

# КОМПОЗИТНЫЙ ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫЙ СОСУДИСТЫЙ ПРОТЕЗ МАЛОГО ДИАМЕТРА НА ОСНОВЕ ПОЛИКАПРОЛАКТОНА И ПОЛИУРЕТАНА С РОСТОВЫМИ ФАКТОРАМИ И АТРОМБОГЕННЫМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПОКРЫТИЕМ: СТРУКТУРНЫЕ И ФИЗИКО-МЕХАНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

DOI: 10.17691/stm2024.16.5.02

УДК 616.1–77:615.3:004.942

Поступила 18.04.2024 г.



**Е.А. Сенокосова**, к.б.н., научный сотрудник лаборатории клеточных технологий;

**Е.С. Прокудина**, к.м.н., научный сотрудник лаборатории тканевой инженерии

и внутрисосудистой визуализации;

**Е.О. Кривкина**, младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий;

**Т.В. Глушкова**, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов;

**Е.А. Великанова**, к.б.н., научный сотрудник лаборатории клеточных технологий;

**М.Ю. Ханова**, младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий;

**Е.А. Торгунакова**, лаборант-исследователь лаборатории клеточных технологий;

**В.Г. Матвеева**, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий;

**Л.В. Антонова**, д.м.н., зав. лабораторией клеточных технологий

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний,  
бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, 650002

Существует растущая потребность в синтетических сосудистых протезах малого диаметра (<6 мм) для шунтирующих операций, поскольку большинство представленных в настоящее время изделий демонстрируют неприемлемую частоту тромбообразования в преклинических испытаниях. Собственная разработка композитного сосудистого протеза основана на нетканом полимерном материале с атромбогенной активностью, антианевризматическим усилением и функциональной активностью, направленной на стимулирование образования сосудистой неоткани в локации имплантации сосудистого протеза.

**Цель исследования** — изучить морфологию поверхности, физические и механические характеристики тканеинженерных сосудистых протезов малого диаметра на основе поликапролактона (PCL) и полиуретана (PU) с ростовыми факторами и атромбогенным лекарственным покрытием.

**Материалы и методы.** Композитные сосудистые протезы на основе PCL и PU с миксом ростовых факторов (GFmix) изготовлены методом электроспиннинга. Гидрогелевое покрытие с илопростом (Ilo) и гепарином (Hep) сформировано посредством комплексообразования через поливинилпирролидон. В роли групп сравнения выступили многослойные сосудистые протезы аналогичного компонентного состава и нетканые матрицы на основе 12% PCL и 12% PU. Структуру поверхности изучали методом сканирующей электронной микроскопии на микроскопе S-3400N (Hitachi, Япония). Физические свойства поверхности определяли методом краевого угла смачивания. Механические свойства изделий оценивали на универсальной испытательной машине серии Z (Zwick/Roell, Германия). Статистическую обработку проводили в программе GraphPad Prism 8.

**Результаты.** Новая технология изготовления композитного PU/PCL/GFmix/Ilo/Hep-протеза исключила расслоение стенки изделия. Структура внутренней поверхности состояла из переплетенных микро- (толщина — 1,34 [1,15; 2,28] мкм) и нановолокон (толщина — 790,0 [604,0; 853,5] нм), а также взаимопроникающих пор разного диаметра (5,4 [3,8; 8,4] мкм). Процесс формирования лекарственного покрытия не повлиял на волокна и не запалял поры, поверхность сохранила гидрофильные свойства

Для контактов: Сенокосова Евгения Андреевна, e-mail: sergeewa.ew@yandex.ru

( $\theta=68,61\pm 11,85^\circ$ ). Напряжение (3,45 [3,17; 4,03] МПа) и модуль Юнга (4,88 [3,95; 5,80] МПа) PU/PCL/GFmix<sup>Ilo/Hep</sup> были более приближены к внутренней грудной артерии человека в сравнении с многослойным аналогом. PU/PCL/GFmix<sup>Ilo/Hep</sup>-протезы отличались снижением излишней эластичности до 118,0 [111,0; 125,0]% в сравнении с многослойными PCL/PU/GFmix<sup>Ilo/Hep</sup>-протезами ( $p=0,043$ ).

**Заключение.** Композитный функционально активный сосудистый протез PU/PCL/GFmix<sup>Ilo/Hep</sup> обладает улучшенными характеристиками и, соответственно, комплаенсом, что в свою очередь увеличит шансы высокой проходимости в преclinical испытаниях.

