

Тканевая инженерия в сердечно-сосудистой хирургии: эволюция и современное состояние проблемы

© И.А. СОЙНОВ, И.Ю. ЖУРАВЛЕВА, Ю.Ю. КУЛЯБИН, Н.Р. НИЧАЙ, Т.П. ТИМЧЕНКО, А.В. ЗУБРИЦКИЙ, А.В. БОГАЧЕВ-ПРОКОФЬЕВ, А.М. КАРАСЬКОВ

Национальный медицинский исследовательский центр имени Е.Н. Мешалкина, ул. Речкуновская, д. 15, Новосибирск, 630055, Российская Федерация

Большое внимание в области реконструктивной хирургии клапанной патологии сердца в настоящее время уделяется поискам идеального графта для формирования пути оттока. Особенно актуальной данная проблема становится у пациентов педиатрической группы, так как существующие протезы после имплантации подвергаются агрессивному воздействию со стороны организма вследствие особенностей обменных процессов, а также не обладают потенциалом к росту. Таким образом, необходимость в повторных операциях по поводу репротезирования повышают риск хирургической коррекции пороков и значительно ухудшают качество жизни пациентов. Тканевая инженерия является новым перспективным подходом в хирургии врожденных и приобретенных пороков сердца, позволяющим преодолеть недостатки существующих методов лечения и открыть новые возможности хирургической коррекции. Данный обзор освещает современные методы изготовления тканеинженерных клапанов сердца и кондуитов, затрагивает существующие проблемы и потенциальные пути их решения.

Ключевые слова: тканевая инженерия, репротезирование, сердечно-сосудистая хирургия

Tissue Engineering in Cardiovascular Surgery: Evolution and Contemporary Condition of the Problem

© I.A. SOYNOV, I.Y. ZHURAVLEVA, Y.Y. KULYABIN, N.R. NICHAY, T.P. TIMCHENKO, A.V. ZUBRITSKIY, A.V. BOGACHEV-PROKOPHIEV, A.M. KARASKOV

E.N. Meshalkin National Medical Research Center, 15 Rechkunovskaya str., Novosibirsk, 630055, Russian Federation

The "ideal" graft for outflow ventricular tract is a big issue in reconstructive heart valve surgery. For today, this question is a field of interest especially in pediatric cardiac surgery, because the existing prosthesis are exposed to aggressive degenerative processes due to metabolic features, and also do not have the growth potential. Therefore, repetitive graft reimplantation gradually increases risk of surgery and greatly reduce the quality of patient's life. Tissue engineering is a new perspective approach in surgery of congenital and heart valve diseases, which may help overcome limitations of existing and provide the new opportunities for surgical correction. This review highlights current trends in development of tissue-engineered heart valves and grafts, and discuss existing limitations and potential solutions.

Key words: tissue engineering, re-prosthetics, cardiovascular surgery

Клапанная патология является одной из наиболее распространенных форм сердечно-сосудистых заболеваний, причем ежегодно заболеваемость увеличивается. По данным «Американской Ассоциации Сердца» ежегодно в Соединенных Штатах Америки оперативное вмешательство по поводу заболеваний клапанов сердца требуется более чем 275 тысячам взрослых и 44 тысячам новорожденных пациентов [1]. Взаимодействие генетических, клеточных и экологических факторов в этиологии пороков клапанов сердца полностью не изучено, но последние данные свидетельствуют о том, что изменения в процессе морфогенеза, такие как Notch1, могут приводить к развитию патологии клапанов у новорожденных и взрослых [2]. Реконструктивная хирургия является традиционным лечением клапанных пороков [3]. Большое внимание в данной области кардиохирургии, в особенности – детской, уделяется процедурам, направленным на формирование пути оттока из правого и левого желудочка сердца. Проблема выбора оптимального кондуита для

реконструкции выводного тракта по-прежнему остается открытой. Среди всего многообразия имеющихся в наличии кондуитов (гомографты, ксеновенозные и ксеноперикардальные кондуиты, дакроновые протезы) нет ни одного, отвечающего параметрам идеального графта [4-7]. Подвергаясь агрессивному воздействию со стороны организма реципиента, а также в результате дегенеративных процессов кондуит со временем теряет свои исходные свойства, и его функция нарушается [8].

Все большее внимание уделяется невозможности роста данных типов кондуита по мере роста и развития организма, что крайне важно для больных педиатрической группы. Вследствие этого ребенку до достижения совершеннолетия необходимы несколько операций, которые сопровождаются высоким риском осложнений [3]. Таким образом, тканевая инженерия является перспективным подходом в хирургии врожденных и приобретенных пороков сердца, позволяю-

щим преодолеть недостатки существующих вариантов лечения.

В данном обзоре освещены современные методы изготовления тканеинженерных клапанов сердца и кондуитов, обсуждаются существующие проблемы и потенциальные пути их решения.

Развитие тканевой инженерии

Тканевая инженерия начала развиваться с середины 80-х годов прошлого столетия, с работ C.Vacanti и R.Langer, изучавших новую технологию “human ear on the mouse back” [9]. Тогда же C.Vacanti с соавторами [9] начали изучать потенциал тканевой инженерии в хирургии клапанов сердца. В этот же период R.Negem и соавторы [10] инициировали исследование для создания биодеградируемых графтов кровеносных сосудов. Целью данных исследований было создание уникальных биоконструкций, обладающих способностями к регенерации, ремоделированию и росту, что позволило бы заменить существующие синтетические и биологические протезы. Более того, потенциал роста этих конструкций представлял особый интерес для хирургии врожденных пороков сердца и сосудов, с целью избежать повторных хирургических вмешательств.

Первые тканеинженерные графты были относительно просты и полностью не отвечали критериям идеального трансплантата, но были первым шагом на пути реализации проектов в области тканевой инженерии [11]. Клетками, полученными от пациента и культивированными *in vitro*, заселяли трехмерные нерезорбируемые матрицы, которые имплантировали в зону поврежденных тканей; однако результаты этих работ не были удовлетворительными [12-14].

В 1993 г. P. Zilla с соавторами [15] впервые достигли успеха, заселив *in vitro* протезы из PTFE аутологичными эндотелиальными клетками, которые являются оптимальным ресурсом для тканеинженерных конструкций сердечно-сосудистой системы, после чего M. Deutsch и соавторы [16] опубликовали первые успешные клинические результаты шунтирования артерий нижних конечностей ePTFE протезами, заселенными аутологичным эндотелием. Данные исследования, с одной стороны, доказали значительное улучшение проходимости эндотелизированных сосудистых протезов по сравнению с обычными. С другой стороны, были выявлены проблемы, возникающие *in vivo* после имплантации конструкций, выращенных *in vitro* – в частности, контаминация эндотелиальных клеток фибробластами, которые быстро нарастают на поверхности эндотелия. P. Dohmen и соавторы исследовали эффективность использования аортокоронарных шунтов из PTFE и ксеногенного материала (бычьей внутренней грудной артерии), заселенных *in vitro* аутологичными эндотелиальными клетками [17,18]. Проподимость этих шунтов была отличной, однако большим недостатком являлся ограниченный срок хранения.

