T. Glutaraldehyde-tanned bovine carotid artery graft for infrainguinal vascular reconstruction: 5-year follow-up. Glutaraldehyde-tanned bovine carotid artery graft for infrainguinal vascular reconstruction: 5-year follow-up. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 14(3): 208–211, [https://doi.org/10.1016/s1078-5884\(97\)80193-1](https://doi.org/10.1016/s1078-5884(97)80193-1).
14. Dardik H., Dardik I.I. Successful arterial substitution with modified human umbilical vein. *Ann Surg* 1976; 183(3): 252–258, <https://doi.org/10.1097/0000658-197603000-00006>.
15. Dardik H. A 30-year odyssey with the umbilical vein graft. *J Am Coll Surg* 2006; 203(4): 582–583, <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2006.07.003>.
16. Dardik H., Miller N., Dardik A., Ibrahim I., Sussman B., Berry S.M., Wolodiger F., Kahn M., Dardik I. A decade of experience with the glutaraldehyde-tanned human umbilical cord vein graft for revascularization of the lower limb. *J Vasc Surg* 1988; 7(2): 336–346, [https://doi.org/10.1016/0741-5214\(88\)90153-x](https://doi.org/10.1016/0741-5214(88)90153-x).
17. Raithel D., Schweiger H., Gentsch H.H. Late results with Dardik-biograft in peripheral arterial surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1984; 25(3): 222–224.
18. Eickhoff J.H., Broomé A., Ericsson B.F., Buchardt Hansen H.J., Kordt K.F., Mouritzen C., Kvernebo K., Norgren L., Rostad H., Trippestad A. Four years' results of a prospective, randomized clinical trial comparing polytetrafluoroethylene and modified human umbilical vein for below-knee femoropopliteal bypass. *J Vasc Surg* 1987; 6(5): 506–511, [https://doi.org/10.1016/0741-5214\(87\)90311-9](https://doi.org/10.1016/0741-5214(87)90311-9).
19. McCollum C., Kenchington G., Alexander C., Franks P.J., Greenhalgh R.M. PTFE or HUV for femoropopliteal bypass: a multi-centre trial. *Eur J Vasc Surg* 1991; 5(4): 435–443.
20. Johnson W.C., Lee K.K. A comparative evaluation of polytetrafluoroethylene, umbilical vein, and saphenous vein bypass grafts for femoral-popliteal above-knee revascularization: a prospective randomized Department of Veterans Affairs cooperative study. *J Vasc Surg* 2000; 32(2): 268–277, <https://doi.org/10.1067/mva.2000.106944>.
21. Karkow W.S., Cranley J.J., Cranley R.D., Hafner C.D., Ruoff B.A. Extended study of aneurysm formation in umbilical vein grafts. *J Vasc Surg* 1986; 4(5): 486–492, <https://doi.org/10.1067/mva.1986.avs0040486>.
22. Strobel R., Boontje A.H., Van Den Dungen J.J. Aneurysm formation in modified human umbilical vein grafts. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 11(4): 417–420, [https://doi.org/10.1016/s1078-5884\(96\)80173-0](https://doi.org/10.1016/s1078-5884(96)80173-0).
23. Dardik H., Ibrahim I.M., Sussman B., Kahn M., Sanchez M., Klausner S., Baier R.E., Meyer A.E., Dardik I.I. Biodegradation and aneurysm formation in umbilical vein grafts: observations and a realistic strategy. *Ann Surg* 1984; 199(1): 61–68, <https://doi.org/10.1097/0000658-198401000-00011>.
24. Dardik H., Wengerter K., Qin F., Pangilinan A., Silvestri F., Wolodiger F., Kahn M., Sussman B., Ibrahim I.M. Comparative decades of experience with glutaraldehyde-tanned human umbilical cord vein graft for lower limb revascularization: an analysis of 1275 cases. *J Vasc Surg* 2002; 35(1): 64–71, <https://doi.org/10.1067/mva.2002.121053>.