**Ключевые слова:** тканеинженерный сосудистый протез; полиуретан; поликапролактон; электроспиннинг.

**Как цитировать:** Senokosova E.A., Prokudina E.S., Krivkina E.O., Glushkova T.V., Velikanova E.A., Khanova M.Yu., Torgunakova E.A., Matveeva V.G., Antonova L.V. Composite tissue-engineered small-diameter vascular grafts based on polycaprolactone and polyurethane with growth factors and atrombogenic drug coatings: surface ultrastructure, physical and mechanical properties. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2024; 16(5): 18, <https://doi.org/10.17691/stm2024.16.5.02>

## English

# Composite Tissue-Engineered Small-Diameter Vascular Grafts Based on Polycaprolactone and Polyurethane with Growth Factors and Atrombogenic Drug Coatings: Surface Ultrastructure, Physical and Mechanical Properties

**E.A. Senokosova**, PhD, Researcher, Laboratory of Cell Technologies;  
**E.S. Prokudina**, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Tissue Engineering and Intravascular Imaging;  
**E.O. Krivkina**, Junior Researcher, Laboratory of Cell Technologies;  
**T.V. Glushkova**, PhD, Senior Researcher, Laboratory of New Biomaterials;  
**E.A. Velikanova**, PhD, Researcher, Laboratory of Cell Technologies;  
**M.Yu. Khanova**, Junior Researcher, Laboratory of Cell Technologies;  
**E.A. Torgunakova**, Research Assistant, Laboratory of Cell Technologies;  
**V.G. Matveeva**, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Cell Technologies;  
**L.V. Antonova**, MD, DSc, Head of the Laboratory of Cell Technologies

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, 6 Academician L.S. Barbarash Blvd, Kemerovo, 650002, Russia

There is a growing need for synthetic small-diameter vascular grafts (<6 mm) for bypass surgery since the majority of currently developed products have demonstrated unacceptable high frequency of thrombosis in preclinical studies. The proprietary composite vascular graft based on a nonwoven polymer with anti-thrombogenic and anti-aneurysm effect and functional activity is aimed at stimulating the formation of vascular neotissue at the implantation site.

**The aim of the investigation** is to study the surface morphology, physical and mechanical properties of the polycaprolactone/polyurethane (PCL/PU) small-diameter tissue-engineered vascular graft with growth factors and an anti-thrombogenic surface coating.

**Materials and Methods.** PCL/PU vascular grafts with growth factor mix (GFmix) were manufactured using the electrospinning method. The hydrogel coating containing iloprost (Ilo) and heparin (Hep) was formed by complexation with polyvinylpyrrolidone. The controls were multilayer vascular grafts of similar composition and nonwoven matrices based on 12% PCL and 12% PU. The surface structure was analyzed with the S-3400N scanning electron microscope (Hitachi, Japan). The physical properties of the surface were determined by the wetting angle method. The mechanical properties were evaluated on a Z series universal testing machine (Zwick/Roell, Germany). Statistical processing of the data was performed using the GraphPad Prism 8 software.

**Results.** Our new manufacturing technique for the composite PU/PCL/GFmix<sup>Ilo/Hep</sup> graft has eliminated the problem of graft delamination. The inner surface of the graft consisted of intertwined microfibers (1.34 [1.15; 2.28]  $\mu\text{m}$  thick), nanofibers (790.0 [604.0; 853.5] nm thick), and interpenetrating pores of different diameters (5.4 [3.8; 8.4]  $\mu\text{m}$ ). The process of coating formation did not affect the fibers and did not seal the pores, the surface retained its hydrophilic properties ( $\theta=68.61\pm 11.85^\circ$ ). The tensile strength (3.45 [3.17; 4.03] MPa) and Young's modulus (4.88 [3.95; 5.80] MPa) of PU/PCL/GFmix<sup>Ilo/Hep</sup> grafts were almost similar to the human internal thoracic artery compared to the multilayer analogs. The PU/PCL/GFmix<sup>Ilo/Hep</sup> grafts were superior to the multilayer PCL/PU/GFmix<sup>Ilo/Hep</sup> grafts in terms of reduced excessive elasticity (to 118.0 [111.0; 125.0]%;  $p=0.043$ ).

**Conclusion.** The composite functionalized vascular PU/PCL/GFmix<sup>Ilo/Hep</sup> grafts have enhanced characteristics and compliance, which, in turn, increases the probability of their high patency in future preclinical studies.

**Key words:** tissue-engineered vascular prosthesis; polyurethane; polycaprolactone; electrospinning.



На каждом этапе изготовления тканеинженерного сосудистого протеза необходимо контролировать качество материала, так как проведение дополнительных модифицирующих процедур затрагивает изменение его изначальных характеристик. В настоящей статье представлены данные сравнения *in vitro* новой технологии изготовления однослойного композитного функционально активного сосудистого протеза с предыдущей разработкой многослойного протеза, основанного на таком же компонентном составе.

**Цель исследования** — оценить структуру поверхности, физические и механические характеристики композитного тканеинженерного сосудистого протеза малого диаметра на основе поликапролактона и полиуретана с ростовыми факторами и тромбогенным лекарственным покрытием и сравнить с многослойным аналогом.

## Материалы и методы

**Изготовление PCL- и PU-матриксков.** Методом электроспиннинга (Nanon-01A; МЕСС, Япония) из растворов 12% PCL (Sigma-Aldrich, США) и 12% PU (Tecoflex EG-80A; Lubrizol Advanced Materials, США) в хлороформе изготавливали матриксы, исходя из следующих параметров: игла — 22 G, напряжение — 20 кВ, скорость подачи раствора — 0,5 мл/ч; скорость вращения коллектора — 200 об./мин; время очистки иглы — 30 с.