Еще одним прорывным направлением стали исследования биорезорбируемых матриц, впервые предложенных в 1993 г. C. Langer и R. Vacanti [19] в ходе разработки тканеинженерных клапанов сердца. Для создания клапанов были использованы биоразлагаемые полимеры, заселенные *in vitro* аутологичными эндотелиальными и интерстициальными клетками. В 1995 г. T. Shinoka с соавторами [20] опубликовали первые результаты успешной имплантации тканеинженерных клапанов в выходной тракт правого желудочка овец. В начале 2000-х годов этой группой японских ученых были выполнены первые клинические исследования с использованием конструкций из клеток костного мозга, заселенных *in vitro* на матрицы из полимерных материалов или легочные аутографты [21,21]. Тогда же P. Dohmen и соавторы успешно имплантировали децеллюляризованный криосохраненный легочный аллографт, заселенный эндотелиальными клетками, который показал отличные результаты через 10 лет наблюдения [22, 23]. В 2014 г. P. Dohmen и коллеги опубликовали успешные результаты имплантации заплат из ксеноперикарда, заселенного эндотелиальными клетками, в нисходящую аорту [24]. Тем не менее, следует подчеркнуть, что, несмотря на хорошие результаты, показанные децеллюляризованными графтами, PTFE протезами и ксенокондуитами, заселенными эндотелиальными клетками, данные конструкции не обладают потенциалом роста, что ограничивает их использование в детской кардиохирургии [25].

В настоящее время наиболее перспективными материалами для создания кондуитов являются биорезорбируемые матрицы. Однако, несмотря на успешность отдельных экспериментальных работ, в данном направлении пока нет убедительных клинических результатов [26]. Впервые разработкой биодеградируемых протезов начали заниматься T. Shinoka и C. Breuer в 2001 г [27]. В эксперименте на животных авторы описали преимущества биоразлагаемых матриц с аутологичным клеточным наполнением, которые обладали потенциалом роста и биосовместимостью. Ключевыми преимуществами использования таких матриц является их резорбция *in vivo*, что позволяет избежать длительного присутствия инородных материалов в зоне реконструкции. Одновременно с резорбцией матрицы происходит клеточной наполнение и структурная самоорганизация вновь образованной аутологичной ткани.

Электроспиннинг

Последние достижения в тканевой инженерии значительно улучшили способы имитации экстрацеллюлярного матрикса с помощью различных технологий (микрожидкостные волокна, ротационный спиннинг, 3D-печать и самосборка), каждая из которых имеет свои преимущества и недостатки [28]. Вместе с тем, основным методом формования матриц остается электроспиннинг [29].

Впервые метод электроспиннинга описал J. Zeleny в 1914 г., а в 1934 г. A. Formhals модифицировал и запатентовал этот метод [30,31]. С момента открытия метода прошло более 100 лет, однако процесс остался практически неизменным. Метод электроспиннинга основан на электростатических взаимодействиях и может быть использован для изготовления нановолокон с твердыми или полыми, с плоскими или лентообразными структурами, в зависимости от предполагаемого применения [32, 33]. Электроспиннинг является одним из самых простых, универсальных и экономичных методов изготовления микро- и нановолокон из электрифицированной жидкости [34]. Применение электроплетенных нановолокон в тканевой инженерии получило широкое распространение в последние несколько лет благодаря различным преимуществам электроспиннинга, включая простоту использования и технологичность [35].

Метод электроспиннинга использует высокое напряжение для растяжения и удлинения вязкоупругой струи, полученной из раствора полимера. При этом для образования микро- или наномасштабных волокон могут быть использованы как синтетические полимеры (резорбируемые и нерезорбируемые), так и природные биополимеры [32].

Принципы электроспиннинга

Электроспиннинг - это простой инструмент, состоящий из шприца с управляющим насосом, источника питания высокого напряжения и заземленного коллектора [32,36]. Для изготовления нановолокон коллектор обычно соединен с противозлектродом, а раствор полимера прокачивается через иглу шприца. Игла, в свою очередь, подключается к источнику питания, который обеспечивает напряжение в интервале 1 - 30 кВ. В присутствии электрического поля раствор полимера на кончике иглы становится электростатически заряженным и образует конус Тейлора. Как только электростатическая сила преодолет поверхностное натяжение, струя заряженного раствора полимера выбрасывается из конуса Тейлора, ускоряется электрическим полем и становится тоньше по мере движения к заземленному коллектору. При контакте с коллектором растворитель быстро испаряется, полимерные цепи внутри струи растягиваются и струя затвердевает в нановолокне [34,37].

Хотя процесс электроспиннинга достаточно прост в применении, существует множество параметров, которые могут существенно влиять на свойства производимых волокон: характеристика раствора (проводимость, вязкость, поверхностное натяжение, молекулярная масса, тип материала), электрический потенциал, скорость потока, расстояние от иглы до коллектора, внутренний диаметр иглы, форма и структура коллектора и параметры окружения (влажность, температура) [36, 38-40]. К примеру, внутренний диаметр иглы будет изменять размер конуса Тейлора, и таким образом, диаметр получаемого волокон [36].

Многие авторы отмечают, что, меняя различные параметры или группу параметров (скорость потока, расстояние от иглы, концентрация материала, температура, влажность) можно влиять на полученный результат [36, 38-40]. Наиболее часто изучают влияние концентрации материала на диаметр и организацию волокон, так как диаметр волокна играет ключевую роль при создании тканеинженерных матриц [41]. Доказано, что диаметр волокна пропорционален концентрации раствора: чем ниже концентрация, тем меньший диаметр волокна может быть получен, ввиду большого количества растворителя в растворе, который испаряется во время процесса, оставляя полимер [42,43]. Другие работы показывают, что при увеличении концентрации увеличивается проводимость раствора, и, если электропроводимость выше, диаметр волокна становится тоньше [44]. Подаваемое напряжение также оказывает эффект на размер волокна: по данным некоторых авторов, увеличение напряжения уменьшает диаметр волокна, тогда как другие авторы доказывают обратное [39,41-46]. Диаметр волокна может уменьшаться за счет увеличения напряжения, поскольку возрастает сила электростатического растяжения, и в таких условиях струя ускоряется в электрическом поле, образуя более тонкие волокна [45]. С другой стороны, увеличение напряжения создает больший поверхностный заряд потока, что увеличивает его общую скорость от наконечника иглы до коллектора и, в конечном итоге, уменьшает диаметр волокна [46]. Некоторые же исследователи утверждают, что напряжение вовсе не влияет на диаметр волокон [39].

Для производства волокон методом электроспиннинга можно использовать сочетание двух материалов; для этого существует несколько техник [41]. Первая заключается в смешивании материалов до загрузки раствора в шприц, при этом оба материала должны иметь равную вязкость и хорошую растворимость в одном и том же растворителе. Другая техника – коаксиальный электроспиннинг, при котором материалы подаются отдельно и проходят через специальную коаксиальную фильеру, в результате чего волокно имеет два слоя – внутренний и наружный, расположенные коаксиально.

Несмотря на появление и бурное развитие таких технологий, как фотолитография и 3D-принтинг, электроспиннинг не оставляет лидирующих позиций вследствие простоты, низкой стоимости и высокой эффективности. За последние годы было изобретено множество модификаций методических подходов к электроспиннингу: безыгольные установки, высокоскоростные вращающиеся цилиндры и т.д., благодаря чему технология электроспиннинга в настоящее время переживает переход на качественно иной уровень.