25. Neufang A., Espinola-Klein C., Dorweiler B., Messow C.M., Schmiedt W., Vahl C.F. Femoropopliteal prosthetic bypass with glutaraldehyde stabilized human umbilical vein (HUV). *J Vasc Surg* 2007; 46(2): 280–288, <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.03.054>.
26. Ziegler K.R., Muto A., Eghbalieh S.D.D., Dardik A. Basic data related to surgical infrainguinal revascularization procedures: a twenty year update. *Ann Vasc Surg* 2011; 25(3): 413–422, <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2010.10.010>.
27. Edwards G.A., Roberts G. Development of an ovine collagen-based composite biosynthetic vascular prosthesis. *Clin Mater* 1992; 9(3–4): 211–223, [https://doi.org/10.1016/0267-6605\(92\)90102-y](https://doi.org/10.1016/0267-6605(92)90102-y).
28. Ketharanathan V., Christie B.A. Glutaraldehyde-tanned ovine collagen conduits as vascular xenografts in dogs. *Arch Surg* 1980; 115(8): 967–969, <https://doi.org/10.1001/archsurg.1980.01380080057011>.
29. Koch G., Gutsch S., Pascher O., Fruhwirth J., Hauser H. Femoropopliteal vascular replacement: vein, ePTFE or ovine collagen? *Zentralbl Chir* 1996; 121(9): 761–767.
30. Koch G., Gutsch S., Pascher O., Fruhwirth H., Glanzer H. Analysis of 274 Omniflow vascular prostheses implanted over an eight-year period. *Aust N Z J Surg* 1997; 67(9): 637–639, <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.1997.tb04614.x>.
31. Neufang A., Dorweiler B., Espinola-Klein C., Savvidis S., Doemland M., Schotten S., Vahl C.F. Outcomes of complex femorodistal sequential autologous vein and biologic prosthesis composite bypass grafts. *J Vasc Surg* 2014; 60(6): 1543–1553, <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.07.103>.
32. Töpel I., Uhl C., Ayx I., Steinbauer M. Xenografts in septic vascular surgery. *Gefasschirurgie* 2016; 21(Suppl 2): S55–S58, <https://doi.org/10.1007/s00772-016-0160-8>.
33. Krasznai A.G., Snoeijls M., Siroen M.P., Sigterman T., Korsten A., Moll F.L., Bouwman L.H. Treatment of aortic graft infection by in situ reconstruction with Omniflow II biosynthetic prosthesis. *Vascular* 2016; 24(6): 561–566, <https://doi.org/10.1177/1708538115621195>.
34. Fink M., Lesnik G., Wandschneider W. Materialermüdung und Degeneration der Omniflow-II™-Prothese. *Wien klin Mag* 2015; 18(3): 78–85, <https://doi.org/10.1007/s00740-015-0054-5>.
35. Bozoglan O., Mese B., Eroglu E., Elveren S., Gul M., Celik A., Yildirimdemir H.I., Ciralik H., Yasim A. Which prosthesis is more resistant to vascular graft infection: polytetrafluoroethylene or Omniflow II biosynthetic grafts? *Surg Today* 2016; 46(3): 363–370, <https://doi.org/10.1007/s00595-015-1141-3>.
36. Schmidli J., Savolainen H., Heller G., Widmer M.K., Then-Schlagau U., Baumgartner I., Carrel T.P. Bovine mesenteric vein graft (ProCol) in critical limb ischaemia with tissue loss and infection. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 27(3): 251–253, <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2003.12.001>.
37. *LeMaitre Vascular*. URL: <http://lemaitre.gcs-web.com/>.
38. Nojiri C., Noishiki Y., Koyanagi H. Aorta-coronary bypass grafting with heparinized vascular grafts in dogs. A preliminary study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93(6): 867–877.
39. Tomizawa Y., Noishiki Y., Okoshi T., Miyata T., Koyanagi H. Development of a small caliber biologic vascular graft: evaluation of its antithrombogenicity and the early healing process. *ASAIO Trans* 1990; 36(3): M734–M737.