**Изготовление многослойных сосудистых протезов PCL/GFmix/PU<sup>llo/Herp</sup> (d=4 мм).** На первом этапе протезы изготавливали послойно методом электроспиннинга из полимерного раствора в хлороформе (АО «Вектон», Россия). 1-й (внутренний) слой: 12% PCL+1% Plu (Sigma-Aldrich, США) с введением VEGF («СайСторЛаб», Россия). 2-й слой: 12% PCL+1% Plu (Sigma-Aldrich, США) с введением bFGF («СайСторЛаб», Россия) и SDF-1 $\alpha$  (Cloud-Clone Corp., США). Параметры: игла — 22 G, напряжение — 22 кВ, скорость вращения коллектора — 200 об./мин, скорость подачи раствора — 0,5 мл/ч, время очистки иглы — 30 с, расстояние от иглы до намоточного коллектора — 15 см. 3-й слой — 12% PU в хлороформе. Параметры повторяют вышеописанные за исключением напряжения, оно равнялось 20 кВ.

На втором этапе формировали лекарственное покрытие с llo и Herp посредством комплексообразования через поливинилпирролидон (PVP) [26].

**Изготовление композитных однослойных сосудистых протезов PCL/PU/GFmix<sup>llo/Herp</sup> (d=4 мм).** На первом этапе протезы изготавливали методом электроспиннинга из полимерного раствора в хлороформе — 8% PCL+5%PU+1% Plu с одномоментным введением комплекса ростовых факторов (GFmix: VEGF, bFGF и SDF-1 $\alpha$ ). Параметры электроспиннинга: напряжение — 22 кВ, скорость вращения коллектора — 200 об./мин, скорость подачи раствора — 0,5 мл/ч,

время очистки иглы — 30 с, расстояние от иглы до намоточного коллектора — 15 см.

Второй этап полностью соответствует вышеописанному.

**Ультроструктура поверхности.** Оценку структуры поверхности слоя проводили на сканирующем электронном микроскопе S-3400N (Hitachi, Япония) в условиях высокого вакуума при ускоряющем напряжении 10 кВ. Перед исследованием образцы протезов размером 0,5×0,5 см подвергали золото-палладиевому напылению (EM ACE200; Leica Mikrosysteme GmbH, Австрия) с получением покрытия толщиной 15 нм.

**Физические и механические свойства.** Для оценки гидрофильных/гидрофобных свойств определяли краевой угол смачивания на полимерных материалах методом сидячей капли с использованием прибора Drop Shape Analyzer DSA25 (KRÜSS GmbH, Германия) при комнатной температуре. Угол контакта был рассчитан из пяти изображений в программе ImageJ (NIH, США) для каждого типа полимерного материала.

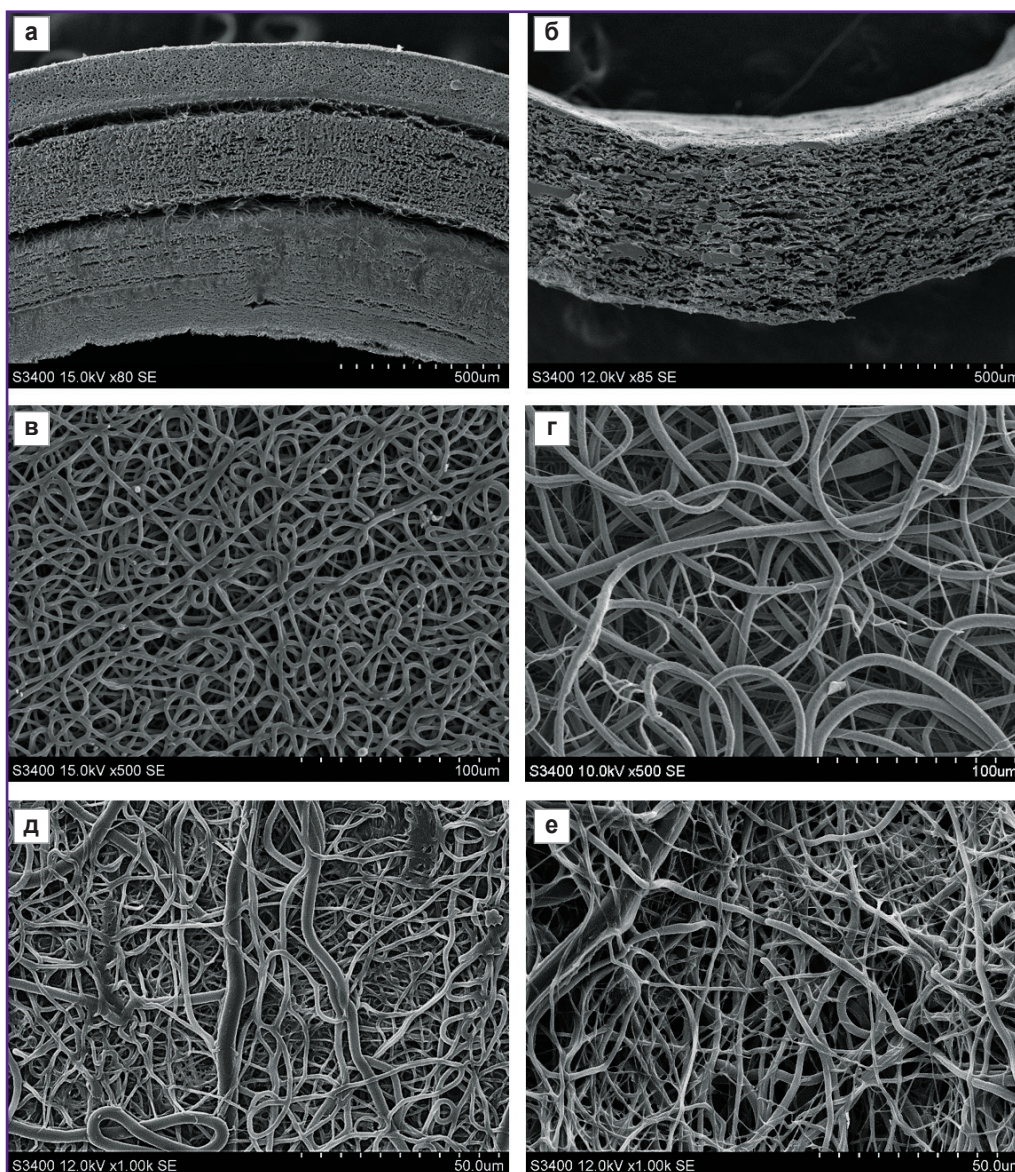
Испытания по установлению механических свойств материала проводили на универсальной испытательной машине серии Z (Zwick/Roell, Германия) с использованием датчика с номинальной силой 50 Н и пределом допустимой погрешности  $\pm 1\%$ , скорость перемещения траверсы при испытании — 50 мм/мин. Предел прочности материала оценивали как максимальное напряжение при растяжении (МПа) до начала разрушения. Поскольку исследуемые биологические образцы и протезы имели существенное различие по толщине и, как следствие, площади поперечного сечения, в качестве альтернативного критерия прочности использовали абсолютное значение максимальной силы, приложенной к образцу до начала разрушения (Fmax, Н). Упруго-деформативные свойства материала оценивали по относительному удлинению до начала разрушения образца (%) и модулю Юнга (МПа), который определяли в диапазонах физиологического давления (80–120 мм рт.ст.). Оценку механических свойств протезов проводили в сравнении с внутренней грудной артерией человека.