Материалы для тканевой инженерии

Наиболее сложная проблема в производстве тканеинженерных матриц - это сложность воссоздания микросреды, схожей с нативной тканью [46]. В поис-

ках биосовместимых компонентов был изучен огромный спектр материалов и их комбинаций, однако и по сей день поиски идеального материала продолжаются. Использование натуральных полимеров заманчиво, в первую очередь, сохранением их исходных свойств, главным из которых является способность создавать и поддерживать межклеточные связи [45]. К наиболее распространенным биополимерам относятся желатин, хитозан, коллаген, альгинат и фиброин шелка: они являются биорезорбируемыми и биосовместимыми [45]. Однако их применение лимитировано недостатками, связанными с механическими свойствами. Кроме того, некоторые естественные биополимеры сложнее изготовить вследствие их сложных химических структур, плохой растворимости и высокого поверхностного натяжения [34,37]. Эти ограничения естественных биополимеров могут быть преодолены с использованием гибридной системы, состоящей из смеси природного биополимера и биосовместимого синтетического полимера [46,47]. Синтетические полимеры, используемые для электроспиннинга, легкодоступны, их стоимость, в отличие от натуральных компонентов, гораздо ниже, а механические свойства переменнее. Синтетические полимеры и сополимеры, такие, как поликапролактон, поливиниловые спирты, поли-L-лактид-капролактон в сочетании с различными наполнителями стали в настоящее время материалами выбора в производстве тканеинженерных матриц методом электроспиннинга [41].

Поликапролактон представляет собой биodeградируемый полиэфир, который имеет ряд преимуществ перед другими полимерами: обладает низкой вязкостью, низкой температурой плавления и устойчив к хлору, растворителям, жирам и влаге. Более того, он обладает оптимальной скоростью деградации, хорошими механическими свойствами, а также прост в применении [41]. Химическая структура поликапролактона позволяет связывать другие функциональные группы для изменения гидрофильности, адгезивности и биосовместимости. Группа авторов под руководством Walpoth и Moeller опубликовали серию статей по результатам имплантации графтов, созданных на основе поликапролактона, в позицию абдоминальной аорты крысам [48]. Проприодимость графтов составила 100% без единого случая тромбоза в отсутствие антикоагулянтной или антиагрегантной терапии. Скорость деградации матрицы к 18 месяцу наблюдения составила около 78%. В данной модели невозможно судить о механической стабильности графта при полной деградации матрицы, так как жизненный цикл подопытных животных составляет около 2 лет. Существует мнение, что при сочетании поликапролактона с натуральными полимерами - коллагеном, эластином, хитозаном возможно создать графт, приближенный по свойствам к сосудам мышечно-эластического типа [49-52]. В.Tillman и соавторы изучали графты, созданные на основе поликапролактона и коллагена I типа (в соот-

ношении 1:1) [49], а S. Wise с коллегами - двухслойные графты из поликапролактона и рекомбинантного человеческого тромбоэластина, в качестве протеза для замещения внутренней грудной артерии кролика [50]. Обе группы исследователей пишут о 100% проходимости в течение 4 недель и сниженной тромбогенности.

Сополимер капролактона и L-лактида совмещает в себе преимущества обоих полимеров с оптимальной скоростью деградации. Поли-L-лактид-капролактон впервые был использован в 2007 С. Hashi для электроформования сосудистых графтов [53]. Первые эксперименты проходили с созданием 2D-объектов, однако в последующих работах авторы применили более современные методы с крутящейся иглой и продольно смещающимся коллектором [54]. Внутреннюю поверхность графта дополнительно обрабатывали гирудином и имплантировали крысам в позицию общей сонной артерии. Группа контроля включала графты из поли-L-лактид-капролактона без обработки гирудином. Авторы показали, что необработанные графты из поли-L-лактид-капролактона имеют повышенную тромбогенность с 50% частотой окклюзии, в то время как поли-L-лактид-капролактон в сочетании с гирудином снижает риск окклюзий до 17%. R. Janairo показал на животной модели, что кондуиты из поли-L-лактид-капролактона, обработанные муцином, обладают повышенной антиагрегантной способностью, что приводит к отличной проходимости сосуда, повышенной клеточной инфильтрации микропор и быстрому клеточному заселению матрицы [55]. Тем не менее, матрицы из поли-L-лактид-капролактона не деградировали за время изучения *in vivo*, что ставит под сомнение образование и рост нового сосуда.

Группа исследователей под руководством S. Ramakrishna использовала сополимер поли-L-молочной кислоты и поли-ε-капролактона (в сочетании 70:30) с покрытием кондуита коллагеном после обработки графта атмосферной плазмой для улучшения гидрофильности. Внутренний диаметр протеза составил 1 мм при диаметре волокна 470 нанометров. Механическое тестирование на прочность показало, что упруго-эластические свойства электроспиннинговой модели ближе к характеристикам артерии человека, чем PTFE графту [56]. В пилотном исследовании на кроликах авторы имплантировали графт из сополимера в позицию бедренной вены. Через 7 недель графты были эксплантаны. Авторы отметили хорошую проходимость сосуда и отсутствие тромбов на стенке графта.

Результаты: из сферы идей в сферу реальных технологий

В настоящее время существует два подхода к созданию тканеинженерных сердечно-сосудистых имплантатов, аналогичных по своей логической последовательности: создание биорезорбируемой матрицы (как правило, методом электроспиннинга) – клеточное наполнение матрицы – самоорганизация структуры

под влиянием внешних и внутренних условий в жизнеспособный трансплантат, аналогичный в анатомо-функциональном отношении замещаемому элементу [57-59]:

1) Выращивание в биореакторе путем заселения биорезорбируемой полимерной матрицы ауто- или аллоклетками. При этом необходимы следующие условия: достаточно высокая скорость резорбции матрицы с одновременной структурной самоорганизацией ткани и приобретением ею анатомо-функциональных характеристик, идентичных замещаемому элементу;

2) Имплантация в пораженную зону сердечно-сосудистой системы пациента биорезорбируемой матрицы, обладающей необходимыми анатомическими параметрами и упруго-прочностными характеристиками, которая будет постепенно резорбироваться и заселяться аутологичными циркулирующими в периферической крови эндотелиоцитами или предшественниками эндотелиоцитов, а за счет миграции из пограничных областей здоровой ткани - мезенхимными клетками и миоцитами, что позволит сформироваться сосуду и/или клапану *in situ*.

Первый подход привлекателен возможностью получения полностью сформированного, готового трансплантата с микроархитектоникой, приближенной к естественной. Однако в настоящее время он непригоден для широкого использования в клинических условиях в связи со значительными технологическими сложностями, малыми сроками хранения таких трансплантатов и рядом побочных эффектов, возможных при использовании аллоклеточного ресурса. Ориентироваться на аутоклеточный ресурс в ежедневной клинической практике пока вообще невозможно. Именно поэтому работы в данном направлении так и не вышли еще за пределы эксперимента.

Поэтому в современных условиях значительно выше потенциал реализации направления, связанного с созданием имплантируемых, биорезорбируемых *in situ* матриц. Данный подход обеспечивает технологичность и стандартизацию, необходимые в любом производстве, в том числе, биотехнологическом. Готовые матрицы могут храниться стерильными в течение достаточно продолжительного срока, что очень важно для клинической практики. Важным аспектом является также то, что при данном подходе для «выращивания» органа или ткани *in situ* всегда используются только аутоклетки.