40. Wang E.Y., Giclas P.C., Tu R.H., Hata C., Quijano R.C. A comparative study of complement activation by Denaflex, Bioflow, and BioPolyMer vascular grafts. *ASAIO J* 1993; 39(3): M691–M694, <https://doi.org/10.1097/00002480-199339030-00103>.
41. Барбараш Л.С., Иванов С.В., Журавлева И.Ю., Ануфриев А.И., Казачек Я.В., Кудрявцева Ю.А., Зинец М.Г. 12-летний опыт использования биопротезов для замещения инфраингвинальных артерий. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2006; 12(3): 91–97. Barbarash L.S., Ivanov S.V., Zhuravleva I.Yu., Anufriev A.I., Kazachek Ya.V., Kudriavtzeva Yu.A., Zinets M.G. Twelve-year experience of bioprosthesis implantation into infrainguinal arteries. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya* 2006; 12(3): 91–97.
42. Сафонов В.А., Ганичев А.Ф., Ким И.Н., Худашов В.Г., Яковлев Д.О., Алтарев А.С., Лукьяненко М.Ю. Опыт применения сосудистых биопротезов «КемАнгиопротез» в реконструктивной хирургии магистральных артерий нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2009; 15(2): 103–106. Safonov V.A., Ganichev A.F., Kim I.N., Khudashov V.G., Yakovlev D.O., Altarev A.S., Lukyanenko M.Yu. Experience with vascular biografts “KemAngioprotez” in reconstructive surgery of lower-limb major arteries. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya* 2009; 15(2): 103–106.
43. Суковатых Б.С., Сидоров Д.В., Беликов Л.Н., Болوماتов Н.В. Сравнительная эффективность аутовенозного трансплантата с разрушенными клапанами и биологического протеза в бедренно-подколенной позиции при лечении критической ишемии нижних конечностей. *Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова* 2016; 11(3): 71–75. Sukovatykh B.S., Sidorov D.V., Belikov L.N., Bolomatov N.V. Comparative effectiveness of autovenous transplantat with destructed valves and biological prostheses in femoral-popliteal positions in the critical ischemia of lower extremities treatment. *Vestnik natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova* 2016; 11(3): 71–75.
44. Суковатых Б.С., Веденев Ю.И., Родионов А.О. Сравнительная характеристика раневого процесса в артериальной стенке после имплантации синтетического и биологического эндопротезов. *Новости хирургии* 2013; 21(3): 9–15. Sukovatykh B.S., Vedenev Y.I., Rodionov A.O. Comparative characteristics of the wound process in the arterial wall after implantation of synthetic and biological endoprotheses. *Novosti khirurgii* 2013; 21(3): 9–15.
45. Суковатых Б.С., Беликов Л.Н., Суковатых М.Б., Сидоров Д.В. Выбор способа бедренно-подколенного шунтирования ниже щели коленного сустава. *Анналы хирургии* 2016; 21(5): 312–320. Sukovatykh B.S., Belikov L.N., Sukovatykh M.B., Sidorov D.V. The choice of femoropopliteal bypass surgery below the knee joint gap. *Annaly khirurgii* 2016; 21(5): 312–320.
46. Тищенко И.С., Золкин В.Н., Максимов Н.В., Коротков И.Н., Демидов И.Ю., Барзаева М.А. Двухлетние результаты инфраингвинальных реконструкций с использованием аутовенозных шунтов и ксенопротезов. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2016; 22(4): 130–136. Tishchenko I.S., Zolkin V.N., Maksimov N.V., Korotkov I.N., Demidov I.Yu., Barzaeva M.A. Two-year results of infrainguinal reconstructions using autovenous shunts and xenografts. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya* 2016; 22(4): 130–136.
47. Барбараш Л.С., Бурков Н.Н., Кудрявцева Ю.А., Сизова И.Н., Журавлева И.Ю. Метаболические и хирургические предикторы рестенозов и тромбозов биопротезов в инфра-