**Статистическая обработка данных.** Статистическую обработку результатов выполняли в программе GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, США). Характер распределения данных в выборках оценивали по критериям Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Количественные данные представляли в виде среднего  $\pm$   $\sigma$  или медианы и квартильного размаха (Me [25%; 75%]). Статистически значимые различия между независимыми группами оценивали с использованием критерия Краскела–Уоллиса с коррекцией результатов с учетом множественности сравнения методом FDR. Статистически значимыми различия принимали при  $p < 0,05$  во всех тестах.

## Результаты

**Структура поверхности материалов.** Исходный вариант изготовления многослойного сосудистого протеза с внешним PU-усилением методом электроспиннинга отличился отслоением как внешнего PU-слоя, так и сплошным радиальным расслоением PU/GFmix-основы в силу поэтапного формирования 1/3 изделия с инкорпорированием VEGF и 2/3 — с bFGF+SDF-1 $\alpha$  (рис. 1, а). Концепция объединения PU, PCL и трех дифференцировочных факторов в единый раствор позволила создать тканеинженерный протез без расслоения его стенки (рис. 1, б). PU/PCL/GFmix-матрикс обладал особенностями каждого монокомпонентного материала: внутренняя поверхность

состояла из переплетенных микро- (толщина — 1,34 [1,15; 2,28] мкм) и нановолокон (толщина — 790,0 [604,0; 853,5] нм) неупорядоченной витиеватой направленности с наличием пор разного диаметра (5,4 [3,8; 8,4] мкм), частично уплотненных сетями тесно переплетенных нановолокон. Добавление PU к PCL привело к статистически значимому снижению диаметра пор в 3,6 раза ( $p < 0,0001$ ) в сравнении с PCL-поверхностью (19,5 [16,2; 28,6] мкм). Пористость PCL/PU/GFmix-стенки составила не менее 50% (рис. 1, в-д; рис. 2). Сшивка PVP со сложноэфирными группами PCL в условиях атмосферы аргона при гамма-облучении и дальнейшая обработка миксом лекарств с высушиванием не повлияли на структуру волокон и не запаляли поры (рис. 1, е).