Первая тканеинженерная конструкция – матрица из поликапролактона и полигликолевой кислоты, заселенная аутологичными клетками, полученными из сегмента периферической вены – была имплантирована человеку в позицию легочной артерии в 1999 г. в Японии [21]. Под руководством Т. Shinoka программа клинического внедрения тканеинженерных правосторонних кондуитов для коррекции врожденных пороков сердца была запущена в Nationwide Children's Hospital (Columbus, OH) в США в 2011 г. Исследования,

проведенные за это десятилетие в рамках программы по тканевой инженерии, возглавляемой Т. Shinoka и С. Breuer, позволили установить ряд закономерностей, определяющих современные тенденции в развитии тканевой инженерии элементов сердечно-сосудистой системы. С одной стороны, было доказано, что имплантированные полимерные матрицы действительно замещаются живой, самообновляющейся тканью и, соответственно, имеют потенциал роста, что крайне важно для педиатрической кардиохирургии [21]. С другой стороны, выяснилось, что клетки, которыми перед имплантацией заселяют матрицу *in vitro*, покидают ее в течение первых дней после пребывания в организме, и основное клеточное наполнение идет за счет клеток, проникающих в матрицу из кровотока. Важную роль при этом имеют воспалительный процесс и сопровождающий его специфический сигналинг [60].

В связи с этим интенсифицировалась разработка альтернативного подхода к созданию тканеинженерных конструкций. Он заключается в модификации поверхности (так называемой «функционализации») матриц, обеспечивающей клеточное наполнение объема матрицы *in situ*. Такой подход дает дополнительные преимущества в виде возможности избежать травматичной процедуры получения аутогенного клеточного материала, а также культивирования клеток *in vitro* – мероприятия дорогостоящего и несущего большое количество рисков. Концепция функционализации базируется на создании условий для адгезии к матрице клеток из кровотока, причем основной упор делается на эндотелиальные клетки или предшественники эндотелиоцитов. Такую адгезию, по мнению исследователей, должны обеспечить антитела (например, анти-CD34 или анти-CD133), производные фибронектина (RGD- или REDV-пептиды), ламинина (YIGSR-пептид), гепарин или ростовые факторы (VEGF, TGF и др.) [61].

Недостаток такого подхода заключается в том, что, за исключением антител, данные молекулы не обладают селективностью и могут привлекать в матрицу различные типы клеток, причем дальнейшую дифференцировку этих клеток невозможно прогнозировать. Так при использовании TGFb1 наблюдали дифференцировку эндотелиальных клеток в мезенхимальные [62], а при использовании SDF1 α – наполнение матрицы предшественниками гладкомышечных клеток [63]. Даже при использовании, казалось бы, селективных антител - к CD34 – в качестве осложнения была отмечена массивная гиперплазия неоинтимы [64].

В настоящее время одним из наиболее эффективных подходов представляется функционализация матриц с использованием RGD-пептида, приводящая к усилению реэндотелизации *in situ* рекрутированием предшественников эндотелиальных клеток [65]. На основе такого подхода компанией Xeltis (Швейцария-Нидерланды) был создан бесклапанный кавопульмональный кондуит для реконструкции путей оттока из

правого желудочка, и в 2013 г. начата его клиническая апробация в НЦССХ им. А.Н.Бакулева [66].

Несмотря на эти оптимистичные данные, Toshiharu Shinoka в своем сообщении высказал обеспокоенность медленной абсорбцией кондуита Xeltis: на животной модели элементы полимерных материалов сохраняются в течение 53 недель [67]. Медленная абсорбция материала может приводить к ранней кальцификации и стенозу кондуита за счет разрастания неоинтимы.

Нельзя назвать оптимальными и результаты, полученные при клинической апробации быстро резорбируемых матриц, заселенных клетками костного мозга («tissue-engineered vascular grafts» (TEVG), разработанных самим Т. Shinoka с соавторами [68]. TEVG был имплантирован 25 пациентам, как экстракардиальный конduit для процедуры Фонтена. По данным N. Hibino и соавторов, у 40% пациентов развились стенозы кондуита, потребовавшие баллонной ангиопластики в течение 10-летнего периода наблюдения [69]. Y. Lee и T. Fukunishi считают, что более высокая концентрация клеток костного мозга, заселенных на матрицу, может резко сократить частоту стенозов; это было показано ими на животной модели [70, 71]. В настоящее время Т. Shinoka и коллеги готовятся к имплантации на модели человека TEVG второго поколения.

Анализ эволюционного развития проблемы свидетельствует о том, что дальнейший прогресс тканевой инженерии будет связан с трансляционными исследованиями, использующими последние достижения химии полимеров и молекулярной биологии. Так, например, оригинальное исследование китайских ученых, опубликованное в 2015 г. и не получившее пока резонанса в мировой литературе, обосновывает возможность использования РНК-аптамеров для селективного хоуминга предшественников эндотелиоцитов CD133+ на тканеинженерной матрице [72]. Поиски в области полимеров направлены на синтез супрамолекулярных соединений, обеспечивающих контролируемую скорость резорбции, заданную пористость в каждом слое конструкции с перспективой формирования аналогичных естественным тканевым слоям, мимикрию биомеханических свойств замещающей ткани [73].

На современном этапе развития данной отрасли науки большой интерес вызывает изучение возможности совмещения преимуществ регенеративных технологий и мини-инвазивной транскатетерной имплан-

тации элементов сердечно-сосудистой системы. Такой подход получил интенсивное развитие в последние годы, о чем свидетельствуют публикации упомянутой ранее объединенной группы исследователей из университетов Цюриха и Эйнховена [74,75], а также ученых из мюнхенских Ludwig Maximilians University и Technical University [76], и университета Аахена [77].

Заключение

Дальнейший прогресс тканевой инженерии невозможен, пока не будут решены следующие проблемы:

1) Выбор из широкого спектра уже существующих либо синтез новых полимеров для создания матриц, отвечающих следующим характеристикам: био- и гемосовместимость; прогнозируемая скорость резорбции, не связанная с индивидуальной вариабельностью среды реципиента и обеспечивающая оптимальный временной баланс «резорбция полимера – клеточное наполнение и самоорганизация ткани»; адекватные упруго-прочностные свойства и пористость имплантата на протяжении всего периода клеточного заселения и реструктуризации;

2) Совершенствование аппаратов и методов электроспиннинга, позволяющих тонко регулировать наноструктуру различных слоев матриц, получать матрицы сложной формы (например, клапаны сердца и клапан-содержащие кондуиты, фрагменты венозной стенки с клапанами);

3) Поиск оптимальных клеточных аттрактантов для селективного заполнения клетками различных слоев матрицы с целью получения тканеинженерной структуры, максимально приближенной к естественной, обеспечивающих контролируемую дифференцировку клеток и нарастание клеточной массы для формирования de novo адекватной структуры ткани; выбор методов их прикрепления к матрице без потери активности и селективности в процессе изготовления, хранения и функционирования матрицы.

Дополнительная информация

Конфликт интересов

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

Источник финансирования – Исследование не имело спонсорской поддержки.