- ингвинальной позиции. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2011; 17(1): 29–34. Barbarash L.S., Burkov N.N., Kudryavtseva Yu.A., Sizova I.N., Zhuravleva I.Yu. Metabolic and surgical predictors of restenoses and thromboses of biological grafts in the infrainguinal position. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya* 2011; 17(1): 29–34.
48. Барбараш Л.С., Бурков Н.Н., Кудрявцева Ю.А., Ануфриев А.И., Журавлева И.Ю. Сравнительный анализ применения биопротезов артерий с различной антитромботической модификацией. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2012; 18(2): 21–25. Barbarash L.S., Burkov N.N., Kudryavtseva Yu.A., Anufriev A.I., Zhuravleva I.Yu. Comparative analysis of arterial bioprostheses with various antithrombotic modification. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya* 2012; 18(2): 21–25.
49. Бурков Н.Н., Буркова Т.В., Веремеев А.В., Кудрявцева Ю.А., Журавлева И.Ю. Метаболические и генетические предикторы рестеноза тромбоза артериальных биопротезов в бедренно-подколенной позиции. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2013; 19(3): 131–136. Burkov N.N., Burkova T.V., Veremeev A.V., Kudryavtseva Yu.A., Zhuravleva I.Yu. Metabolic and genetic predictors of restenosis and thrombosis of arterial bioprostheses in the femoropopliteal position. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya* 2013; 19(3): 131–136.
50. Baguneid M.S., Seifalian A.M., Salacinski H.J., Murray D., Hamilton G., Walker M.G. Tissue engineering of blood vessels. *Br J Surg* 2006; 93(3): 282–290, <https://doi.org/10.1002/bjs.5256>.
51. Chlupáč J., Filová E., Bacáková L. Blood vessel replacement: 50 years of development and tissue engineering paradigms in vascular surgery. *Physiol Res* 2009; 58(Suppl 2): S119–S139.
52. Sarkar S., Salacinski H.J., Hamilton G., Seifalian A.M. The mechanical properties of infrainguinal vascular bypass grafts: their role in influencing patency. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 31(6): 627–636, <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2006.01.006>.
53. Haruguchi H., Teraoka S. Intimal hyperplasia and hemodynamic factors in arterial bypass and arteriovenous grafts: a review. *J Artif Organs* 2003; 6(4): 227–235, <https://doi.org/10.1007/s10047-003-0232-x>.
54. Ballyk P.D., Walsh C., Butany J., Ojha M. Compliance mismatch may promote graft-artery intimal hyperplasia by altering suture-line stresses. *J Biomech* 1997; 31(3): 229–237, [https://doi.org/10.1016/s0197-3975\(97\)00111-5](https://doi.org/10.1016/s0197-3975(97)00111-5).
55. Scharn D.M., Daamen W.F., van Kuppevelt T.H., van der Vliet J.A. Biological mechanisms influencing prosthetic bypass graft patency: possible targets for modern graft design. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012; 43(1): 66–72, <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2011.09.009>.
56. John L.C.H. Biomechanics of coronary artery and bypass graft disease: potential new approaches. *Ann Thorac Surg* 2009; 87(1): 331–338, <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.07.023>.
57. Piterina A.V., Cloonan A.J., Meaney C.L., Davis L.M., Callanan A., Walsh M.T., McGloughlin T.M. ECM-based materials in cardiovascular applications: inherent healing potential and augmentation of native regenerative processes. *Int J Mol Sci* 2009; 10(10): 4375–4417, <https://doi.org/10.3390/ijms10104375>.
58. Wiles K., Fishman J.M., De Coppi P., Birchall M.A. The host immune response to tissue-engineered organs: current problems and future directions. *Tissue Eng Part B Rev* 2016; 22(3): 208–219, <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2015.0376>.
