

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-3-87-96

## СПОСОБ УМЕНЬШЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОРИСТОСТИ ПРОТЕЗОВ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ МАЛОГО ДИАМЕТРА

Е.А. Немец<sup>1</sup>, А.И. Хайруллина<sup>2</sup>, В.Ю. Белов<sup>1, 3</sup>, В.А. Сургученко<sup>1</sup>, В.Н. Василец<sup>4</sup>,  
Е.А. Волкова<sup>1</sup>, Ю.Б. Басок<sup>1</sup>, В.И. Севастьянов<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (Национальный исследовательский университет)», Долгопрудный, Российская Федерация

<sup>3</sup> АНО «Институт медико-биологических исследований и технологий», Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> ФГБУН «Федеральный исследовательский центр химической физики имени Н.Н. Семенова» Российской академии наук, отделение в г. Черноголовка, Российская Федерация

Высокая хирургическая пористость (ХП) является одной из причин значительной кровопотери, а также образования гематом, поэтому снижение ХП протезов кровеносных сосудов является актуальной задачей. **Целью** данной работы была разработка технологии формирования протезов кровеносных сосудов (ПКС) малого диаметра на основе поликапролактона (ПКЛ) с биоактивным покрытием со сниженной ХП. **Материалы и методы.** Пористые ПКС с внутренним диаметром 3 мм изготавливали методом электроспиннинга из 5% раствора ПКЛ с добавлением 5–30% желатина (ПКЛ-Ж) на установке NANON-01A («МЕСС С<sup>0</sup>», Япония). Биоактивное покрытие наносили последовательной инкубацией ПКС в растворах бычьего сывороточного альбумина, гепарина и лизата тромбоцитов с фиксацией в растворе глутарового альдегида. Исследовали структуру поверхности, механические свойства образцов. Функциональные свойства биоактивных ПКС оценивали относительно их взаимодействия с клеточными культурами *in vitro*. **Результаты.** Установлено, что введение в рабочий раствор желатина приводит к снижению ХП с  $30,4 \pm 1,5$  мл/(см<sup>2</sup>·мин) до  $2,8 \pm 0,5$  мл/(см<sup>2</sup>·мин). Показано, что при соотношении ПКЛ : желатин, равном 9 : 1, для внешней и внутренней стороны образцов биоактивных ПКС характерны однородность (отсутствие дефектов) поверхности, близкие к кровеносным сосудам того же диаметра механические свойства (модуль Юнга  $6,7 \pm 2,1$  МПа, усилие до разрыва  $26,7 \pm 4,9$  Н и удлинение до разрыва  $423 \pm 80\%$ ) и способность поддерживать адгезию и пролиферацию эндотелиальных клеток человека линии EA.hy926. **Заключение.** Введение в раствор ПКЛ 10% концентрации желатина (по весу полимера) приводит к снижению хирургической пористости ПКС малого диаметра, однородности его внутренней и внешней поверхности, улучшению его механических свойств без снижения способности поддерживать адгезию и пролиферацию клеток сосудистого эндотелия.

*Ключевые слова:* протез кровеносных сосудов малого диаметра, поликапролактон, желатин, хирургическая пористость, механические свойства, эндотелиальные клетки.

**Для корреспонденции:** Немец Евгений Абрамович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.  
Тел. (968) 840-47-45. E-mail: evgnemets@yandex.ru

**Corresponding author:** Evgeniy Nemets. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.  
Phone: (968) 840-47-45. E-mail: evgnemets@yandex.ru

# TECHNIQUE FOR REDUCING THE SURGICAL POROSITY OF SMALL-DIAMETER VASCULAR GRAFTS

E.A. Nemets<sup>1</sup>, A.I. Khairullina<sup>2</sup>, V.Yu. Belov<sup>1, 3</sup>, V.A. Surguchenko<sup>1</sup>, V.N. Vasilets<sup>4</sup>,  
E.A. Volkova<sup>1</sup>, Yu.B. Basok<sup>1</sup>, V.I. Sevastianov<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup> Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Institute of Biomedical Research and Technology, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Semenov Federal Research Center for Chemical Physics, Chernogolovka, Moscow, Russian Federation