Благодарность:

Авторы выражают благодарность Шепелю Евгению Витальевичу за техническую помощь при написании статьи.

Список литературы

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL. Heart Disease and Stroke Statistics—2013 Update A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2013; 127(1): e6–e245. doi:10.1161/CIR.0b013e31828124ad.
2. MacGrogan D, Luna-Zurita L, de la Pompa JL. Notch signaling in cardiac valve development and disease. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011;91(6):449–459. doi:10.1002/bdra.20815.

References

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL. Heart Disease and Stroke Statistics—2013 Update A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2013; 127(1): e6–e245. doi:10.1161/CIR.0b013e31828124ad.
2. MacGrogan D, Luna-Zurita L, de la Pompa JL. Notch signaling in cardiac valve development and disease. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011;91(6):449–459. doi:10.1002/bdra.20815.

3. Cheung DY, Duan B, Butcher JT. Current progress in tissue engineering of heart valves: multiscale problems, multiscale solutions. *Expert Opin Biol Ther.* 2015;15(8):1155-72. doi: 10.1517/14712598.2015.
4. Vitanova K, Cleuziou J, Hörer J. Which type of conduit to choose for right ventricular outflow tract reconstruction in patients below 1 year of age? *Eur J Cardiothorac Surg.* (2014) 46 (6): 961-966. DOI: 10.1093/ejcts/ezu080
5. Meyns B, Van Garsse L, Boshoff D. The Contegra conduit in the right ventricular outflow tract induces supraaortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;128:834–40. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2004.08.015
6. Yong MS, Yim D, d'Udekem Y. Medium-term outcomes of bovine jugular vein graft and homograft conduits in children. *ANZ J. Surg.* 2015. V.85. P.381-385. DOI: 10.1111/ans.13018
7. Журявлева И.Ю., Ничай Н.Р., Докучаева А.А. Клинико-морфологический анализ дисфункции кондукта contegra у пациентов первого года жизни. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2016; 20: 1: 56-61. DOI: <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2016-1-56-61>
8. Омелченко А.Ю., Соинов И.А., Горбатых Ю.Н. Дисфункция правого желудочка у пациентов после коррекции тетрады Фалло: все ли вопросы решены? *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2017;(6): 84-90. DOI:10.17116/hirurgia2017684-90
9. Vacanti CA, Langer R, Schloo B. Synthetic polymers seeded with chondrocytes provide a template for new cartilage formation. *Plast Reconstr Surg.* 1991; 88: 753–59
10. Nerem RM. Cellular engineering. *Ann Biomed Eng.* 1991; 19: 529–45
11. Smit FE and Dohmen P. Cardiovascular Tissue Engineering: Where We Come From and Where Are We Now? *Med Sci Monit Basic Res.* 2015; 21: 1–3. doi: 10.12659/MSMBR.893546
12. Deutsch M, Meinhart J, Vesely M. In vitro endothelialization of expanded polytetrafluoroethylene grafts: a clinical case report after 41 months of implantation. *J Vasc Surg.* 1997; 25: 757–63. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0741-5214\(97\)70307-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0741-5214(97)70307-0)
13. Zilla P, Fasol R, Deutsch M. Endothelial cell seeding of polytetrafluoroethylene vascular grafts in humans: a preliminary report. *J Vasc Surg.* 1987; 6: 535–41. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0741-5214\(87\)90266-7](http://dx.doi.org/10.1016/0741-5214(87)90266-7)
14. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J. BASIL trial Participants. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: Analysis of amputation free and overall survival by treatment received. *J Vasc Surg.* 2010; 51: 185–31S. doi: 10.1016/j.jvs.2010.01.074.
15. Zilla P, von Oppell U, Deutsch M. The endothelium: a key to the future. *J Card Surg.* 1993; 8: 32–60
16. Deutsch M, Meinhart J, Fischlein T. Clinical autologous in vitro endothelialization of infrainguinal ePTFE grafts in 100 patients: a 9-year experience. *Surgery.* 1999; 126: 847–55. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0039-6060\(99\)70025-5](https://doi.org/10.1016/S0039-6060(99)70025-5)
17. Dohmen PM, Pruss A, Koch C. Six years of clinical follow-up with endothelial cell-seeded small-diameter vascular grafts during coronary bypass surgery. *J Tissue Eng.* 2013; 4: 2041731413504777. DOI: 10.1177/2041731413504777
18. Dohmen PM, Gabbieri D, Lembcke A. Endothelial cell-seeded bovine internal mammary artery for complete revascularization. *Ann Thorac Surg.* 2007; 83: 1168–69. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2006.08.003
19. Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering. *Science.* 1993; 260: 920–26
20. Shinoka T, Breuer CK, Tanel RE. Tissue engineering heart valves: valve leaflet replacement study in a lamb model. *Ann Thorac Surg.* 1995; 60: S513–16. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0003-4975\(95\)00733-4](http://dx.doi.org/10.1016/0003-4975(95)00733-4)
21. Shin'oka T, Imai Y, Ikada Y. Transplantation of a tissue-engineered pulmonary artery. *N Engl J Med.* 2001; 344: 532–33. DOI: 10.1056/NEJM200102153440717
22. Shin'oka T, Matsumura G, Hibino N. Midterm clinical result of tissueengineered vascular autografts seeded with autologous bone marrow cells. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005; 129: 1330–38. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2004.12.047
23. Dohmen PM, Lembcke A, Hotz H. Ross operation with a tissue-engineered heart valve. *Ann Thorac Surg.* 2002; 74: 1438–42. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(02\)03881-X](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(02)03881-X).
24. Dohmen PM, Lembcke A, Holinski S. Ten years of clinical results with a tissue-engineered pulmonary valve. *Ann Thorac Surg.* 2011; 92: 1308–14. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2011.06.009
25. Picard-Deland M, Ruel J, Galbraith T, et al: Tissue-Engineered Tubular Heart Valves Combining a Novel Precontraction Phase with the Self-Assembly Method. *Ann Biomed Eng.* 2017;45(2):427-438. doi: 10.1007/s10439-016-1708-1.
26. Dohmen PM, da Costa F, Lopes SV. Successful implantation of a decellularized equine pericardial patch into the systemic circulation. *Med Sci Monit Basic Res.* 2014;20:1-8. doi: 10.12659/MSMBR.889915.
27. Shinoka T, Breuer C. Tissue-engineered blood vessels in pediatric cardiac surgery. *Yale J Biol Med.* 2008;81:161-6
28. Sridhar R, Lakshminarayanan R, Madhaiyan K. Electrosprayed nanoparticles and electrospun nanofibers based on natural materials: applications in tissue regeneration, drug delivery and pharmaceuticals. *Chem Soc Rev.* 2015 Feb 7;44(3):790-814. doi: 10.1039/c4cs00226a.
29. Rajzer I, Menaszek E, Kwiatkowski R. Electrospun gelatin/poly(ε-caprolactone) fibrous scaffold modified with calcium phosphate

