

УДК 616.13-089:616-77-092.9

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-100-109>

ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ СОЗДАНИЯ IN VITRO КЛЕТОЧНОЗАСЕЛЕННЫХ СОСУДИСТЫХ ПРОТЕЗОВ

ХАНОВА М.Ю. *, АНТОНОВА Л.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,
г. Кемерово, Россия

Резюме

Традиционная сосудистая хирургия основывается на реконструкции окклюзированных сосудов с использованием аутологических трансплантатов. Отсутствие донорских сосудов у определенной когорты пациентов делает разработку тканеинженерных сосудистых протезов малого диаметра весьма перспективным направлением. Решением может стать разработка сосудистых протезов из биodeградируемых полимеров с заданной скоростью деградации и, как следствие, возможностью запрограммированного адаптивного роста протеза. Такой полимерный каркас выполняет функцию направляющей матрицы для организации новообразованных тканей пациента с постепенным полным ремоделированием протеза. Его замещение новообразованной сосудистой тканью позволит рассчитывать на то, что оперативное вмешательство будет выполнено единой с последующим полным восстановлением структуры собственного органа. Вместе с тем эффективная эндотелиализация является важным аспектом проходимости сосудистых протезов диаметром менее 5 мм в условиях низкой скорости кровотока в протезируемом сосуде. В данном обзоре описаны два подхода к стимулированию эндотелизации: первый основан на биофункционализации поверхности различными молекулами клеточной адгезии и использовании внутренней среды организма в качестве биореактора. Такой подход может эффективно ускорить селективное привлечение эндотелиальных клеток. В основу второго подхода легла идея создания сосудистого протеза с готовой к

моменту имплантации эндотелиальной выстилкой, сформированной in vitro. Разработка клеточнозаселенных сосудистых протезов базируется на трех основных этапах: выборе полимера для изготовления 3D матрикса, получении культуры эндотелиальных клеток, модулировании механических стимулов. Помимо заселения внутренней поверхности протезов клетками необходимо адаптировать их к потоку, что сможет предотвратить частичное смывание эндотелиальных клеток после имплантации. Как правило, для оптимизации адгезии проводят модификацию поверхности белками внеклеточного матрикса. Эффективная адгезия также достигается посредством адаптации клеток к внешнему локальному стрессу посредством имитации условий естественного кровотока. Поэтому при моделировании биомеханических стимулов часто используется показатели нижней границы физиологической нормы напряжения сдвига. Устойчивые механические стимулы адаптируют эндотелиальные клетки к потоку, а в случае использования прогениторных клеток – способствуют дифференцировке к зрелому фенотипу.

Ключевые слова: тканевая сосудистая инженерия; эндотелизация; эндотелиальные клетки; механические стимулы; напряжение сдвига.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных ис-

Для цитирования:

Ханова М.Ю., Антонова Л.В. Основные аспекты создания in vitro клеточнозаселенных сосудистых протезов. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(4): 100-109. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-100-109>

*Корреспонденцию адресовать:

Ханова Марьям Юрисовна, 650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновый, д. 6, E-mail: khanovam@gmail.com

© Ханова М.Ю., Антонова Л.В.

следований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0001 «Молекулярные, клеточные и биомеханические механизмы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний в разработке новых методов лече-

ния заболеваний сердечно-сосудистой системы на основе персонифицированной фармакотерапии, внедрения малоинвазивных медицинских изделий, биоматериалов и тканеинженерных имплантатов».

REVIEW ARTICLES

DEVELOPMENT OF PRE-SEEDED TISSUE-ENGINEERED VASCULAR GRAFTS IN VITRO

MARIAM YU. KHANOVA *, LARISA V. ANTONOVA

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Abstract

Current vascular surgery employs reconstruction of occluded blood vessels using autologous grafts. As a considerable proportion of patients lack healthy autologous vessels to be used as the grafts, the development of tissue-engineered, small-diameter vascular grafts has significant clinical relevance. Biodegradable vascular grafts, which have a defined degradation rate upon the implantation, provide an opportunity for the controlled vascular regeneration. Such polymer framework acts as a guiding matrix for organising the patient's newly formed tissues to ensure consistent and complete vessel remodeling. The crucial aspect of tissue-engineered vascular graft regeneration is endothelialisation, as non-endothelialised blood vessels suffer from the thrombosis if having < 5 mm diameter because of low blood flow. This review describes two approaches to stimulate endothelialization. The first is the biofunctionalization of the luminal surface with the bioactive peptides with the following *in situ* implantation. Using the body as a bioreactor, this approach relies on the selective recruitment of endothelial cells. The second approach includes *in vitro* pre-seeding of a luminal surface with an endothelial cell monolayer. The development of such pre-seeded vascular grafts requires the choice of an appropriate polymer for the manufacture of a 3D matrix, isolation of endothelial cell culture, and tuning of mechanical stimuli to con-

trol the cell specification during the pre-seeding. In addition to the pre-seeding of endothelial cells on the luminal surface, it is necessary to adapt them to the flow to prevent shedding or incorrect orientation. Cell adhesion can be enhanced by the attachment of extracellular matrix proteins to the luminal surface or by mimicking natural blood flow conditions. Sustained mechanical stimuli facilitate the adaptation of endothelial cells to the flow and contribute to the maturation of endothelial progenitor cells.

Keywords: vascular tissue engineering, endothelialization; mechanotransduction; endothelial cells; shear stress.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

This research was funded by the Complex Program of Basic Research under the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences within the Basic Research Topic of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases № 0419-2022-0001 «Discovering molecular, cellular and biomechanical mechanisms of cardiovascular diseases to develop novel approaches for their treatment, including personalized pharmacotherapy, minimally invasive surgery, composite biomaterials, and tissue-engineered cardiovascular implants».

◀ English

For citation:

Mariam Yu. Khanova, Larisa V. Antonova. Development of pre-seeded tissue-engineered vascular grafts *in vitro*. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2022;7(4): 100-109. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-100-109>

*Corresponding author:

Ms. Mariam Yu. Khanova, 6 Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation, E-mail: khanovam@gmail.com
©Mariam Yu. Khanova and Larisa V. Antonova

Введение

Клинически одобренным трансплантатом для протезирования сосудов малого диаметра является использование аутологичного сосуда (внутренней грудной артерии, большой подкожной вены, лучевой артерии и желудочно-сальниковой артерии), однако 30 % пациентов не обладают подходящими для замены сосудами [1, 2].