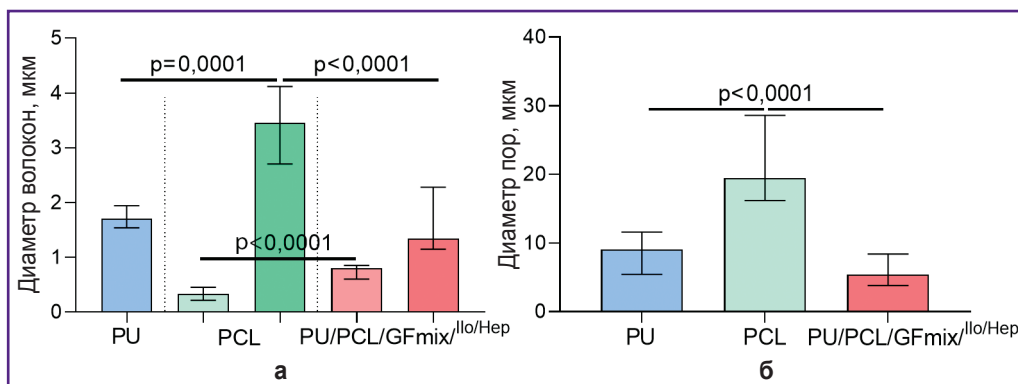


**Рис. 1.** Сканирующая электронная микроскопия внутренней поверхности матриц разного полимерного состава: поперечный срез матриц: а — PCL/GFmix/PU/Illo/Hep; б — PU/PCL/GFmix/Illo/Hep; структура поверхности матриц: в — PU; г — PCL; д — PU/PCL/GFmix; е — PU/PCL/GFmix/Illo/Hep

**Физические характеристики поверхности материалов.** Определение краевого угла смачиваемости выявило существенное повышение гидрофильности композитного материала PU/PCL/GFmix ( $\theta=31,01\pm 13,17^\circ$ ) в сравнении с монокомпонентными аналогами ( $p<0,0001$ ). Формирование лекарственного покрытия способствовало статистически значимому снижению гидрофильности в 2,2 раза ( $p<0,0001$ ); средний угол соприкосновения с водой составил  $68,61\pm 11,85^\circ$  (рис. 3), однако данную модифициро-

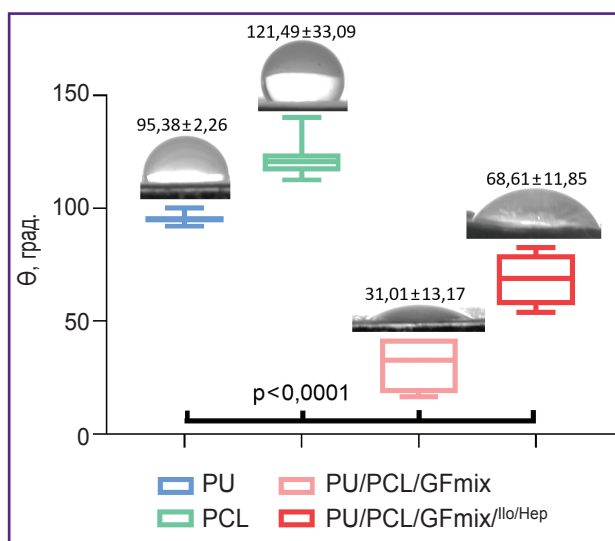
ванную поверхность можно считать достаточно гидрофильной.

**Механические характеристики композитных сосудистых протезов.** Установлено, что создание лекарственного покрытия на PU/PCL/GFmix-протезах значимо не повлияло на механические характеристики изделия. Удалось приблизить показатели напряжения и жесткости протезов PU/PCL/GFmix<sup>/llo/Hep</sup> к внутренней грудной артерии человека в сравнении с PCL/GFmix/PU<sup>/llo/Hep</sup>-протезами, в которых



**Рис. 2. Морфологические характеристики внутренней поверхности матриц:** а — диаметр волокон; б — диаметр пор

**Рис. 3. Краевой угол смачивания на поверхности полимерных материалов**



**Механические характеристики композитных сосудистых протезов, Ме [25%; 75%]**

Показатель	Напряжение, МПа	Относительное удлинение, %	Модуль Юнга, МПа
Внутренняя грудная артерия человека	2,48 [1,36; 3,25]	29,72 [23,51; 39,62]	2,42 [1,87; 3,19]
PCL/GFmix/PU <sup>/llo/Hep</sup>	3,78 [3,04; 5,99]*	143,60 [120,30; 166,90]*	4,68 [3,93; 5,23]*
PU/PCL/GFmix	3,65 [2,43; 4,75]*	120,0 [104,40; 134,0]**	3,32 [3,07; 3,95]*
PU/PCL/GFmix <sup>/llo/Hep</sup>	3,45 [3,17; 4,03]*	118,0 [111,10; 125,0]**	4,88 [3,95; 5,80]*

\*  $p<0,05$  в отличие от показателей внутренней грудной артерии человека; +  $p<0,05$  в отличие от показателей PCL/GFmix<sup>/llo/Hep</sup>/PU.

полиуретан выступил в роли внешнего усиливающего слоя. Стоит также отметить, что композитные PU/PCL/GFmix/Ilo/Hep-протезы отличались статистически значимым снижением излишней эластичности до 118,0 [111,0; 125,0]% в сравнении с показателем PCL/GFmix/PU/Ilo/Hep-протезов ( $p=0,043$ ) (см. таблицу).