- for bone tissue engineering. *Mater Sci Eng.* 2014; 44, 183–190. doi:10.1016/j.msec.2014.08.017
30. Zeleny J. The electrical discharge from liquid points, and a hydrostatic method of measuring the electric intensity at their surfaces. *Phys Rev* 1914; 3(2), 69.
 31. Formhals A. Process and apparatus for preparing artificial threads. United States Patent 1934; 1975504.
 32. Li D, Xia Y. Electrospinning of nanofibers: reinventing the wheel? *Adv Mater.* 2004; 16: 1151-1170. DOI: 10.1002/adma.200400719
 33. Sharifi F, Sooriyachchi AC, Altural H. Fiber Based Approaches as Medicine Delivery Systems. *Acs Biomaterials Science & Engineering.* 2016; 2:1411-1431. DOI: 10.1021/acsbomaterials.6b00281
 34. Qi S, Craig D. Recent developments in micro-and nanofabrication techniques for the preparation of amorphous pharmaceutical dosage forms. *Adv Drug Deliv Rev.* 2016;100:67-84. doi: 10.1016/j.addr.2016.01.003
 35. Babitha S, Rachita L, Karthikeyan K. Electrospun protein nanofibers in healthcare: A review. *Int J Pharm.* 2017;523(1):52-90. doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.03.013.
 36. Sill TJ, von Recum HA. Electrospinning: Applications in drug delivery and tissue engineering. *Biomaterials.* 2008;29(13):1989-2006. doi: 10.1016/j.biomaterials.2008.01.011
 37. Rezaei A, Nasirpour A, Fathi M. Application of Cellulosic Nanofibers in Food Science Using Electrospinning and Its Potential Risk. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety.* 2015; 14: 269-284. DOI: 10.1111/1541-4337.12128
 38. Casper CL, Stephens JS, Tassi NG. Controlling surface morphology of electrospun polystyrene fibers: effect of humidity and molecular weight in the electrospinning process. *Macromolecules.* 2004; 37: 573-578. DOI: 10.1021/ma0351975
 39. Ki CS, Baek DH, Gang KD. Characterization of gelatin nanofiber prepared from gelatin-formic acid solution. *Polymer.* 2005; 46: 5094-5102. DOI: https://doi.org/10.1016/j.polymer.2005.04.040
 40. Megelski S, Stephens JS, Chase DB. Micro -and nanostructured surface morphology on electrospun polymer fibers. *Macromolecules.* 2002; 35: 8456-8466. DOI: 10.1021/ma020444a
 41. Rocco KA, Maxfield MW, Best CA. In vivo applications of electrospun tissue-engineered vascular grafts: a review. *Tissue Eng Part B Rev.* 2014 Dec;20(6):628-40. doi: 10.1089/ten.TEB.2014.0123.
 42. Rathore A, Cleary M, Naito Y. Development of tissue engineered vascular grafts and application of nanomedicine. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol.* 2012;4(3):257-72. doi: 10.1002/wnan.1166.
 43. Babitha S, Rachita L, Karthikeyan K. Electrospun protein nanofibers in healthcare: A review. *Int J Pharm.* 2017;523(1):52-90. doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.03.013.
 44. Khadka DB, Cross MC, Haynie DT. A synthetic polypeptide electrospun biomaterial. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2011;3(8):2994-3001. doi: 10.1021/am200498r.
 45. Kriegel C, Arecchi A, Kit K. Fabrication, functionalization, and application of electrospun biopolymer nanofibers. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2008;48(8):775-97. doi: 10.1080/10408390802241325.
 46. Liu G, Gu Z, Hong Y. Electrospun starch nanofibers: Recent advances, challenges, and strategies for potential pharmaceutical applications. *J Control Release.* 2017 Apr 28;252:95-107. doi: 10.1016/j.jconrel.2017.03.016.
 47. Silva I, Gurruchaga M, Goni I. Scaffolds based on hydroxypropyl starch: Processing, morphology, characterization, and biological behavior. *J Appl Polym Sci.* 2013. 127, 3; 1475-1484. DOI: 10.1002/app.37551
 48. Pektok E, Nottelet B, Tille JC. Degradation and healing characteristics of small-diameter poly(epsilon-caprolactone) vascular grafts in the rat systemic arterial circulation. *Circulation.* 2008;118(24):2563-70. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.795732.
 49. Tillman BW, Yazdani SK, Lee SJ. The in vivo stability of electrospun polycaprolactone-collagen scaffolds in vascular reconstruction. *Biomaterials.* 2009;30(4):583-8. doi: 10.1016/j.biomaterials.2008.10.006.
 50. Wise SG, Byrom MJ, Waterhouse A. A multilayered synthetic human elastin/polycaprolactone hybrid vascular graft with tailored mechanical properties. *Acta Biomater.* 2011;7(1):295-303. doi: 10.1016/j.actbio.2010.07.022.
 51. Zhou M, Qiao W, Liu Z. Development and in vivo evaluation of small-diameter vascular grafts engineered by outgrowth endothelial cells and electrospun chitosan/poly(epsilon-caprolactone) nanofibrous scaffolds. *Tissue Eng Part A.* 2014;20(1-2):79-91. doi: 10.1089/ten.TEA.2013.0020.
 52. Zhao J, Qiu H, Chen DL. Development of nanofibrous scaffolds for vascular tissue engineering. *Int J Biol Macromol.* 2013;56:106-13. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2013.01.027.
 53. Hashi CK, Zhu Y, Yang GY. Antithrombogenic property of bone marrow mesenchymal stem cells in nanofibrous vascular grafts. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(29):11915-20. DOI: 10.1073/pnas.0704581104
 54. Hashi CK, Derugin N, Janairo RR. Antithrombogenic modification of small-diameter microfibrous vascular grafts. *Arterioscler Thromb Vase Biol.* 2010 Aug;30(8):1621-7. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.208348.