Использование синтетических протезов, изготовленных из стабильных полимеров, таких как полиэтилентерефталат (PET, Dacron) и политетрафторэтилен (ePTFE, Teflon), при реконструкции сосудов малого диаметра не увенчалось успехом. Их использование характеризовалось развитием гиперплазии неоинтимы и тромбозом зоны реконструкции, что требовало репротезирования [3]. Эндотелизация сосудистых протезов малого диаметра является решающим фактором как для краткосрочной, так и для долгосрочной проходимости сосудистых протезов [4]. Функционально активный эндотелий синтезирует большое количество биологически активных молекул, которые обеспечивают физиологический контроль вазорегуляции и модуляции проницаемости сосудов, участвует в регуляции гемостаза и воспаления [5].

Основной идеей тканевой сосудистой инженерии является развитие живой функциональной структуры в месте имплантации, которая может синхронизироваться в своём адаптивном росте [6,7]. При создании функционального сосудистого протеза необходимо иметь представление о строении нативной сосудистой стенки. Стенка сосуда состоит из трех основных слоев клеток с несколькими слоями внеклеточного матрикса (ВКМ): интима, медиа, адвентиция. Интима состоит из монослоя эндотелиальных клеток (ЭК), лежащих на базальной мембране. Средний слой состоит преимущественно из гладкомышечных клеток, коллагеновых и эластиновых волокон, которые поддерживают механическую прочность, эластичность и вазоактивный ответ. Самый внешний слой, адвентиция, состоит из фибробластов, которые отвечают за предотвращение расширения кровеносных сосудов [8].

Современная сосудистая тканевая инженерия основывается на использовании трех компонентов: высокопористой матрицы из биологически совместимого материала, клеток (предварительно засеянных или рекрутированных из кровотока) и биофункциональных молекул.

Создание матрицы

Матрица для клеточнозаселенных протезов представляет собой носитель, задачей которого является создание микроокружения для клеток и снабжение их питательными веществами. Регулирующее действие на функции клеток оказывается посредством трансдукции механических свойств внеклеточного матрикса (ВКМ), таких как жесткость, топологические свойства. Для создания матриц часто используют синтетические и биологические полимеры, к которым предъявляется ряд требований: физико-механические свойства, соответствующие нативным сосудам; биосовместимость материала и продуктов его деградации; возможность регулирования скорости биodeградации, соответствующей скорости образования новой ткани. Среди важных физических свойств, которые модулируют поведение клеток на матриксе, можно отметить добавление пор, бороздок и ямок на поверхности матриксов [9].

Электроспиннинг – это высокотехнологичный метод, позволяющий работать как с полимерами, сополимерами, так и с белками внеклеточного матрикса. Он позволяет создавать трехмерные 3D-каркасы из полимерных волокон с контролируемыми параметрами (диаметр волокон и пористость материала). Матрицы имитируют структуру ВКМ, обеспечивая миметическую среду, способствующую эффективной адгезии к поверхности, миграции клеток вовнутрь каркаса [10].

Также часто используемым методом является децеллюляризация нативных кровеносных сосудов для получения ВКМ. В основе этого метода лежит удаление клеток и генетического материала из ткани с сохранением биологических свойств и специфической нативной структуры кровеносных сосудов. Таким образом, децеллюляризованные трансплантаты способны стимулировать рекрутирование, пролиферацию и дифференцировку клеток. Однако процесс децеллюляризации также может повредить внеклеточный матрикс, что отрицательно влияет на целостность и механические свойства сосудистого протеза [11].

Также инновационным методом является 3D-биопечать (биопринтинг), который основан на печати биогелей с равномерным распределением клеток с высокой плотностью [2].

Полимеры

Цель создания биodeградируемых каркасов – способствовать прорастанию нативной ткани

в месте имплантации, в то время как материал каркаса разрушается в течение длительного периода времени, необходимого для адекватного восстановления и роста сосудов.

Среди биodeградируемых полимеров по происхождению выделяют синтетические и природные. К синтетическим полимерам относят полигликолевую кислоту (PGA), полимолочную кислоту (PLA), поли-ε-капролактон (PCL), полиглицерин себакат (PGS) и др. [12]. Среди природных полимеров могут быть выделены полисахариды (хитозан, целлюлоза, альгинат, гиалуроновая кислота и др.) и белки (фибрин, коллаген, эластин, желатин, кератин, шелк, актин и миозин) [13].

Полигликолевая кислота (PGA) представляет собой биоразлагаемый полиэфир, который обладает высоким уровнем гибкости и отсутствием воспалительной реакции *in vivo* [14]. Однако PGA следует использовать в сочетании с другими полимерами из-за короткого времени разложения (6-8 недель), которое слишком быстро для клинических применений [2].

С другой стороны, PLCL представляет собой сополимер молочной кислоты и капролактона, обладающий хорошей биосовместимостью и медленной деградацией [15,16]. Авторы использовали комбинацию PGA с PLCL для увеличения времени деградации сосудистого протеза [16].

Полимолочная кислота (PLA) представляет собой полимер со структурой и механическими свойствами, очень похожими на PGA, но с более длительным временем разложения [17]. Однако PLA обладает гидрофобной структурой, которая препятствует адгезии и пролиферации клеток [2]. PLLA представляет собой изомерную форму PLA и является наиболее изученным полимером для применения в тканевой инженерии сердечно-сосудистой системы [17], результаты исследования показали улучшение жизнеспособности клеток [18].

Поликапролактон (PCL) является наиболее часто используемым полимером в тканевой сосудистой инженерии благодаря механическим свойствам, превышающим свойства естественных сосудов, такими как максимальное напряжение или прочность на растяжение. Кроме того, PCL обладает хорошей биосовместимостью, медленной биodeградацией и высокой стабильностью при обработке и хранении [19,20]. Однако его применение ограничивается гидрофобными характеристиками, которые

могут препятствовать адгезии и пролиферации клеток, агрегацию тромбоцитов и гиперплазию интимы каркасов, что приводит к отторжению сосудистых протезов [21].

В области инженерии сосудистой ткани активно изучается фиброин шелка тутового шелкопряда *Bombyx mori*, являющегося перспективным биополимером для создания матриц методом полива или электроспиннинга. Фиброин шелка обладает хорошей биосовместимостью, медленной биоразлагаемостью и отличными механическими свойствами, что делает его потенциально пригодным материалом. Фиброин шелка применяется в сочетании с другими полимерами, такими как PLA и PCL [22]. Также для изготовления тканеинженерных сосудистых протезов исследуется индийский эндемичный не тутовый шелк *Antheraea assama*, который наследует от природы превосходные механические и биологические свойства (например, мотивы RGD) по сравнению с шелком *Bombyx mori* [23].

Самым перспективным подходом является создание композитного материала посредством сочетания синтетических и природных полимеров, при котором достигаются желаемые свойства и характеристики, а нежелательные нивелируются [24].