High surgical porosity (SP) is one of the causes of significant blood loss, as well as hematoma formation. So, reducing the SP of small-diameter vascular grafts (VGs) is a crucial task. The **objective** of this work was to develop a technology for the formation of polycaprolactone (PCL)-based small-diameter VGs with a bioactive coating with reduced SP. **Materials and methods.** Porous VGs with an inner diameter of 3 mm were fabricated by electrospinning from 5% PCL solution with addition of 5–30% gelatin (PCL/G) on a NANON-01A unit (MECC C<sup>o</sup>, Japan). Bioactive coating was applied by sequential incubation of VGs in solutions of bovine serum albumin, heparin and platelet lysate with fixation in a glutaric aldehyde solution. The surface structure and mechanical properties of the samples were investigated. Functional properties of the bioactive VGs were evaluated in relation to their interaction with cell cultures *in vitro*. **Results.** It was found that introduction of gelatin into the working solution reduces SP from  $30.4 \pm 1.5$  mL/(cm<sup>2</sup>·min) to  $2.8 \pm 0.5$  mL/(cm<sup>2</sup>·min). It was shown that at a PCL/gelatin ratio of 9 : 1, the outer and inner sides of the bioactive VGs samples are characterized by surface uniformity (no defects), mechanical properties close to blood vessels of the same diameter (Young's modulus  $6.7 \pm 2.1$  MPa, tensile strength  $26.7 \pm 4.9$  N and elongation to break  $423 \pm 80\%$ ) and ability to support adhesion and proliferation of human umbilical vein endothelial cell line, EA.hy926. **Conclusion.** Introduction of 10% gelatin content (by the polymer weight) into PCL solution reduces the SP of small-diameter VGs, leads to uniformity in their inner and outer surface, improvement in their mechanical properties without reducing their ability to support adhesion and proliferation of vascular endothelial cells.

*Keywords: small-diameter vascular grafts, polycaprolactone, gelatin, surgical porosity, mechanical properties, endothelial cells.*

Хирургическая пористость (ХП) является одной из важнейших характеристик протезов кровеносных сосудов (ПКС). ГОСТ 31514-2012 [1] определяет ее как проницаемость для воды или водопроницаемость – количество воды, просачивающееся через 1 см<sup>2</sup> стенки протеза за 1 мин при давлении 120 мм рт. ст. Большая проницаемость имплантата способствует образованию гематом, которые, организуясь, вызывают фиброз и уменьшение просвета протеза [2, 3]. Водопроницаемость более 50 мл/(см<sup>2</sup>·мин<sup>-1</sup>) является критерием, определяющим необходимость дополнительных усилий по снижению ХП [4, 5].

Исследование текстильных ПКС из полиэтилен-терефталата показало, что для размера пор (от 20 до 100 мкм) существует положительная корреляция ( $R^2 > 0,9$ ) между водопроницаемостью и кровопотерей, но потери крови примерно в 10 раз меньше, чем проницаемость по воде [6], что объясняется более высокой вязкостью плазмы крови и присутствием в ней форменных элементов.

Наиболее простой метод снижения хирургической пористости заключается в пропитывании готового

ПКС герметиком на основе материалов природного происхождения. Наиболее часто в качестве герметика применяют цельную кровь [1]. Метод получил название «преклоттинг» (от слова clot – сгусток, тромб). Непосредственно перед имплантацией имплантат пропитывают свежей аутологичной кровью, не содержащей антикоагулянтов, и инкубируют при 37 °С в течение интервала времени, достаточного, чтобы обеспечить образование фибрина [7]. Такой способ существует вплоть до настоящего момента, в том числе для ПКС, полученных методом электроспиннинга [8]. Кроме того, для снижения ХП сосудистых протезов с высокой пористостью в качестве источника фибрина используют фибриновый клей [9], сшитые гидрогели на основе белков (альбумина, коллагена, желатина и др. [10–13]), хондроитин сульфат [14], фиброин шелка [15], альгинат натрия [16], производные декстранов [17] и хитозан [18].

Одной из существенных проблем гидрогелевых покрытий для уменьшения пористости сосудистых протезов является достаточно высокая скорость их резорбции, что приводит к необходимости приме-

нения дополнительной сшивки [19–22]. Сшивающие агенты (диальдегиды, полиэпоксисоединения, изоцианаты и т. д.) являются токсичными веществами, которые трудно полностью удалить из объема покрытия. Кроме того, необходима дополнительная нейтрализация непрореагировавших реакционно способных групп и потенциально токсичных производных, образующихся при взаимодействии сшивающих агентов с белками.

Отличительной особенностью метода электроспиннинга является возможность получать высокопористые материалы из волокон с диаметром, изменяющимся в широком диапазоне от сотен нанометров до десятков микрометров. Варьируя параметры формирования (концентрация раствора полимера, природа растворителя, напряжение между электродами, влажность, температура и т. д.), возможно получить высокопористые материалы с различной структурой волокон, размером пор и морфологией поверхности [22–25].