55. Janaïro RR, Zhu Y, Chen T. Mucin covalently bonded to microfibers improves the patency of vascular grafts. *Tissue Eng Part A*. 2014;20(1-2):285-93. doi: 10.1089/ten.TEA.2013.0060.
56. He W, Ma Z, Teo WE. Tubular nanofiber scaffolds for tissue engineered small-diameter vascular grafts. *J Biomed Mater Res A*. 2009;90(1):205-16. doi: 10.1002/jbm.a.32081.
57. Sugiura T, Tara S, Nakayama H, Yi T, Lee YU, Shoji T. Fast-degrading bioresorbable arterial vascular graft with high cellular infiltration inhibits calcification of the graft. *J Vasc Surg*. 2017 Jul;66(1):243-250. doi: 10.1016/j.jvs.2016.05.096.
58. Fukunishi T, Best CA, Sugiura T, Shoji T, Yi T, Udelsman B. Tissue-Engineered Small Diameter Arterial Vascular Grafts from Cell-Free Nanofiber PCL/Chitosan Scaffolds in a Sheep Model. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158555. doi: 10.1371/journal.pone.0158555.
59. Antonova LV, Seifalian AM, Kutikhin AG. Bioabsorbable Bypass Grafts Biofunctionalised with RGD Have Enhanced Biophysical Properties and Endothelialisation Tested In vivo. *Front Pharmacol*. 2016;7:136. doi: 10.3389/fphar.2016.00136
60. Vogel G. Tissue engineering. Mending the youngest hearts. *Science* 2011;333: 1088-93. doi: 10.1126/science.333.6046.1088.
61. Emmert MY, Fioretta ES, Hoerstrup SP. Translational Challenges in Cardiovascular Tissue Engineering. *J Cardiovasc Transl Res*. 2017. doi: 10.1007/s12265-017-9728-2
62. Wang H., Leinwand L. A., Anseth, K. S. Cardiac valve cells and their microenvironment - insights from in vitro studies. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(12):715-27. doi: 10.1038/nrcardio.2014.162.
63. Yin, Y., Zhao, X., Fang, Y., et al. SDF-1 α involved in mobilization and recruitment of endothelial progenitor cells after arterial injury in mice. *Cardiovasc Pathol*. 2010;19(4):218-27. doi: 10.1016/j.carpath.2009.04.002.
64. Rotmans JI, Heyligers JM, Verhagen HJ. In vivo cell seeding with anti-CD34 antibodies successfully accelerates endothelialization but stimulates intimal hyperplasia in porcine arteriovenous expanded polytetrafluoroethylene grafts. *Circulation*. 2005;112(1):12-8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.504407
65. Kang TY, Lee JH, Kim BJ. In vivo endothelialization of tubular vascular grafts through in situ recruitment of endothelial and endothelial progenitor cells by RGD-fused mussel adhesive proteins. *Biofabrication*. 2015;7(1):015007. doi: 10.1088/1758-5090/7/1/015007.
66. Bockeria LA, Svanidze O, Kim A. Total cavopulmonary connection with a new bioabsorbable vascular graft: First clinical experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;153(6):1542-1550. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2016.11.071
67. Shinoka T. What is the best material for extracardiac Fontan operation? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;153(6):1551-1552. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2017.02.023
68. Shinoka T, Matsumura G, Hibino N. Midterm clinical results of tissue-engineered vascular autografts seeded with autologous bone marrow cells. *J. Thorac. Cardiovasc Surg*. 2005;129:1330-8. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2004.12.047
69. Hibino N, McGillicuddy E, Matsumura G. Late term results of tissue-engineered vascular grafts in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;139:431-6. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2009.09.057
70. Lee YU, Mahler N, Best CA. Rational design of an improved tissue-engineered vascular graft: determining the optimal cell dose and incubation time. *Regen Med*. 2016;11:159-67. DOI: 10.2217/rme.15.85
71. Fukunishi T, Best CA, Ong CS. Role of bone marrow mononuclear cell seeding for nanofiber vascular grafts. *Tissue Eng Part A*. 2017. DOI: 10.1089/ten.TEA.2017.0044
72. Chen W, Zeng W, Sun J. Construction of an Aptamer-SiRNA Chimera-Modified Tissue-Engineered Blood Vessel for Cell-Type-Specific Capture and Delivery. *ACS Nano*. 2015;9(6):6069-76. doi: 10.1021/acsnano.5b01203
73. Morgan KY, Sklaviadis D, Tochka ZL. Multi-Material Tissue Engineering Scaffold with Hierarchical Pore Architecture. *Adv Funct Mater*. 2016;26(32):5873-5883. DOI: 10.1002/adfm.201601146
74. Emmert MY, Weber B, Falk V. Transcatheter tissue engineered heart valves. *Expert Rev Med Devices*. 2014;11(1):15-21. doi: 10.1586/17434440.2014.864231.
75. Driessen-Mol A, Emmert MY, Dijkman PE. Transcatheter Implantation of Homologous "Off-the-Shelf" Tissue-Engineered Heart Valves With Self-Repair Capacity: Long-Term Functionality and Rapid In Vivo Remodeling in Sheep. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(13):1320-9. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.082.
76. Koenig F, Lee JS, Akra B. Is Transcatheter Aortic Valve Implantation of Living Tissue-Engineered Valves Feasible? An In Vitro Evaluation Utilizing a Decellularized and Reseeded Biohybrid Valve. *Artif Organs*. 2016;40(8):727-37. doi: 10.1111/aor.12683.
77. Moreira R, Velz T, Alves N. Tissue-Engineered Heart Valve with a Tubular Leaflet Design for Minimally Invasive Transcatheter Implantation. *Tissue Eng Part C Methods*. 2015;21(6):530-40. doi: 10.1089/ten.TEC.2014.0214
55. Janaïro RR, Zhu Y, Chen T. Mucin covalently bonded to microfibers improves the patency of vascular grafts. *Tissue Eng Part A*. 2014;20(1-2):285-93. doi: 10.1089/ten.TEA.2013.0060.
56. He W, Ma Z, Teo WE. Tubular nanofiber scaffolds for tissue engineered small-diameter vascular grafts. *J Biomed Mater Res A*. 2009;90(1):205-16. doi: 10.1002/jbm.a.32081.
57. Sugiura T, Tara S, Nakayama H, Yi T, Lee YU, Shoji T. Fast-degrading bioresorbable arterial vascular graft with high cellular infiltration inhibits calcification of the graft. *J Vasc Surg*. 2017 Jul;66(1):243-250. doi: 10.1016/j.jvs.2016.05.096.
58. Fukunishi T, Best CA, Sugiura T, Shoji T, Yi T, Udelsman B. Tissue-Engineered Small Diameter Arterial Vascular Grafts from Cell-Free Nanofiber PCL/Chitosan Scaffolds in a Sheep Model. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158555. doi: 10.1371/journal.pone.0158555.
59. Antonova LV, Seifalian AM, Kutikhin AG. Bioabsorbable Bypass Grafts Biofunctionalised with RGD Have Enhanced Biophysical Properties and Endothelialisation Tested In vivo. *Front Pharmacol*. 2016;7:136. doi: 10.3389/fphar.2016.00136
60. Vogel G. Tissue engineering. Mending the youngest hearts. *Science* 2011;333: 1088-93. doi: 10.1126/science.333.6046.1088.
61. Emmert MY, Fioretta ES, Hoerstrup SP. Translational Challenges in Cardiovascular Tissue Engineering. *J Cardiovasc Transl Res*. 2017. doi: 10.1007/s12265-017-9728-2
62. Wang H., Leinwand L. A., Anseth, K. S. Cardiac valve cells and their microenvironment - insights from in vitro studies. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(12):715-27. doi: 10.1038/nrcardio.2014.162.
63. Yin, Y., Zhao, X., Fang, Y., et al. SDF-1 α involved in mobilization and recruitment of endothelial progenitor cells after arterial injury in mice. *Cardiovasc Pathol*. 2010;19(4):218-27. doi: 10.1016/j.carpath.2009.04.002.
64. Rotmans JI, Heyligers JM, Verhagen HJ. In vivo cell seeding with anti-CD34 antibodies successfully accelerates endothelialization but stimulates intimal hyperplasia in porcine arteriovenous expanded polytetrafluoroethylene grafts. *Circulation*. 2005;112(1):12-8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.504407
65. Kang TY, Lee JH, Kim BJ. In vivo endothelialization of tubular vascular grafts through in situ recruitment of endothelial and endothelial progenitor cells by RGD-fused mussel adhesive proteins. *Biofabrication*. 2015;7(1):015007. doi: 10.1088/1758-5090/7/1/015007.
66. Bockeria LA, Svanidze O, Kim A. Total cavopulmonary connection with a new bioabsorbable vascular graft: First clinical experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;153(6):1542-1550. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2016.11.071
67. Shinoka T. What is the best material for extracardiac Fontan operation? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;153(6):1551-1552. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2017.02.023
68. Shinoka T, Matsumura G, Hibino N. Midterm clinical results of tissue-engineered vascular autografts seeded with autologous bone marrow cells. *J. Thorac. Cardiovasc Surg*. 2005;129:1330-8. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2004.12.047
69. Hibino N, McGillicuddy E, Matsumura G. Late term results of tissue-engineered vascular grafts in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;139:431-6. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2009.09.057
70. Lee YU, Mahler N, Best CA. Rational design of an improved tissue-engineered vascular graft: determining the optimal cell dose and incubation time. *Regen Med*. 2016;11:159-67. DOI: 10.2217/rme.15.85
71. Fukunishi T, Best CA, Ong CS. Role of bone marrow mononuclear cell seeding for nanofiber vascular grafts. *Tissue Eng Part A*. 2017. DOI: 10.1089/ten.TEA.2017.0044
72. Chen W, Zeng W, Sun J. Construction of an Aptamer-SiRNA Chimera-Modified Tissue-Engineered Blood Vessel for Cell-Type-Specific Capture and Delivery. *ACS Nano*. 2015;9(6):6069-76. doi: 10.1021/acsnano.5b01203
73. Morgan KY, Sklaviadis D, Tochka ZL. Multi-Material Tissue Engineering Scaffold with Hierarchical Pore Architecture. *Adv Funct Mater*. 2016;26(32):5873-5883. DOI: 10.1002/adfm.201601146
74. Emmert MY, Weber B, Falk V. Transcatheter tissue engineered heart valves. *Expert Rev Med Devices*. 2014;11(1):15-21. doi: 10.1586/17434440.2014.864231.
75. Driessen-Mol A, Emmert MY, Dijkman PE. Transcatheter Implantation of Homologous "Off-the-Shelf" Tissue-Engineered Heart Valves With Self-Repair Capacity: Long-Term Functionality and Rapid In Vivo Remodeling in Sheep. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(13):1320-9. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.082.
76. Koenig F, Lee JS, Akra B. Is Transcatheter Aortic Valve Implantation of Living Tissue-Engineered Valves Feasible? An In Vitro Evaluation Utilizing a Decellularized and Reseeded Biohybrid Valve. *Artif Organs*. 2016;40(8):727-37. doi: 10.1111/aor.12683.
77. Moreira R, Velz T, Alves N. Tissue-Engineered Heart Valve with a Tubular Leaflet Design for Minimally Invasive Transcatheter Implantation. *Tissue Eng Part C Methods*. 2015;21(6):530-40. doi: 10.1089/ten.TEC.2014.0214