Биофункционализация поверхности сосудистых протезов

Широкое распространение получил подход, основанный на модифицировании поверхности сосудистых протезов с помощью различных биоактивных молекул, которые передают адгезивные сигналы. Как правило, это адгезивные пептиды, факторы роста, хемокины, стимулирующие процессы адгезии, миграции и дифференцировки клеток. Данные биомолекулы могут быть химически или физически конъюгированы с каркасом с целью стимулирования миграции клеток к зоне локализации каркаса.

Одним из наиболее популярных методов повышения адгезии эндотелиальных клеток является иммобилизация пептидных лигандов на внутренней поверхности сосудистых протезов. Используют пептидные последовательности, такие как RGD, GRGDSP и DGEA, поскольку они напрямую взаимодействуют с рецепторами эндотелиальных клеток и усиливают их прикрепление [25]. Например, аминокислотная последовательность RGD, (Arg-Gly-Asp) избирательно распознается клеточными трансмембранными рецепторами [26]. В работе Ardila и

др., 2019, продемонстрировали, что каркас, изготовленный из смеси синтетических и природных полимеров, включая поликапролактон, желатин и фибриноген, с последующим термоформованием и покрытием смесью коллагена IV и фибронектина, улучшает рост эндотелиальных клеток, полученных из пуповинной крови человека (hCB-EC). Этот уникальный гибридный биоматериал содержит пептид RGD из желатина, фибриногена и фибронектина; пептид GRGDSP из фибронектина; пептид DGEA из желатина; и FYFDLR из коллагена IV. Все это важные пептиды, распознаваемые интегринами в мембране эндотелиальных клеток [27].

Также исследовалась хемоаттрактантная молекула стромального производного фактор-1 α (SDF-1 α), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и белки, обеспечивающие адгезию, – коллаген, фибронектин, фибрин, желатин [27,28,36].

Инкорпорированные факторы роста пролонгированно высвобождаются по мере деградации каркаса. Хемокин SDF-1 α связывается с рекрутируемыми стволовыми клетками через рецептор CXCR4. Кинетика высвобождения хемокина SDF-1 α зависит от свойств полимера и его скорости деградации, в то же время миграция стромальных клеток костного мозга (BMSC) напрямую зависит от уровня высвобождения SDF-1 α [29].

Широко признано, что эндотелизация имеет решающее значение для изделий, контактирующих с кровью. Эндотелий является границей раздела кровь-ткань. Наличие эндотелиальной выстилки в сосудистом протезе определяет его тромбогенные свойства, поскольку каскад свертывания крови запускается моментально с момента взаимодействия крови с инородным материалом. Таким образом, ранняя эндотелизация обуславливает ограничение тромбоза и предотвращение окклюзии просвета сосуда. Среди механизмов естественной эндотелизации сосудистых протезов после имплантации выделяют трансанастомозную, которая основана на миграции эндотелиоцитов через анастомоз из окружающего эндотелия. Трансанастомозная эндотелизация охватывает только непосредственную перианастомозную область и является недостаточной для формирования монослоя на всей поверхности сосудистого протеза [30].

Эндотелизация (*in situ*) основана на формировании эндотелиальной выстилки путем миграции и захвата циркулирующих эндотели-

альных клеток-предшественников (ЭПК) непосредственно из кровотока. При этом, покрывая небольшую поверхность, он требует многоступенчатого процесса: рекрутирования ЭПК, хемоаттракции, адгезии, пролиферации и дифференцировки в зрелые ЭК [31]. Подобная эндотелизация возможна при предшествующей модификации внутренней поверхности сосудистых протезов проангиогенными ростовыми факторами, хемоаттрактантными молекулами и интегрин-связывающими пептидами.

Методы и подходы эндотелизации тканеинженерных сосудистых протезов в условиях *in vitro*

Эндотелизация *in vitro* предполагает заселение сосудистых каркасов эндотелиальными клетками перед имплантацией. Несмотря на то, что эндотелизация *in vitro* – непростая технология, взаимодействие сосудистого протеза с готовым к моменту имплантации эндотелиальным слоем с кровью может значительно сократить риск тромбообразования.

Эндотелиальные клетки представляют собой гетерогенную популяцию клеток мезенхимального происхождения с последующей дифференцировкой по зрелым артериальным, венозным, капиллярным и лимфатическим фенотипам. Важным критерием перспективности клеточной культуры является доступность источников получения. Достаточно условно можно источники разделить на категории доступные (1): кровь периферическая, пуповинная кровь, жировая ткань; и на категорию ограниченного доступа (2), которая требует дополнительного обширного хирургического вмешательства: эмбриональные стволовые клетки, костный мозг, сосудистая стенка. Доступность источника также определяет возможность развития персонализированного подхода. Несмотря на то, что применение первичных эндотелиальных клеток (ЭК) из разных источников в целом доступно, количество и качество клеток с точки зрения функциональности и стабильности кариотипа ограничено [32]. Наиболее популярно получение и использование эндотелиальных клеток-предшественников, и передифференцировка мезенхимальных стволовых клеток (МСК) в эндотелиальные.

К примеру, для получения ЭПК возможно проведение аспирации костного мозга или забора периферической крови с предварительной мобилизацией костномозговых клеток посредством G-CSF-стимуляции [33].

Эндотелиальные прогениторные клетки (ЭПК) относятся к унипотентным клеткам костномозгового происхождения, путем дифференцировки созревают в ЭК. Однако ЭПК не являются гомогенной популяцией, и представлены «ранними» и «поздними» ЭПК. Обе популяции, циркулирующие в кровотоке, вносят вклад в ангиогенез, регулируют поддержание эндотелиального монослоя и репарацию сосудистых повреждений. «Ранние» ЭПК оказывают ангиогенный эффект не напрямую, а паракринно, активно синтезируя проангиогенные факторы VEGF, CXCL1, CXCL12, G-CSF и IL8, что усиливает миграцию, индуцирует пролиферацию и дифференцировку [33]. «Поздние» ЭПК способны непосредственно встраиваться в сосудистую стенку [34]. Содержание ЭПК в периферической крови в зависимости от способа идентификации (посредством проточной цитометрии) крайне низкое, практически единичное – менее 0,01 % в мононуклеарной фракции (МНФ), содержание поздних в 10 раз меньше, чем ранних. По ряду характеристик именно поздние ЭПК являются перспективными кандидатами для регенеративной медицины.

Изоляция предшественников сложна из-за их низкого содержания и отсутствия единообразия идентификации. Однако получение культур ЭК основано на культивировании МНФ периферической и пуповинной крови в селективных средах, содержащих факторы роста.

Получение фенотипически зрелой культуры колониеформирующих эндотелиальных клеток (КФЭК) основано на культивировании МНФ периферической крови в питательных средах, содержащих ростовые факторы. Культура КФЭК соответствует по морфологии, фенотипу и геному зрелым эндотелиальным клеткам, но, несмотря на зрелый фенотип, имеет высокий пролиферативный потенциал [35].