## Обсуждение

При создании тканеинженерного сосудистого протеза малого диаметра нужно учитывать множество факторов для достижения его эффективного функционирования в сосудистом русле пациента. Необходимо, чтобы протез обладал приближенными биомеханическими характеристиками к нативной артерии для соответствующего комплаенса в гемодинамических условиях и предупреждения гиперплазии неоинтимы. Данного эффекта можно добиться регулированием параметров электроспиннинга или других методов получения нетканых материалов. Современный тренд разработок сосудистых протезов — придание им функциональной активности, направленной на решение основных проблем, комплексно связанных с эффективной проходимостью в долгосрочном периоде и с минимизацией необходимости замены протеза. При условии низкого кровотока и более высокого сопротивления [27] в малокалиберных сосудах существует высокий риск раннего тромбообразования протеза в данной проекции имплантации, поэтому исследователи модифицируют их разными методами: уменьшение пор на внутренней поверхности и создание антитромботических слоев, которые могут вызывать спонтанную эндотелизацию или местно высвобождать лекарственные вещества, блокирующие прикрепление тромбоцитов и формирование тромба. Одновременно с проблемой проходимости необходимо решать задачу гармонизации ремоделирования искусственного матрикса. Это можно обеспечить привлечением на поверхность и в толщу стенки изделия ряда клеток: эндотелиальных и фибробластов соответственно. Имплантация полимерных тканеинженерных протезов в сосудистое русло мелким и крупным лабораторным животным позволяет оценить новообразованную ткань, как правило, состоящую из подобия структур нативной сосудистой ткани: неоинтимы, неомедии, неоадвентиции и фрагментов полимерного каркаса [28]. Такая неоткань подвержена аневризмообразованию, что мы наблюдали в собственных экспериментах на модели овцы [29]. Усиление каркаса сосудистого протеза, устойчивого к биорезорбции, также является актуальной задачей при создании данного класса медицинских изделий.

Собственная разработка функционально активного нетканого сосудистого протеза малого диаметра на основе поликапролактона и полиуретана с инкорпорированием микса ростовых

факторов (VEGF, bFGF, SDF-1 $\alpha$ ) позволила получить протез с высокопористой структурой без расслоения его стенки. Формирование гидрофильного гидрогелевого покрытия ( $\theta=68,61\pm 11,85^\circ$ ) методом радиационной полимеризации PVP с дальнейшим комплексообразованием с Ilo и Hep не повлияло на механические свойства конечного изделия. Композитные PU/PCL/GFmix/Ilo/Hep-протезы по механическим характеристикам были более приближены к нативной артерии, чем многослойные PCL/GFmix/PU/Ilo/Hep-протезы и другие наши ранние разработки [30] за счет технологии изготовления: заменили полимерную составляющую, а именно — полигидроксibuтират/валерат на полиуретан; вместо послойного инкорпорирования ростовых факторов использовали микс в едином полимерном растворе с добавлением стабилизатора эмульсии — Pluronic. Такая технология позволила получить новый перспективный сосудистый протез малого диаметра.

## Заключение

Композитный функционально активный сосудистый протез PU/PCL/GFmix/Ilo/Hep обладает улучшенными характеристиками и, соответственно, комплаенсом, что в свою очередь может увеличить шансы высокой проходимости при имплантации крупным лабораторным животным в преclinical испытаниях.

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках Соглашения о предоставлении из федерального бюджета грантов в форме субсидий в соответствии с пунктом 4 статьи 78.1 Бюджетного кодекса Российской Федерации №075-15-2022-1202 от 30 сентября 2022 г., заключенного в целях реализации Распоряжения Правительства Российской Федерации от 11 мая 2022 г. №1144-р.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## Литература/References

1. Tinica G., Chistol R.O., Enache M., Leon Constantin M.M., Ciocoiu M., Furnica C. Long-term graft patency after coronary artery bypass grafting: effects of morphological and pathophysiological factors. *Anatol J Cardiol* 2018; 20(5): 275–282, <https://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2018.51447>.
2. Virani S.S., Alonso A., Benjamin E.J., Bittencourt M.S., Callaway C.W., Carson A.P., Chamberlain A.M., Chang A.R., Cheng S., Delling F.N., Djousse L., Elkind M.S.V., Ferguson J.F., Fornage M., Khan S.S., Kissela B.M., Knutson K.L., Kwan T.W., Lackland D.T., Lewis T.T., Lichtman J.H., Longenecker C.T., Loop M.S., Lutsey P.L., Martin S.S., Matsushita K., Moran A.E., Mussolino M.E., Perak A.M., Rosamond W.D., Roth G.A., Sampson U.K.A.,