59. Dahl S.L.M., Blum J.L., Niklason L.E. Bioengineered vascular grafts: can we make them off-the-shelf? *Trends Cardiovasc Med* 2011; 21(3): 83–89, <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2012.03.004>.
60. Thomas L.V., Nair P.D. The effect of pulsatile loading and scaffold structure for the generation of a medial equivalent tissue engineered vascular graft. *Biores Open Access* 2013; 2(3): 227–239, <https://doi.org/10.1089/biores.2013.0003>.
61. Tallawi M., Rosellini E., Barbani N., Cascone M.G., Rai R., Saint-Pierre G., Boccaccini A.R. Strategies for the chemical and biological functionalization of scaffolds for cardiac tissue engineering: a review. *J R Soc Interface* 2015; 12(108): 20150254, <https://doi.org/10.1098/rsif.2015.0254>.
62. Ghasemi-Mobarakeh L., Prabhakaran M.P., Tian L., Shamirzaei-Jeshvaghani E., Dehghani L., Ramakrishna S. Structural properties of scaffolds: crucial parameters towards stem cells differentiation. *World J Stem Cells* 2015; 7(4): 728–744, <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.08.007>.
63. Liu J.Y., Swartz D.D., Peng H.F., Gugino S.F., Russell J.A., Andreadis S.T. Functional tissue-engineered blood vessels from bone marrow progenitor cells. *Cardiovasc Res* 2007; 75(3): 618–628, <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2007.04.018>.
64. Cho S.W., Lim S.H., Kim I.K., Hong Y.S., Kim S.S., Yoo K.J., Park H.Y., Jang Y., Chang B.C., Choi C.Y., Hwang K.C., Kim B.S. Small-diameter blood vessels engineered with bone marrow-derived cells. *Ann Surg* 2005; 241(3): 506–515, <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000154268.12239.ed>.
65. Matsumura G., Miyagawa-Tomita S., Shin'oka T., Ikada Y., Kurosawa H. First evidence that bone marrow cells contribute to the construction of tissue-engineered vascular autografts in vivo. *Circulation* 2003; 108(14): 1729–1734, <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000092165.32213.61>.
66. Gong Z., Niklason L.E. Small-diameter human vessel wall engineered from bone marrow-derived mesenchymal stem cells (hMSCs). *FASEB J* 2008; 22(6): 1635–1648, <https://doi.org/10.1096/fj.07-087924>.
67. Mirza A., Hyvelin J.M., Rochefort G.Y., Lermusiaux P., Antier D., Awede B., Bonnet P., Domenech J., Eder V. Undifferentiated mesenchymal stem cells seeded on a vascular prosthesis contribute to the restoration of a physiologic vascular wall. *J Vasc Surg* 2008; 47(6): 1313–1321, <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.12.038>.
68. Hashi C.K., Zhu Y., Yang G.Y., Young W.L., Hsiao B.S., Wang K., Chu B., Li S. Antithrombotic property of bone marrow mesenchymal stem cells in nanofibrous vascular grafts. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(29): 11915–11920, <https://doi.org/10.1073/pnas.0704581104>.
69. Nieponice A., Soletti L., Guan J., Hong Y., Gharabeh B., Maul T.M., Huard J., Wagner W.R., Vorp D.A. In vivo assessment of a tissue-engineered vascular graft combining a biodegradable elastomeric scaffold and muscle-derived stem cells in a rat model. *Tissue Eng Part A* 2010; 16(4): 1215–1223, <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2009.0427>.
70. Hibino N., Duncan D.R., Nalbandian A., Yi T., Qyang Y., Shinoka T., Breuer C.K. Evaluation of the use of an induced pluripotent stem cell sheet for the construction of tissue-engineered vascular grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143(3): 696–703, <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.06.046>.
71. Wang Y., Hu J., Jiao J., Liu Z., Zhou Z., Zhao C., Chang L.J., Chen Y.E., Ma P.X., Yang B. Engineering vascular