Эндотелиальные клетки (hCB-ECs) были получены при культивировании МНФ на коллагеновой подложке в полной питательной культуральной среде EGM-2 plus. Полученная культура hCB-ECs дифференцированная в ЭК, характеризуется фенотипом CD31+CD105+CD45–, высокой пролиферативной активностью и рассматривается как неаутологичный источник клеток [27].

Мезенхимальные стволовые клетки могут быть получены из различных источников, таких как жировая ткань, костный мозг и пуповинная кровь [36]. МСК, получаемые из кост-

ного мозга, представляют собой стандарт в области биологии взрослых стволовых клеток. Однако стволовые клетки, выделяемые из жировой ткани, являются лучшей альтернативой как в силу доступности биологического источника, так и возможности получения большего количества клеток [37].

Дифференцировка МСК в ЭК *in vitro* осуществляется применением индуцирующей среды, содержащей фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), основной фактор роста фибробластов (bFGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF), эпидермальный фактор роста (EGF), аскорбиновую кислоту и гепарин. Этот подход обеспечивает эффективную дифференцировку МСК в ЭК *in vitro* для потенциального применения в лечении заболеваний периферических артерий [38].

Синергия биохимической стимуляции и механической в физиологическом диапазоне способны увеличить экспрессию маркеров ЭК (VEGF, VEGFR2 и CD31) и функциональность ЭК, что предположительно способствуют дифференцировке МСК в сосудистые ЭК [39]. Культивирование МСК на трубчатых каркасах при сдвиговом напряжении 2,5 дин/см² и циклическое растяжение привели к увеличению уровней мРНК маркеров ЭК (vWF, CD31, VE-кадгерин и E-селектин) [40].

В исследовании Cheng, 2014, продемонстрировано усиление дифференцировки ЭПК, полученных из пуповинной крови человека, в направлении ЭК и ингибирование дифференцировки гладкомышечных клеток под воздействием ламинарного потока с напряжением сдвига 12 дин/см². Более того, была показана взаимосвязь эндотелиальной дифференцировки, основанной на увеличении экспрессии vWF и CD31, с цитоскелетными перестройками посредством механочувствительных молекул, включая integrin β 1, Ras, ERK1/2, paxillin и FAK [41].

Таким образом, показано влияние напряжения сдвига на дифференцировку ЭПК в зрелые ЭК. Ремоделирование структуры цитоскелета ЭК является следствием адаптации к устойчивым механическим стимулам, чтобы минимизировать изменения во внутриклеточном стрессе.

Также в физиологических условиях характеристики кровотока оказывают атеропротективный или атерогенный эффект на ЭК. В прямой части сосуда одностороннее напряжение сдвига и циклическое растяжение способ-

ствуют поддержанию гомеостаза и оказывают атеропротекторный эффект. В сосудистой сети сложной геометрии возникают не однонаправленные механические стимулы, которые инициируют риск атерогенеза этих областях [42]. Различия в характере кровотока обуславливают различие фенотипов ЭК в сосудистом русле [43]. Гемодинамическое напряжение сдвига на ЭК важно для опосредования фенотипа, ориентации, метаболической активности и гомеостаза эндотелия сосудов [44].

Для создания функционального клеточно-заселенного сосудистого протеза необходимо воссоздать физиологические механические стимулы, обусловленные пульсирующим током крови и сердечными сокращениями [45]. Пульсирующая циркуляция представляет собой модель кровообращения человека, обуславливая необходимое прекондиционирование скаффолда и стимуляцию дифференциации и пролиферации клеток [45,46]. Подход прекондиционирования ЭК напряжением сдвига основывается на формировании устойчивого к сдвигу конфлюэнтного эндотелиального монослоя перед имплантацией, а также стимуляции клеток к синтезу ВКМ [47].

Среди физиологических механических стимулов можно выделить напряжение сдвига, окружное напряжение, циклическое растяжение и остаточное напряжение [48]. Комплекс

механических стимулов оказывал большее влияние на экспрессию эндотелиальных генов эндотелиальных клеток пуповинной вены человека (HUVEC), чем применение одного вида механического воздействия [49].

Также различные типы биореакторов повышают эффективность заселения клеток, облегчают их фиксацию и инфильтрацию, тем самым улучшая эндотелизацию сосудистого протеза. Существуют различные способы заселения клетками поверхности тканеинженерных сосудистых протезов, такие как статические, динамические, электростатические и магнитные методы. Наиболее распространенный метод посева клеток – динамический посев клеток, который обеспечивает однородность и проникновение в каркас за счет использования ротационного посева, вакуумного посева и напряжения сдвига жидкости [50].

Закключение

Современная тканевая сосудистая инженерия включает в себя совокупность знаний из материаловедения и технологий тканевой инженерии. Исследования последнего десятилетия показывают, что для создания функционального клеточнозаселенного сосудистого протеза необходимо формировать физиологические биохимические условия и воспроизводить механическую нагрузку.

Литература:

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, de Ferranti S, Després JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Willey JZ, Woo D, Yeh RW, Turner MB. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29-322. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000152>
2. Leal BBJ, Wakabayashi N, Oyama K, Kamiya H, Braghirolli DI, Pranke P. Vascular Tissue Engineering: Polymers and Methodologies for Small Caliber Vascular Grafts. *Front Cardiovasc Med*. 2021;7:592361. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.592361>
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. Jana S. Endothelialization of cardiovascular devices. *Acta Biomater*. 2019;99:53-71. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.08.042>
5. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007;115(10):1285-1295. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652859>
6. Gökçinar-Yagci B, Yersal N, Korkusuz P, Çelebi-Saltık B. Generation of human umbilical cord vein CD146+ perivascular cell originated three-dimensional vascular construct. *Microvasc Res*. 2018;118:101-112. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2018.03.005>
7. Mironov V, Kasyanov V, McAllister K, Oliver S, Sistino J, Markwald R. Perfusion bioreactor for vascular tissue engineering with capacities for longitudinal stretch. *J Craniofac Surg*. 2003;14(3):340-347. <https://doi.org/10.1097/00001665-200305000-00012>
8. Jia W, Li M, Weng H, Gu G, Chen Z. Design and comprehensive assessment of a biomimetic tri-layer tubular scaffold via biodegradable polymers for vascular tissue engineering applications. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2020;110:110717. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.110717>
9. Lord MS, Cheng B, McCarthy SJ, Jung M, Whitelock JM. The modulation of platelet adhesion and activation by chitosan through plasma and extracellular matrix proteins. *Biomaterials*. 2011;32(28): <https://doi.org/6655-6662>. 10.1016/j.biomaterials.2011.05.062
10. Nikolova MP, Chavali MS. Recent advances in biomaterials for 3D scaffolds: A review. *Bioact Mater*. 2019;4:271-292. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2019.10.005>
11. Bai H, Dardik A, Xing Y. Decellularized Carotid Artery Functions as an Arteriovenous Graft. *J Surg Res*. 2019;234:33-39. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2018.08.008>
12. Matsuzaki Y, John K, Shoji T, Shinoka T. The Evolution of Tissue Engineered Vascular Graft Technologies: From Preclinical Trials to Advancing Patient Care. *Appl Sci (Basel)*. 2019;9(7):1274. <https://doi.org/10.3390/app9071274>
13. Litowczenko J, Woźniak-Budych MJ, Staszak K, Wieszczycka K, Jurga S, Tylkowski B. Milestones and current achievements in development of multifunctional bioscaffolds for medical application. *Bioact Mater*. 2021;6(8):2412-2438. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.01.007>