- Satou G.M., Schroeder E.B., Shah S.H., Shay C.M., Spartano N.L., Stokes A., Tirschwell D.L., VanWagner L.B., Tsao C.W.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics — 2020 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2020; 141(9): e139–e596, <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000757>.
3. Pashneh-Tala S., MacNeil S., Claeysens F. The tissue-engineered vascular graft—past, present, and future. *Tissue Eng Part B Rev* 2016; 22(1): 68–100, <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2015.0100>.
  4. Lejay A., Bratu B., Kuntz S., Neumann N., Heim F., Chakfé N. Calcification of synthetic vascular grafts: a systematic review. *EJVES Vasc Forum* 2023; 60: 1–7, <https://doi.org/10.1016/j.ejvsf.2023.05.013>.
  5. Yu L., Newton E.R., Gillis D.C., Sun K., Cooley B.C., Keith A.N., Sheiko S.S., Tsihlis N.D., Kibbe M.R. Coating small-diameter ePTFE vascular grafts with tunable poly(diol-co-citrate-co-ascorbate) elastomers to reduce neointimal hyperplasia. *Biomater Sci* 2021; 9(15): 5160–5174, <https://doi.org/10.1039/d1bm00101a>.
  6. Zhang B., Xu Y., Ma S., Wang L., Liu C., Xu W., Shi J., Qiao W., Yang H. Small-diameter polyurethane vascular graft with high strength and excellent compliance. *J Mech Behav Biomed Mater* 2021; 121: 104614, <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2021.104614>.
  7. Moreno M.J., Ajji A., Mohebbi-Kalhari D., Rukhlova M., Hadjizadeh A., Bureau M.N. Development of a compliant and cytocompatible micro-fibrous polyethylene terephthalate vascular scaffold. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2011; 97(2): 201–214, <https://doi.org/10.1002/jbm.b.31774>.
  8. Кривкина Е.О., Антонова Л.В. Результаты долгосрочной проходимости биодеградируемых сосудистых протезов малого диаметра с атромбогенным лекарственным покрытием на модели овцы. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний* 2021; 10(2): 36–39, <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2021-10-2S-36-39>.
  9. Krivkina E.O., Antonova L.V. Results of long-term patency of small-diameter biodegradable vascular prostheses with atrombogenic drug coating of sheep model. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases* 2021; 10(2): 36–39, <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2021-10-2S-36-39>.
  10. Lee K.S., Kayumov M., Emechebe G.A., Kim D.W., Cho H.J., Jeong Y.J., Lee D.W., Park J.K., Park C.H., Kim C.S., Obiweluozor F.O., Jeong I.S. A comparative study of an anti-thrombotic small-diameter vascular graft with commercially available e-PTFE graft in a porcine carotid model. *Tissue Eng Regen Med* 2022; 19(3): 537–551, <https://doi.org/10.1007/s13770-021-00422-4>.
  11. Lin C.H., Hsia K., Ma H., Lee H., Lu J.H. In vivo performance of decellularized vascular grafts: a review article. *Int J Mol Sci* 2018; 19(7): 2101, <https://doi.org/10.3390/ijms19072101>.
  12. van de Laar B.C., van Heusden H.C., Pasker-de Jong P.C., van Weel V. Omniflow II biosynthetic grafts versus expanded polytetrafluoroethylene grafts for infrainguinal bypass surgery. A single-center retrospective analysis. *Vascular* 2022; 30(4): 749–758, <https://doi.org/10.1177/17085381211029815>.
  13. Antonova L.V., Sevostyanova V.V., Mironov A.V., Krivkina E.O., Velikanova E.A., Matveeva V.G., Glushkova T.V., Elgudin Ya.L., Barbarash L.S. In situ vascular tissue remodeling using biodegradable tubular scaffolds with incorporated growth factors and chemoattractant molecules. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases* 2018; 7(2): 25–36, <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-2-25-36>.
  14. Tan W., Boodagh P., Selvakumar P.P., Keyser S. Strategies to counteract adverse remodeling of vascular graft: a 3D view of current graft innovations. *Front Bioeng Biotechnol* 2023; 10: 1097334, <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.1097334>.
  15. Xie X., Wu Q., Liu Y., Chen C., Chen Z., Xie C., Song M., Jiang Z., Qi X., Liu S., Tang Z., Wu Z. Vascular endothelial growth factor attenuates neointimal hyperplasia of decellularized small-diameter vascular grafts by modulating the local inflammatory response. *Front Bioeng Biotechnol* 2022; 10: 1066266, <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.1066266>.
  16. Zhang Q., Bosch-Ru   E., Pérez R.A., Truskey G.A. Biofabrication of tissue engineering vascular systems. *APL Bioeng* 2021; 5(2): 021507, <https://doi.org/10.1063/5.0039628>.
  17. Antonova L.V., Sevostianova V.V., Silnikov V.N., Krivkina E.O., Velikanova E.A., Mironov A.V., Shabaev A.R., Senokosova E.A., Khanova M.Y., Glushkova T.V., Akentieva T.N., Sinitskaya A.V., Markova V.E., Shishkova D.K., Lobov A.A., Repkin E.A., Stepanov A.D., Kutikhin A.G., Barbarash L.S. Comparison of the patency and regenerative potential of biodegradable vascular prostheses of different polymer compositions in an ovine model. *Int J Mol Sci* 2023; 24(10): 8540, <https://doi.org/10.3390/ijms24108540>.
  18. Antonova L.V., Silnikov V.N., Sevostyanova V.V., Yuzhalin A.E., Koroleva L.S., Velikanova E.A., Mironov A.V., Godovikova T.S., Kutikhin A.G., Glushkova T.V., Serpokylova I.Y., Senokosova E.A., Matveeva V.G., Khanova M.Y., Akentyeva T.N., Krivkina E.O., Kudryavtseva Y.A., Barbarash L.S. Biocompatibility of small-diameter vascular grafts in different modes of RGD modification. *Polymers (Basel)* 2019; 11(1): 174, <https://doi.org/10.3390/polym11010174>.
  19. Ding K., Yu X., Wang D., Wang X., Li Q. Small diameter expanded polytetrafluoroethylene vascular graft with differentiated inner and outer biomacromolecules for collaborative endothelialization, anti-thrombogenicity and anti-inflammation. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2023; 229: 113449, <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2023.113449>.
  20. Matsushita H., Hayashi H., Nurminsky K., Dunn T., He Y., Pitaktong I., Koda Y., Xu S., Nguyen V., Inoue T., Rodgers D., Nelson K., Johnson J., Hibino N. Novel reinforcement of corrugated nanofiber tissue-engineered vascular graft to prevent aneurysm formation for arteriovenous shunts in an ovine model. *JVS Vasc Sci* 2022; 3: 182–191, <https://doi.org/10.1016/j.jvssci.2022.01.002>.
  21. Siddiqui N., Asawa S., Birru B., Baadhe R., Rao S. PCL-based composite scaffold matrices for tissue engineering applications. *Mol Biotechnol* 2018; 60(7): 506–532, <https://doi.org/10.1007/s12033-018-0084-5>.
  22. Kucinska-Lipka J., Gubanska I., Janik H., Sienkiewicz M. Fabrication of polyurethane and polyurethane based composite fibres by the electrospinning technique for