Информация об авторах

1. Соинов Илья Александрович – к.м.н., врач-сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения врожденных пороков сердца, старший научный сотрудник центра новых хирургических технологий ФГБУ «НМИЦ» им. акад. Е.Н. Мешалкина, e-mail: i_soinov@mail.ru
2. Журавлева Ирина Юрьевна – д.м.н., профессор, заведующая лабораторией биопротезирования ФГБУ «НМИЦ» им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, e-mail: i_zhuravleva@meshalkin.ru
3. Кулябин Юрий Юрьевич – врач-сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения врожденных пороков сердца, младший научный сотрудник центра новых хирургических технологий ФГБУ «НМИЦ» им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, e-mail: ju_kuljabin@meshalkin.ru
4. Ничай Наталия Романовна – к.м.н., врач-сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения врожденных пороков сердца, младший научный сотрудник центра новых хирургических технологий ФГБУ «НМИЦ» им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, e-mail: n_nichay@meshalkin.ru
5. Тимченко Татьяна Павловна – младший научный сотрудник лаборатории биопротезирования ФГБУ «НМИЦ» им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, e-mail: t_timchenko@meshalkin.ru
6. Зубрицкий Алексей Викторович – к.м.н., врач-сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения приобретенных пороков сердца, младший научный сотрудник центра новых хирургических технологий ФГБУ «НМИЦ» им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, e-mail: a_zubritskij@meshalkin.ru
7. Богачев-Прокофьев Александр Владимирович – д.м.н., руководитель центра новых хирургических технологий, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ» им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, e-mail: a_bogachev@meshalkin.ru
8. Караськов Александр Михайлович – д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ «НМИЦ» им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, e-mail: kam@meshalkin.ru

Information about the Authors

1. Ilya Alexandrovich Soinov – Ph.D., doctor-cardiovascular surgeon the Department of cardiac surgery of congenital heart defects, senior researcher, center for advanced surgical technologies fsbi "SMRC" to them Akad. E. N. Meshalkin, e-mail: i_soinov@mail.ru
2. Irina Yurievna Zhuravleva – M.D., Professor, head of laboratory of biological prosthetic valve replacement of the fgbi "SMRC" to them Akad. E. N. Meshalkin, e-mail: i_zhuravleva@meshalkin.ru
3. Yuriy Yurievich Kulyabin - cardiovascular surgeon of the cardiac surgery Department of congenital heart diseases, Junior researcher of the center for new surgical technologies of the Federal state medical University "NMITS" Akad. E. N. Meshalkin, e-mail: ju_kuljabin@meshalkin.ru
4. Natalia Romanova Nichay - Ph.D., physician-cardiovascular surgeon the Department of cardiac surgery of congenital heart diseases, Junior research fellow, center of advanced surgical technologies fsbi "SMRC" to them Akad. E. N. Meshalkin, e-mail: n_nichay@meshalkin.ru
5. Tatyana Pavlovna Timchenko – Junior research fellow of Laboratory Bioprotheses "NMRC" to them Acad. E. N. Meshalkin, e-mail: t_timchenko@meshalkin.ru
6. Alexey Victorovich Zubritskiy – Ph.D., doctor-cardiovascular surgeon the Department of cardiac surgery acquired heart disease, Junior research fellow, center of advanced surgical technologies fsbi "SMRC" to them Akad. E. N. Meshalkin, e-mail: a_zubritskij@meshalkin.ru
7. Alexander Vladimirovich Bogachev-Prokophiev - M.D., head of the center for new surgical technologies, a leading researcher of the Federal state medical University "NMITS" Akad. E. N. Meshalkin, e-mail: a_bogachev@meshalkin.ru
8. Alexander Mihaylovich Karaskov - M.D., Professor, academician of RAS, Director of "NMITS". Akad. E. N. Meshalkin" of rmpb, e-mail: kam@meshalkin.ru

Цитировать:

Соинов И.А., Журавлева И.Ю., Кулябин Ю.Ю., Ничай Н.Р., Тимченко Т.П., Зубрицкий А.В., Богачев-Прокофьев А.В., Караськов А.М. Тканевая инженерия в сердечно-сосудистой хирургии: эволюция и современное состояние проблемы. Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2019; 12: 1: 71-80. DOI: 10.18499/2070-478X-2019-12-1-71-80.

To cite this article:

Soinov I.A., Zhuravleva I.Y., Kulyabin Y.Y., Nichay N.R., Timchenko T.P., Zubritskiy A.V., Bogachev-Prokophiev A.V., Karaskov-Tissue A.M. Engineering in Cardiovascular Surgery: Evolution and Contemporary Condition of the Problem. Journal of experimental and clinical surgery 2019; 12: 1: 71-80. DOI: 10.18499/2070-478X-2019-12-1-71-80.