14. Tysoe OC, Justin AW, Brevini T, Chen SE, Mahbubani KT, Frank AK, Zedira H, Melum E, Saeb-Parsy K, Markaki AE, Vallier L, Sampaziotis F. Isolation and propagation of primary human cholangiocyte organoids for the generation of bioengineered biliary tissue. *Nat Protoc*. 2019;14(6):1884-1925. <https://doi.org/10.1038/s41596-019-0168-0>
15. Hu Y-T, Pan X-D, Zheng J, Ma W-G, Sun L.-Z. In Vitro and In Vivo Evaluation of a Small-Caliber Coaxial Electrospun Vascular Graft Loaded with Heparin and VEGF. *Int J Surg*. 2007;44:244-249. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2017.06.077>
16. Pepper VK, Clark ES, Best CA, Onwuka EA, Sugiura T, Heuer ED, Moko LE, Miyamoto S, Miyachi H, Berman DP, Cheatham SL, Chisolm JL, Shinoka T, Breuer CK, Cheatham JP. Intravascular Ultrasound Characterization of a Tissue-Engineered Vascular Graft in an Ovine Model. *J Cardiovasc Trans Res*. 2007;10(2):128-138. <https://doi.org/10.1007/s12265-016-9725-x>
17. Ong CS, Zhou X, Huang CY, Fukunishi T, Zhang H, Hibino N. Tissue engineered vascular grafts: current state of the field. *Expert Rev Med Devices*. 2017;14(5):383-392. <https://doi.org/10.1080/17434440.2017.1324293>
18. Sugiura T, Matsumura G, Miyamoto S, Miyachi H, Breuer CK, Shinoka T. Tissue-Engineered Vascular Grafts in Children with Congenital Heart Disease: Intermediate Term Follow-Up. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;30(2):175-179. <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2018.02.002>
19. Fukunishi T, Best CA, Sugiura T, Shoji T, Yi T, Udelsman B, Ohst D, Ong CS, Zhang H, Shinoka T, Breuer CK, Johnson J, Hibino N. Tissue-Engineered Small Diameter Arterial Vascular Grafts from Cell-Free Nanofiber PCL/Chitosan Scaffolds in a Sheep Model. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158555. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158555>
20. Shafiq M, Zhang Q, Zhi D, Wang K, Kong D, Kim DH, Kim SH. In Situ Blood Vessel Regeneration Using SP (Substance P) and SDF (Stromal Cell-Derived Factor)-1 α Peptide Eluting Vascular Grafts. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(7):e117-e134. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.310934>
21. Mohan T, Nagaraj C, Nagy BM, Bračić M, Maver U, Olschewski A, Stana Kleinschek K, Kargl R. Nano- and Micropatterned Polycaprolactone Cellulose Composite Surfaces with Tunable Protein Adsorption, Fibrin Clot Formation, and Endothelial Cellular Response. *Biomacromolecules*. 2019;20(6):2327-2337. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.9b00304>
22. Govorčin Bajsić E, Zdraveva E, Holjevac Grgurić T, Slivac I, Tomić Trčin M, Mrkonjić N, Kuzmić S, Dolenc T, Vrgoč Zimić I, Mijović B. Preparation and Characterization of Electrospun PCL/Silk Fibroin Scaffolds. *Chemical and Biochemical Engineering Quarterly*. 2021;35(1):31-42. <https://doi.org/10.15255/CABEQ.2020.1834>
23. Gupta P, Lorentz KL, Haskett DG, Cunnane EM, Ramaswamy AK, Weinbaum JS, Vorp DA, Mandal BB. Bioresorbable silk grafts for small diameter vascular tissue engineering applications: In vitro and in vivo functional analysis. *Acta Biomater*. 2020;105:146-158. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.01.020>
24. Litowczenko J, Woźniak-Budych MJ, Staszak K, Wieszczycka K, Jurga S, Tyłkowski B. Milestones and current achievements in development of multifunctional bioscaffolds for medical application. *Bioact Mater*. 2021;6(8):2412-2438. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.01.007>
25. Antonova LV, Sevostyanova VV, Mironov AV, Krivkina EO, Velikano EA, Matveeva VG, Glushkova TV, Elgudin YL, Barbarash LS. In situ vascular tissue remodeling using biodegradable tubular scaffolds with incorporated growth factors and chemoattractant molecules. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018;7(2):25-36. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-2-25-36>
26. Nikolova MP, Chavali MS. Recent advances in biomaterials for 3D scaffolds: A review. *Bioact Mater*. 2019;4:271-292. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2019.10.005>
27. Ardila DC, Liou JJ, Maestas D, Slepian MJ, Badowski M, Wagner WR, Harris D, Vande Geest JP. Surface Modification of Electrospun Scaffolds for Endothelialization of Tissue-Engineered Vascular Grafts Using Human Cord Blood-Derived Endothelial Cells. *J Clin Med*. 2019;8(2):185. <https://doi.org/10.3390/jcm8020185>
28. Антонова Л.В., Севостьянова В.В., Кутихин А.Г., Великанова Е.А., Матвеева В.Г., Глушкова Т.В., Миронов А.В., Кривкина Е.О., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Влияние способа модифицирования трубчатого полимерного матрикса биомолекулами bfgf, sdf-1 α и vegf на процессы формирования in vivo тканеинженерного кровеносного сосуда малого диаметра. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2018;20(1):96-109. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2018-1-96-109>