soft tissue engineering of cardiovascular system. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2015; 46: 166–176, <https://doi.org/10.1016/j.msec.2014.10.027>.

**22.** Tatai L., Moore T.G., Adhikari R., Malherbe F., Jayasekara R., Griffiths I., Gunatillake P.A. Thermoplastic biodegradable polyurethanes: the effect of chain extender structure on properties and in-vitro degradation. *Biomaterials* 2007; 28(36): 5407–5417, <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2007.08.035>.

**23.** Hergenrother R.W., Wabers H.D., Cooper S.L. Effect of hand segment chemistry and strain on the stability of polyurethanes: in vivo biostability. *Biomaterials* 1993; 14(6): 449–458, [https://doi.org/10.1016/0142-9612\(93\)90148-u](https://doi.org/10.1016/0142-9612(93)90148-u).

**24.** Antonova L.V., Sevostyanova V.V., Mironov A.V., Krivkina E.O., Velikanova E.A., Matveeva V.G., Glushkova T.V., Elgudin Ya.L., Barbarash L.S. In situ vascular tissue remodeling using biodegradable tubular scaffolds with incorporated growth factors and chemoattractant molecules. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases* 2018; 7(2): 25–36, <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-2-25-36>.

**25.** Matsuzaki Y., Miyamoto S., Miyachi H., Iwaki R., Shoji T., Blum K., Chang Y.C., Kelly J., Reinhardt J.W., Nakayama H., Breuer C.K., Shinoka T. Improvement of a novel small-diameter tissue-engineered arterial graft with heparin conjugation. *Ann Thorac Surg* 2021; 111(4): 1234–1241, <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.06.112>.

**26.** Антонова Л.В., Севостьянова В.В., Резцова М.А., Кривкина Е.О., Кудрявцева Ю.А., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. *Технология изготовления функционально активных биодеградируемых сосудистых протезов малого диаметра с лекарственным покрытием*. Патент RU 2702239C1. 2019.

Antonova L.V., Sevostyanova V.V., Rezvova M.A., Krivkina E.O., Kudryavtseva Ya.A., Barbarash O.L., Barbarash L.S. *Technology of producing functionally active biodegradable small-diameter vascular prostheses with drug coating*. Patent RU 2702239C1. 2019.

**27.** Rickel A.P., Deng X., Engebretson D., Hong Z. Electrospun nanofiber scaffold for vascular tissue engineering. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2021; 129: 112373, <https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112373>.

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

**29.** Antonova L.V., Krivkina E.O., Sevostianova V.V., Mironov A.V., Rezvova M.A., Shabaev A.R., Tkachenko V.O., Krutitskiy S.S., Khanova M.Y., Sergeeva T.Y., Matveeva V.G., Glushkova T.V., Kutikhin A.G., Mukhamadiyarov R.A., Deeva N.S., Akentieva T.N., Sinitskiy M.Y., Velikanova E.A., Barbarash L.S. Tissue-engineered carotid artery interposition grafts demonstrate high primary patency and promote vascular tissue regeneration in the ovine model. *Polymers (Basel)* 2021; 13(16): 2637, <https://doi.org/10.3390/polym13162637>.

**30.** Антонова Л.В., Кривкина Е.О., Сильников В.Н., Груздева О.В., Резцова М.А., Акентьева Т.Н., Глушкова Т.В., Ткаченко В.О., Сахарова В.М., Барбараш Л.С. Оценка биосовместимости и антимикробных свойств биодеградируемых сосудистых протезов различного полимерного состава с атромбогенным и противомикробным лекарственным покрытием. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2021; 23(2): 122–136, <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2021-2-122-136>.

Antonova L.V., Krivkina E.O., Silnikov V.N., Gruzdeva O.V., Rezvova M.A., Akentieva T.N., Glushkova T.V., Tkachenko V.O., Sakharova V.M., Barbarash L.S. Evaluation of the biocompatibility and antimicrobial properties of biodegradable vascular grafts of various polymer composition with atrombogenic and antimicrobial drug coating. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov* 2021; 23(2): 122–136, <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2021-2-122-136>.