- tissue with functional smooth muscle cells derived from human iPS cells and nanofibrous scaffolds. *Biomaterials* 2014; 35(32): 8960–8969, <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.07.011>.
72. Heydarkhan-Hagvall S., Schenke-Layland K., Yang J.Q., Heydarkhan S., Xu Y., Zuk P.A., MacLellan W.R., Beygui R.E. Human adipose stem cells: a potential cell source for cardiovascular tissue engineering. *Cells Tissues Organs* 2008; 187(4): 263–274, <https://doi.org/10.1159/000113407>.
73. Zhang P., Moudgill N., Hager E., Tarola N., Dimatteo C., McIlhenny S., Tulenko T., DiMuzio P.J. Endothelial differentiation of adipose-derived stem cells from elderly patients with cardiovascular disease. *Stem Cells Dev* 2011; 20(6): 977–988, <https://doi.org/10.1089/scd.2010.0152>.
74. He Y., Lu F. Development of synthetic and natural materials for tissue engineering applications using adipose stem cells. *Stem Cells Int* 2016; 2016: 5786257, <https://doi.org/10.1155/2016/5786257>.
75. Syedain Z.H., Meier L.A., Bjork J.W., Lee A., Tranquillo R.T. Implantable arterial grafts from human fibroblasts and fibrin using a multi-graft pulsed flow-stretch bioreactor with noninvasive strength monitoring. *Biomaterials* 2011; 32(3): 714–722, <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.09.019>.
76. Syedain Z.H., Meier L.A., Lahti M.T., Johnson S.L., Tranquillo R.T. Implantation of completely biological engineered grafts following decellularization into the sheep femoral artery. *Tissue Eng Part A* 2014; 20(11–12): 1726–1734, <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2013.0550>.
77. Dahl S.L., Kypson A.P., Lawson J.H., Blum J.L., Strader J.T., Li Y., Manson R.J., Tente W.E., DiBernardo L., Hensley M.T., Carter R., Williams T.P., Prichard H.L., Dey M.S., Begelman K.G., Niklason L.E. Readily available tissue-engineered vascular grafts. *Sci Transl Med* 2011; 3(68): 68ra9, <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3001426>.
78. McAllister T.N., Maruszewski M., Garrido S.A., Wystrychowski W., Dusserre N., Marini A., Zagalski K., Fiorillo A., Avila H., Mangano X., Antonelli J., Kocher A., Zembala M., Cierpka L., de la Fuente L.M., L'heureux N. Effectiveness of haemodialysis access with an autologous tissue-engineered vascular graft: a multicentre cohort study. *Lancet* 2009; 373(9673): 1440–1446, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60248-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60248-8).
79. Yao L., Liu J., Andreadis S.T. Composite fibrin scaffolds increase mechanical strength and preserve contractility of tissue engineered blood vessels. *Pharm Res* 2008; 25(5): 1212–1221, <https://doi.org/10.1007/s11095-007-9499-6>.
80. Lamm P., Juchem G., Miltz S., Schuffenhauer M., Reichart B. Autologous endothelialized vein allograft a solution in the search for small-caliber grafts in coronary artery bypass graft operations. *Circulation* 2001; 104(12 Suppl 1): I108–I114, <https://doi.org/10.1161/hc37t1.094527>.
81. Mironov V., Kasyanov V., Markwald R.R. Nanotechnology in vascular tissue engineering: from nanoscaffolding towards rapid vessel biofabrication. *Trends Biotechnol* 2008; 26(6): 338–344, <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2008.03.001>.
82. Mickevicius T., Pockevicius A., Kucinskas A., Gudas R., Maciulaitis J., Noreikaite A., Usas A. Impact of storage conditions on electromechanical, histological and histochemical properties of osteochondral allografts. *BMC Musculoskelet Disord* 2015; 16(1): 314, <https://doi.org/10.1186/s12891-015-0776-y>.