29. Pacelli S, Basu S, Whitlow J, Chakravarti A, Acosta F, Varshney A, Modaresi S, Berkland C, Paul A. Strategies to develop endogenous stem cell-recruiting bioactive materials for tissue repair and regeneration. *Adv Drug Deliv Rev*. 2017;120:50-70. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.07.011>
30. Zilla P, Bezuidenhout D, Human P. Prosthetic vascular grafts: wrong models, wrong questions and no healing. *Biomaterials*. 2007;28(34):5009-5027. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2007.07.017>
31. Motwani MS, Rafiei Y, Tzifa A, Seifalian AM. In situ endothelialization of intravascular stents from progenitor stem cells coated with nanocomposite and functionalized biomolecules. *Biotechnol Appl Biochem*. 2011;58(1):2-13. <https://doi.org/10.1002/bab.10>
32. Buttery LDK, Bishop AE. Introduction to tissue engineering. In: *Bio-mater Artif Organs Tissue Eng*. Elsevier Inc: 2005;193-200. <https://doi.org/10.1533/9781845690861.4.193>
33. Лыков А.П., Повещенко О.В., Бондаренко Н.А., Суровцева М.А., Ким И.И. Усиление адгезии стволовых прогениторных клеток к синтетическим материалам внеклеточным матриксом. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2017;72(5):336-345. <https://doi.org/10.15690/vramn882>
34. Barclay GR, Tura O, Samuel K, Hadoke PW, Mills NL, Newby DE, Turner ML. Systematic assessment in an animal model of the angiogenic potential of different human cell sources for therapeutic revascularization. *Stem Cell Res Ther*. 2012;3(4):23. <https://doi.org/10.1186/scrt114>
35. Matveeva V, Khanova M, Sardin E, Antonova L, Barbarash O. Endovascular Interventions Permit Isolation of Endothelial Colony-Forming Cells from Peripheral Blood. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3453. <https://doi.org/10.3390/ijms19113453>
36. Radke D, Jia W, Sharma D, Fena K, Wang G, Goldman J, Zhao F. Tissue Engineering at the Blood-Contacting Surface: A Review of Challenges and Strategies in Vascular Graft Development. *Adv Healthc Mater*. 2018;7(15):e1701461. <https://doi.org/10.1002/adhm.201701461>
37. Shojaei S, Tafazzoli-Shadpour M, Shokrgozar MA, Haghighipour N, Jahromi FH. Stress phase angle regulates differentiation of human adipose-derived stem cells toward endothelial phenotype. *Prog Biomater*. 2018;7(2):121-131. <https://doi.org/10.1007/s40204-018-0090-5>
38. Wang C, Li Y, Yang M, Zou Y, Liu H, Liang Z, Yin Y, Niu G, Yan Z, Zhang B. Efficient Differentiation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells into Endothelial Cells in Vitro. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;55(2):257-265. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2017.10.012>
39. Hasanzadeh E, Amoabediny G, Haghighipour N, Gholami N, Mohammadnejad J, Shojaei S, Salehi-Nik N. The stability evaluation of mesenchymal stem cells differentiation toward endothelial cells by chemical and mechanical stimulation. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 2017;53(9):818-826. <https://doi.org/10.1007/s11626-017-0165-y>
40. Kim DH, Heo SJ, Kang YG, Shin JW, Park SH, Shin JW. Shear stress and circumferential stretch by pulsatile flow direct vascular endothelial lineage commitment of mesenchymal stem cells in engineered blood vessels. *J Mater Sci Mater Med*. 2016;27(3):60. <https://doi.org/10.1007/s10856-016-5670-0>
41. Cheng BB, Qu MJ, Wu LL, Shen Y, Yan ZQ, Zhang P, Qi YX, Jiang ZL. MicroRNA-34a targets Forkhead box j2 to modulate differentiation of endothelial progenitor cells in response to shear stress. *J Mol Cell Cardiol*. 2014;74:4-12. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2014.04.016>
42. Chien S. Mechanotransduction and endothelial cell homeostasis: the wisdom of the cell. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292(3):H1209-1224. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01047.2006>
43. Shafi O. Switching of vascular cells towards atherogenesis, and other factors contributing to atherosclerosis: a systematic review. *Thromb J*. 2020;18:28. <https://doi.org/10.1186/s12959-020-00240-z>
44. Davies PF. Hemodynamic shear stress and the endothelium in cardiovascular pathophysiology. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2009;6(1):16-26. <https://doi.org/10.1038/npcardio1397>
45. Devillard CD, Marquette CA. Vascular Tissue Engineering: Challenges and Requirements for an Ideal Large Scale Blood Vessel. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021;9:721843. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.721843>
46. Plein A, Fantin A, Denti L, Pollard JW, Ruhrberg C. Erythro-myeloid progenitors contribute endothelial cells to blood vessels. *Nature*. 2018;562(7726):223-228. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0552-x>