Ранее полученные ПКС из чистого поликапролактона продемонстрировали ХП, близкую к предельно допустимой [26]. Задачей данного исследования было оптимизировать технологию формирования ПКС в виде трубок диаметром 3 мм со сниженной водопроницаемостью.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Изготовление протезов кровеносных сосудов

Образцы трубчатых ПКС с внутренним диаметром 3 мм изготавливали методом электроспиннинга из 5% (w/w) раствора поликапролактона (ПКЛ, ММ 80000, Sigma-Aldrich, США), а также из ПКЛ с добавлением желатина (Sigma-Aldrich, США) в концентрации 5–30% (по массе полимера) в гексафторизопропанол (АО НПО «ПИМ-ИНВЕСТ», Россия), на установке для электроспиннинга NANON-01A («МЕСС С<sup>0</sup>», Япония) при напряжении между электродами 25 кВ, скорости подачи раствора 4 мл/ч, расстоянии до коллектора 100 мм, скорости вращения стержня-подложки 1000 об/мин, с использованием иглы 18 G. После окончания процесса нанесения раствора полученные образцы сушили в термостате при температуре 37 °С в течение 2 ч с последующим вакуумированием для удаления следов растворителя при остаточном давлении 10–20 мм рт. ст. и температуре 37 °С в течение 24 ч.

### Нанесение биологически-активного покрытия на поверхность протезов кровеносных сосудов

Для формирования биоактивного покрытия ПКС инкубировали в 1 мг/мл растворе бычьего сыворо-

точного альбумина (НПП «ПанЭко», Россия) в течение 1,5–2 ч при 37 °С, затем обрабатывали водным 1 мг/мл раствором гепарина (Sigma-Aldrich, США) в течение 1,5–2 часов при 37 °С. Фиксацию покрытия осуществляли 1% раствором глутарового альдегида в течение 18 ч при комнатной температуре, после чего повторно обрабатывали 1 мг/мл раствором гепарина в течение 1,5–2 ч при 37 °С. Между стадиями и по окончании процедуры модифицирования производили трехкратную промывку ПКС в 100 мл дистиллированной воды. Полученный гепаринизированный образец высушивали при 37 °С с последующим вакуумированием при комнатной температуре и остаточном давлении 10–20 мм рт. ст. и подвергали стерилизации гамма-излучением в дозе 1,5 МРад.

Необходимый объем раствора лизата тромбоцитов человека (ЛТч, «Ренам», Россия) получали его разведением в соотношении 1 : 9 раствором Хенкса, не содержащим ионы Ca<sup>2+</sup> и Mg<sup>2+</sup> (HBSS, Gibco® by Life Technologies™). Стерилизацию раствора ЛТч осуществляли фильтрованием через мембранный фильтр с диаметром пор 0,22 мкм. Стерильные гепаринизированные образцы ПКС обрабатывали раствором ЛТч в асептических условиях в течение 1 ч при 37 °С непосредственно перед экспериментом.

### Морфология поверхности протезов кровеносных сосудов

Структуру поверхности образцов ПКС анализировали на сканирующем электронном микроскопе (СЭМ) JSM-6360LA (JEOL, Япония) при ускоряющем напряжении 5 кВ и увеличениях ×100 и ×500. Для создания проводящего покрытия напыляли золото на установке JFC-1600 (JEOL, Япония) в течение 40 секунд при постоянном токе 5–7 мА.

### Физико-механические характеристики протезов кровеносных сосудов

Механические испытания образцов ПКС проводили на испытательной (разрывной) машине Shimadzu EZ Test EZ-SX (Shimadzu Corporation, Япония) с программным обеспечением TrapeziumX, версия 1.2.6, при скорости растяжения 5 мм/мин.

Как в продольном, так и в поперечном направлении регистрировали следующие физико-механические характеристики образцов: максимальное удлинение, выражаемое в процентах от исходного размера образца, усилие до разрыва, выраженное в Н, а также модуль Юнга, выраженный в МПа, характеризующий способность исследуемого образца растягиваться и сжиматься.

## Культивирование эндотелиальных клеток линии EA.hy926 на поверхности протезов кровеносных сосудов

Функциональные свойства образцов ПКС оценивали по взаимодействию с культурой эндотелиальных клеток человека линии EA.hy926 (ЭК) из коллекции ATCC (American Type Culture Collection). Все исследования проводили в асептических условиях. Перед использованием ЭК хранили в жидком азоте при температуре  $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ . После разморозки ЭК высевали в стандартные культуральные флаконы площадью 25 или 75 см<sup>2</sup> (CELLSTAR® Greiner Bio-One, Германия) и культивировали в полной ростовой среде (ПРС) DMEM с высоким содержанием глюкозы (4,5 г/л, DMEM high glucose с HEPES, «ПанЭко», Россия) с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС, HyClone, США), антибиотика и антимикотика Anti-Anti (Gibco®, Life Technologies Corporation, США) и 2 мМ глутамина («ПанЭко», Россия) в CO<sub>2</sub>-инкубаторе при стандартных условиях: 37 °C, во влажной атмосфере, содержащей (5 ± 1) % CO<sub>2</sub>. Перед экспериментом клетки удаляли с поверхности культурального пластика с помощью диссоциирующего реагента TrypLE™ Express Enzyme (Gibco®, Life Technologies Corporation, США) и готовили суспензию с необходимой концентрацией клеток. Исходное количество ЭК в суспензии определяли с использованием автоматического счетчика клеток (TC20™ Automated Cell Counter, BIORAD, Сингапур) с одновременным определением жизнеспособности по исключению красителя трипанового синего (BIORAD, # 145-0013, Сингапур).