83. Nover A.B., Stefani R.M., Lee S.L., Ateshian G.A., Stoker A.M., Cook J.L., Hung C.T. Long-term storage and preservation of tissue engineered articular cartilage. *J Orthop Res* 2016; 34(1): 141–148, <https://doi.org/10.1002/jor.23034>.
84. Zhang P., Policha A., Tulenko T., DiMuzio P. Autologous human plasma in stem cell culture and cryopreservation in the creation of a tissue-engineered vascular graft. *J Vasc Surg* 2016; 63(3): 805–814, <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.10.015>.
85. Martin I., Wendt D., Heberer M. The role of bioreactors in tissue engineering. *Trends Biotechnol* 2004; 22(2): 80–86, <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2003.12.001>.
86. Niklason L.E., Langer R. Advances in tissue engineering of blood vessels and other tissues. *Transpl Immunol* 1997; 5(4): 303–306, [https://doi.org/10.1016/S0966-3274\(97\)80013-5](https://doi.org/10.1016/S0966-3274(97)80013-5).
87. Zilla P., Fasol R., Deutsch M., Fischlein T., Minar E., Hammerle A., Krupicka O., Kadletz M. Endothelial cell seeding of polytetrafluoroethylene vascular grafts in humans: a preliminary report. *J Vasc Surg* 1987; 6(6): 535–541, [https://doi.org/10.1016/0741-5214\(87\)90266-7](https://doi.org/10.1016/0741-5214(87)90266-7).
88. Deutsch M., Meinhart J., Vesely M., Fischlein T., Groscurth P., von Oppell U., Zilla P. In vitro endothelialization of expanded polytetrafluoroethylene grafts: a clinical case report after 41 months of implantation. *J Vasc Surg* 1997; 25(4): 757–763, [https://doi.org/10.1016/S0741-5214\(97\)70307-0](https://doi.org/10.1016/S0741-5214(97)70307-0).
89. Deutsch M., Meinhart J., Zilla P., Howanietz N., Gorlitzer M., Froeschl A., Stuempflen A., Bezuidenhout D., Grabenwoeger M. Long-term experience in autologous in vitro endothelialization of infrainguinal ePTFE grafts. *J Vasc Surg* 2009; 49(2): 352–362, <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2008.08.101>.
90. Moroni F., Mirabella T. Decellularized matrices for cardiovascular tissue engineering. *Am J Stem Cells* 2014; 3(1): 1–20.
91. Spark J.I., Yeluri S., Derham C., Wong Y.T., Leitch D. Incomplete cellular depopulation may explain the high failure rate of bovine ureteric grafts. *Br J Surg* 2008; 95(5): 582–585, <https://doi.org/10.1002/bjs.6052>.
92. Kasimir M.T., Rieder E., Seebacher G., Nigisch A., Dekan B., Wolner E., Weigel G., Simon P. Decellularization does not eliminate thrombogenicity and inflammatory stimulation in tissue-engineered porcine heart valves. *J Heart Valve Dis* 2006; 15(2): 278–286.
93. Baiguera S., Urbani L., Del Gaudio C. Tissue engineered scaffolds for an effective healing and regeneration: reviewing orthotopic studies. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 398069, <https://doi.org/10.1155/2014/398069>.
94. Thottappillil N., Nair P.D. Scaffolds in vascular regeneration: current status. *Vasc Health Risk Manag* 2015; 11: 79–91, <https://doi.org/10.2147/vhrm.s50536>.
95. Koch S., Flanagan T.C., Sachweh J.S., Tanios F., Schnoering H., Deichmann T., Ellä V., Kellomäki M., Gronloh N., Gries T., Tolba R., Schmitz-Rode T., Jockenhoevel S. Fibrin-poly lactide-based tissue-engineered vascular graft in the arterial circulation. *Biomaterials* 2010; 31(17): 4731–4739, <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.02.051>.
96. Wise S.G., Byrom M.J., Waterhouse A., Bannon P.G., Weiss A.S., Ng M.K. A multilayered synthetic human elastin/polycaprolactone hybrid vascular graft with tailored mechanical properties. *Acta Biomater* 2011; 7(1): 295–303, <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2010.07.022>.
97. Lu G., Cui S.J., Geng X., Ye L., Chen B., Feng Z.G., Zhang J., Li Z.Z. Design and preparation of polyurethane-collagen/heparin-conjugated polycaprolactone double-layer