47. Liu H, Gong X, Jing X, Ding X, Yao Y, Huang Y, Fan Y. Shear stress with appropriate time-step and amplification enhances endothelial cell retention on vascular grafts. *J Tissue Eng Regen Med*. 2017;11(11):2965-2978. <https://doi.org/10.1002/term.2196>
48. Севостьянова В.В., Великанова Е.А. Биомеханические стимулы в регуляции формирования сосудистой ткани *in vitro*. *Цитология*. 2018;60(6):417-429. <https://doi.org/10.31116/tsitol.2018.06.02>
49. Shaojei S, Tafazzoli-Shahdpoor M, Shokrgozar MA, Haghighipour N. Alteration of human umbilical vein endothelial cell gene expression in different biomechanical environments. *Cell Biol Int*. 2014;38(5):577-581. <https://doi.org/10.1002/cbin.10237>
50. Radke D, Jia W, Sharma D, Fena K, Wang G, Goldman J, Zhao F. Tissue Engineering at the Blood-Contacting Surface: A Review of Challenges and Strategies in Vascular Graft Development. *Adv. Healthc. Mater*. 2018;7(15):e1701461. <https://doi.org/10.1002/adhm.201701461>

References:

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, de Ferranti S, Després JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Willey JZ, Woo D, Yeh RW, Turner MB. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29-322. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000152>
2. Leal BBJ, Wakabayashi N, Oyama K, Kamiya H, Braghiroli DI, Pranke P. Vascular Tissue Engineering: Polymers and Methodologies for Small Caliber Vascular Grafts. *Front Cardiovasc Med*. 2021;7:592361. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.592361>
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. Jana S. Endothelialization of cardiovascular devices. *Acta Biomater*. 2019;99:53-71. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.08.042>
5. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007;115(10):1285-1295. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652859>
6. Gökçinar-Yagci B, Yersal N, Korkusuz P, Çelebi-Saltık B. Generation of human umbilical cord vein CD146+ perivascular cell originated three-dimensional vascular construct. *Microvasc Res*. 2018;118:101-112. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2018.03.005>
7. Mironov V, Kasyanov V, McAllister K, Oliver S, Sistino J, Markwald R. Perfusion bioreactor for vascular tissue engineering with capacities for longitudinal stretch. *J Craniofac Surg*. 2003;14(3):340-347. <https://doi.org/10.1097/00001665-200305000-00012>
8. Jia W, Li M, Weng H, Gu G, Chen Z. Design and comprehensive assessment of a biomimetic tri-layer tubular scaffold via biodegradable polymers for vascular tissue engineering applications. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2020;110:110717. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.110717>
9. Lord MS, Cheng B, McCarthy SJ, Jung M, Whitelock JM. The modulation of platelet adhesion and activation by chitosan through plasma and extracellular matrix proteins. *Biomaterials*. 2011;32(28): <https://doi.org/6655-6662>. 10.1016/j.biomaterials.2011.05.062
10. Nikolova MP, Chavali MS. Recent advances in biomaterials for 3D scaffolds: A review. *Bioact Mater*. 2019;4:271-292. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2019.10.005>
11. Bai H, Dardik A, Xing Y. Decellularized Carotid Artery Functions as an Arteriovenous Graft. *J Surg Res*. 2019;234:33-39. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2018.08.008>
12. Matsuzaki Y, John K, Shoji T, Shinoka T. The Evolution of Tissue Engineered Vascular Graft Technologies: From Preclinical Trials to Advancing Patient Care. *Appl Sci (Basel)*. 2019;9(7):1274. <https://doi.org/10.3390/app9071274>
13. Litowczenko J, Woźniak-Budych MJ, Staszak K, Wieszczycka K, Jurga S, Tylkowski B. Milestones and current achievements in development of multifunctional bioscaffolds for medical application. *Bioact Mater*. 2021;6(8):2412-2438. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.01.007>
14. Tysoe OC, Justin AW, Brevini T, Chen SE, Mahbubani KT, Frank AK, Zedira H, Melum E, Saeb-Parsy K, Markaki AE, Vallier L, Sampaziotis F. Isolation and propagation of primary human cholangiocyte organoids for the generation of bioengineered biliary tissue. *Nat Protoc*. 2019;14(6):1884-1925. <https://doi.org/10.1038/s41596-019-0168-0>
15. Hu Y-T, Pan X-D, Zheng J, Ma W-G, Sun L.-Z. In Vitro and In Vivo Evaluation of a Small-Caliber Coaxial Electrospun Vascular Graft Loaded with Heparin and VEGF. *Int J Surg*. 2007;44:244-249. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2017.06.077>
16. Pepper VK, Clark ES, Best CA, Onwuka EA, Sugiura T, Heuer ED, Moko LE, Miyamoto S, Miyachi H, Berman DP, Cheatham SL, Chisolm JL, Shinoka T, Breuer CK, Cheatham JP. Intravascular Ultrasound Characterization of a Tissue-Engineered Vascular Graft in an Ovine Model. *J Cardiovasc Trans Res*. 2007;10(2):128-138. <https://doi.org/10.1007/s12265-016-9725-x>
17. Ong CS, Zhou X, Huang CY, Fukunishi T, Zhang H, Hibino N. Tissue engineered vascular grafts: current state of the field. *Expert Rev Med Devices*. 2017;14(5):383-392. <https://doi.org/10.1080/17434440.2017.1324293>
18. Sugiura T, Matsumura, G, Miyamoto S, Miyachi H, Breuer CK, Shinoka T. Tissue-Engineered Vascular Grafts in Children with Congenital Heart Disease: Intermediate Term Follow-Up. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;30(2):175-179. <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2018.02.002>
19. Fukunishi T, Best CA, Sugiura T, Shoji T, Yi T, Udelman B, Ohst D, Ong CS, Zhang H, Shinoka T, Breuer CK, Johnson J, Hibino N. Tissue-Engineered Small Diameter Arterial Vascular Grafts from Cell-Free Nanofiber PCL/Chitosan Scaffolds in a Sheep Model. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158555. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158555>
20. Shafiq M, Zhang Q, Zhi D, Wang K, Kong D, Kim DH, Kim SH. In Situ Blood Vessel Regeneration Using SP (Substance P) and SDF (Stromal Cell-Derived Factor)-1α Peptide Eluting Vascular Grafts. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(7):e117-e134. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.310934>
21. Mohan T, Nagaraj C, Nagy BM, Bračić M, Maver U, Olschewski A, Stana Kleinschek K, Kargl R. Nano- and Micropatterned Polycaprolactone Cellulose Composite Surfaces with Tunable Protein Adsorption, Fibrin Clot Formation, and Endothelial Cellular Response. *Biomacromolecules*. 2019;20(6):2327-2337. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.9b00304>
22. Govorčin Bajsić E, Zdraveva E, Holjevac Grgurić T, Slivac I, Tomić Trcin M, Mrkonjić N, Kuzmić S, Dolenc T, Vrgoč Zimić I, Mijović B. Preparation and Characterization of Electrospun PCL/Silk Fibrin Scaffolds. *Chemical and Biochemical Engineering Quarterly*. 2021;35(1):31-42. <https://doi.org/10.15255/CABEQ.2020.1834>
23. Gupta P, Lorentz KL, Haskett DG, Cunnane EM, Ramaswamy AK, Weinbaum JS, Vorp DA, Mandal BB. Bioresorbable silk grafts for small diameter vascular tissue engineering applications: In vitro and in vivo functional analysis. *Acta Biomater*. 2020;105:146-158. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.01.020>
24. Litowczenko J, Woźniak-Budych MJ, Staszak K, Wieszczycka K, Jurga S, Tylkowski B. Milestones and current achievements in development of multifunctional bioscaffolds for medical application. *Bioact Mater*. 2021;6(8):2412-2438. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.01.007>
25. Antonova LV, Sevostyanova VV, Mironov AV, Krivkina EO, Velikanova EA, Matveeva VG, Glushkova TV, Elgudin YL, Barbarash LS. In situ vascular tissue remodeling using biodegradable tubular scaffolds with incorporated growth factors and chemoattractant molecules. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyykh zabolevaniy*. 2018;7(2):25-36. (In Russ). <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-2-25-36>
26. Nikolova MP, Chavali MS. Recent advances in biomaterials for 3D scaffolds: A review. *Bioact Mater*. 2019;4:271-292. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2019.10.005>
27. Ardila DC, Liou JJ, Maestas D, Slepian MJ, Badowski M, Wagner WR, Harris D, Vande Geest JP. Surface Modification of Electrospun Scaffolds for Endothelialization of Tissue-Engineered Vascular Grafts Using Human Cord Blood-Derived Endothelial Cells. *J Clin Med*. 2019;8(2):185. <https://doi.org/10.3390/jcm8020185>