bionic small-diameter vascular graft and its preliminary animal tests. *Chin Med J (Engl)* 2013; 126(7): 1310–1316.

98. McMahon R.E., Qu X., Jimenez-Vergara A.C., Bashur C.A., Guelcher S.A., Goldstein A.S., Hahn M.S. Hydrogel-electrospun mesh composites for coronary artery bypass grafts. *Tissue Eng Part C Methods* 2011; 17(4): 451–461, <https://doi.org/10.1089/ten.tec.2010.0427>.

99. Sin D., Miao X., Liu G., Wei F., Chadwick G., Yan C., Friis T. Polyurethane (PU) scaffolds prepared by solvent casting/particulate leaching (SCPL) combined with centrifugation. *Materials Science and Engineering: C* 2010; 30(1): 78–85, <https://doi.org/10.1016/j.msec.2009.09.002>.

100. Iwasaki K., Kojima K., Kodama S., Paz A.C., Chambers M., Umezu M., Vacanti C.A. Bioengineered three-layered robust and elastic artery using hemodynamically-equivalent pulsatile bioreactor. *Circulation* 2008; 118(14 Suppl): S52–S57, <https://doi.org/10.1161/circulationaha.107.757369>.

101. Pham Q.P., Sharma U., Mikos A.G. Electrospinning of polymeric nanofibers for tissue engineering applications: a review. *Tissue Eng* 2006; 12(5): 1197–1211, <https://doi.org/10.1089/ten.2006.12.1197>.

102. Peck M., Gebhart D., Dusserre N., McAllister T.N., L'Heureux N. The evolution of vascular tissue engineering and current state of the art. *Cells Tissues Organs* 2012; 195(1–2): 144–158, <https://doi.org/10.1159/000331406>.

103. Norotte C., Marga F.S., Niklason L.E., Forgacs G. Scaffold-free vascular tissue engineering using bioprinting. *Biomaterials* 2009; 30(30): 5910–5917, <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2009.06.034>.

104. Swartz D.D., Andreadis S.T. Animal models for vascular tissue-engineering. *Curr Opin Biotechnol* 2013; 24(5): 916–925, <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2013.05.005>.

105. Byrom M.J., Bannon P.G., White G.H., Ng M.K. Animal models for the assessment of novel vascular conduits. *J Vasc Surg* 2010; 52(1): 176–195, <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2009.10.080>.

106. Rashid S.T., Salacinski H.J., Hamilton G., Seifalian A.M. The use of animal models in developing the discipline of cardiovascular tissue engineering: a review. *Biomaterials* 2004; 25(9): 1627–1637, [https://doi.org/10.1016/s0142-9612\(03\)00522-2](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(03)00522-2).

107. Peng H., Schlaich E.M., Row S., Andreadis S.T., Swartz D.D. A novel ovine ex vivo arteriovenous shunt model to test vascular implantability. *Cells Tissues Organs* 2012; 195(1–2): 108–121, <https://doi.org/10.1159/000331415>.

108. Bertram T.A., Tentoff E., Johnson P.C., Tawil B., Van Dyke M., Hellman K.B. Hurdles in tissue engineering/regenerative medicine product commercialization: a pilot survey of governmental funding agencies and the financial industry. *Tissue Eng Part A* 2012; 18(21–22): 2187–2194, <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2012.0186>.

109. Jaklenec A., Stamp A., Deweerd E., Sherwin A., Langer R. Progress in the tissue engineering and stem cell industry “are we there yet?” *Tissue Eng Part B Rev* 2012; 18(3): 155–166, <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2011.0553>.

110. Tillman B., Hardin-Young J., Shannon W., Russell A.J., Parenteau N.L. Meeting the need for regenerative therapies: translation-focused analysis of U.S. regenerative medicine opportunities in cardiovascular and peripheral vascular medicine using detailed incidence data. *Tissue Eng Part B Rev* 2013; 19(2): 99–115, <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2011.0678>.

111. Parenteau N.L. Driving the bumpy road to commercialization. *Tissue Eng Part A* 2014; 20(11–12): 1563–1564, <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2014.0012>.

112. Черноусова В.С., Квон Р.И., Киселева Е.В., Степанова А.О., Лактионов П.П. Исследование поверхностного слоя 3D-матриц для тканевой инженерии. Биомедицинская химия 2017; 63(1): 32–38. Chernonosova V.S., Kvon R.I., Kiseleva E.V., Stepanova A.O., Laktionov P.P. Investigation of the surface layer of 3D-matrices for tissue engineering. *Biomeditsinskaya khimiya* 2017; 63(1): 32–38.

113. Antonova L.V., Seifalian A.M., Kutikhin A.G., Sevostyanova V.V., Krivkina E.O., Mironov A.V., Burago A.Y., Velikanova E.A., Matveeva V.G., Glushkova T.V., Sergeeva E.A., Vasyukov G.Y., Kudryavtseva Y.A., Barbarash O.L., Barbarash L.S. Bioabsorbable bypass grafts biofunctionalised with RGD have enhanced biophysical properties and endothelialisation tested in vivo. *Front Pharmacol* 2016; 7: 136, <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00136>.