28. Antonova LV, Sevostyanova VV, Kutikhin AG, Velikanova EA, Matveeva VG, Glushkova TV, Mironov AV, Krivkina EO, Barbarash OL, Barbarash LS. Influence of bFGF, SDF-1 α , or VEGF incorporated into tubular polymer scaffolds on the formation of small-diameter tissue-engineered blood vessel in vivo. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2018;20(1):96-109. (In Russ.) <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2018-1-96-109>
29. Pacelli S, Basu S, Whitlow J, Chakravarti A, Acosta F, Varshney A, Modaresi S, Berkland C, Paul A. Strategies to develop endogenous stem cell-recruiting bioactive materials for tissue repair and regeneration. *Adv Drug Deliv Rev*. 2017;120:50-70. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.07.011>
30. Zilla P, Bezuidenhout D, Human P. Prosthetic vascular grafts: wrong models, wrong questions and no healing. *Biomaterials*. 2007;28(34):5009-5027. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2007.07.017>
31. Motwani MS, Rafiei Y, Tzifa A, Seifalian AM. In situ endothelialization of intravascular stents from progenitor stem cells coated with nanocomposite and functionalized biomolecules. *Biotechnol Appl Biochem*. 2011;58(1):2-13. <https://doi.org/10.1002/bab.10>
32. Buttery LDK, Bishop AE. Introduction to tissue engineering. In: *Biomater Artif Organs Tissue Eng*. Elsevier Inc: 2005;193-200. <https://doi.org/10.1533/9781845690861.4.193>
33. Lykov AP, Poveshchenko OV, Bondarenko AN, Surovtseva MA, Kim II. Stem/Progenitor Cells Adhesion Strengthening to Synthetic Material Using Extracellular Matrix. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017;72(5):336-345. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vramn882>
34. Barclay GR, Tura O, Samuel K, Hadoke PW, Mills NL, Newby DE, Turner ML. Systematic assessment in an animal model of the angiogenic potential of different human cell sources for therapeutic revascularization. *Stem Cell Res Ther*. 2012;3(4):23. <https://doi.org/10.1186/scrt114>
35. Matveeva V, Khanova M, Sardin E, Antonova L, Barbarash O. Endovascular Interventions Permit Isolation of Endothelial Colony-Forming Cells from Peripheral Blood. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3453. <https://doi.org/10.3390/ijms19113453>
36. Radke D, Jia W, Sharma D, Fena K, Wang G, Goldman J, Zhao F. Tissue Engineering at the Blood-Contacting Surface: A Review of Challenges and Strategies in Vascular Graft Development. *Adv Healthc Mater*. 2018;7(15):e1701461. <https://doi.org/10.1002/adhm.201701461>
37. Shojaei S, Tafazzoli-Shadpour M, Shokrgozar MA, Haghighipour N, Jahromi FH. Stress phase angle regulates differentiation of human adipose-derived stem cells toward endothelial phenotype. *Prog Biomater*. 2018;7(2):121-131. <https://doi.org/10.1007/s40204-018-0090-5>
38. Wang C, Li Y, Yang M, Zou Y, Liu H, Liang Z, Yin Y, Niu G, Yan Z, Zhang B. Efficient Differentiation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells into Endothelial Cells in Vitro. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;55(2):257-265. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2017.10.012>
39. Hasanzadeh E, Amoabediny G, Haghighipour N, Gholami N, Mohammadnejad J, Shojaei S, Salehi-Nik N. The stability evaluation of mesenchymal stem cells differentiation toward endothelial cells by chemical and mechanical stimulation. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 2017;53(9):818-826. <https://doi.org/10.1007/s11626-017-0165-y>
40. Kim DH, Heo SJ, Kang YG, Shin JW, Park SH, Shin JW. Shear stress and circumferential stretch by pulsatile flow direct vascular endothelial lineage commitment of mesenchymal stem cells in engineered blood vessels. *J Mater Sci Mater Med*. 2016;27(3):60. <https://doi.org/10.1007/s10856-016-5670-0>
41. Cheng BB, Qu MJ, Wu LL, Shen Y, Yan ZQ, Zhang P, Qi YX, Jiang ZL. MicroRNA-34a targets Forkhead box j2 to modulate differentiation of endothelial progenitor cells in response to shear stress. *J Mol Cell Cardiol*. 2014;74:4-12. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2014.04.016>
42. Chien S. Mechanotransduction and endothelial cell homeostasis: the wisdom of the cell. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292(3):H1209-1224. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01047.2006>
43. Shafi O. Switching of vascular cells towards atherogenesis, and other factors contributing to atherosclerosis: a systematic review. *Thromb J*. 2020;18:28. <https://doi.org/10.1186/s12959-020-00240-z>
44. Davies PF. Hemodynamic shear stress and the endothelium in cardiovascular pathophysiology. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2009;6(1):16-26. <https://doi.org/10.1038/ncpcardio1397>
45. Devillard CD, Marquette CA. Vascular Tissue Engineering: Challenges and Requirements for an Ideal Large Scale Blood Vessel. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021;9:721843. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.721843>
46. Plein A, Fantin A, Denti L, Pollard JW, Ruhrberg C. Erythro-myeloid progenitors contribute endothelial cells to blood vessels. *Nature*. 2018;562(7726):223-228. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0552-x>
47. Liu H, Gong X, Jing X, Ding X, Yao Y, Huang Y, Fan Y. Shear stress with appropriate time-step and amplification enhances endothelial cell retention on vascular grafts. *J Tissue Eng Regen Med*. 2017;11(11):2965-2978. <https://doi.org/10.1002/term.2196>
48. Sevostyanova VV, Velikanova EA. The biomechanical stimuli for regulation of vascular tissue formation in vitro. *Cell and Tissue Biology*. 2018;60(6):417-429. (In Russ.) <https://doi.org/10.31116/tsitol.2018.06.02>
49. Shojaei S, Tafazzoli-Shadpour M, Shokrgozar MA, Haghighipour N. Alteration of human umbilical vein endothelial cell gene expression in different biomechanical environments. *Cell Biol Int*. 2014;38(5):577-581. <https://doi.org/10.1002/cbin.10237>
50. Radke D, Jia W, Sharma D, Fena K, Wang G, Goldman J, Zhao F. Tissue Engineering at the Blood-Contacting Surface: A Review of Challenges and Strategies in Vascular Graft Development. *Adv. Healthc. Mater*. 2018;7(15):e1701461. <https://doi.org/10.1002/adhm.201701461>

Сведения об авторах

Ханова Марьям Юрисовна, младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий, ФБГНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновский, д. 6).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0002-8826-9244

Антонова Лариса Валерьевна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией клеточных технологий, ФБГНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновский, д. 6).

Вклад в статью: существенный вклад в дизайн исследования, утверждение окончательной версии для публикации.

ORCID: 0000-0002-8874-0788

Статья поступила: 16.05.2022 г.

Принята в печать: 30.11.2022 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Ms. Mariam Yu. Khanova, MSc, Junior Researcher, Laboratory of Cell and Tissue Engineering, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: performed literature search and analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-8826-9244

Dr. Larisa V. Antonova, MD, DSc, Head of the Laboratory of Cell and Tissue Engineering, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the review, performed literature search and analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-8874-0788

Received: 16.05.2022

Accepted: 30.11.2022

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.