Исследуемые стерильные образцы немодифицированных и модифицированных ПКС предварительно разрезали вдоль, расправляли, помещали на дно культурального плоскодонного 24-луночного планшета (CELLSTAR® Greiner Bio-One, Германия) внутренней стороной вверх и фиксировали стерильными силиконовыми кольцами и засеивали в асептических условиях. Исходная плотность посева ЭК на исследуемые образцы составляла  $5 \times 10^4$  кл/см<sup>2</sup>. После посева планшеты с образцами культивировали в CO<sub>2</sub>-инкубаторе при стандартных условиях в течение заданного интервала времени.

### Оценка метаболической активности и количества клеток

Метаболическую активность ЭК регистрировали с помощью реагента PrestoBlue™ HS Cell Viability Reagent (Invitrogen™, Thermo Fisher Scientific, США) согласно протоколу, рекомендуемому производителем. В лунки, содержащие исследуемые образцы и бесклеточный контрольный образец (ПРС, не содержащая клеток), добавляли 10% витального реагента

PrestoBlue™, после чего планшет инкубировали в течение 4 ч при 37 °C во влажной атмосфере, содержащей (5 ± 1) % CO<sub>2</sub>. Изменение поглощения среды регистрировали с использованием ридера для микропланшетов Spark 10M (Tecan, Австрия) с программным обеспечением Spark Control™ Magellan V1.2.20 на длинах волн 570 и 600 нм. Процент восстановленного PrestoBlue™, характеризующего метаболическую активность клеток, вычисляли по формуле (1):

$$\frac{117,216 \cdot A_{570 \text{ Обр.}} - 80,586 \cdot A_{600 \text{ Обр.}}}{117,216 \cdot A_{570}^0 - 80,586 \cdot A_{600}^0} \times 100\%, \quad (1)$$

где 117,216 и 80,586 – значения молярных коэффициентов экстинкции для окисленной формы витального реагента PrestoBlue™ на длинах волн 600 и 570 нм соответственно; 155,677 и 14,652 – значения молярных коэффициентов экстинкции для восстановленной формы витального реагента PrestoBlue™ на длинах волн 570 и 600 нм соответственно;  $A_{570 \text{ Обр.}}$  и  $A_{600 \text{ Обр.}}$  – поглощение исследуемого образца на длинах волн 570 и 600 нм соответственно;  $A_{570}^0$  и  $A_{600}^0$  – поглощение бесклеточного контрольного образца на длинах волн 570 и 600 нм соответственно.

Количество ЭК линии EA.hy926 на поверхности ПКС оценивали с помощью калибровочных кривых, линейных в полулогарифмических координатах до концентрации клеток  $0,8 \times 10^5$ . Для построения калибровочной кривой клетки высевали в плоскодонные 24-луночные культуральные планшеты (CELLSTAR® Greiner Bio-One, Германия) с плотностью посева  $1\text{--}20 \times 10^4$  кл/см<sup>2</sup>. Через 24 ч в лунки, содержащие необходимое количество клеток и бесклеточный контрольный образец, добавляли витальный реагент PrestoBlue™, инкубировали планшет в течение 3 ч при 37 °C во влажной атмосфере, содержащей (5 ± 1) % CO<sub>2</sub>, и регистрировали изменение поглощения среды. Процент восстановленного PrestoBlue™, определенный по формуле (1), наносили на график по оси Y, по оси X откладывали соответствующее количество клеток.

### Статистическая обработка

Количественную и статистическую обработку полученных данных проводили с помощью приложения Microsoft Excel 2019. Все результаты представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования влияния количества нанесенного полимера и концентрации введенного желатина (Ж) на хирургическую пористость ПКС представлены на рис. 1.

Минимальная ХП протезов кровеносных сосудов из чистого ПКЛ без добавления желатина составляет  $30,4 \pm 1,5$  мл/(см<sup>2</sup>·мин) и достигается при нанесении 2 мл 5% раствора [26]. Как видно из рис. 1, в случае нанесения 2 мл раствора ПКЛ-Ж независимо от концентрации желатина, добавленного в раствор ПКЛ, хирургическая пористость минимальна и составляет  $1,8 \pm 0,1$  мл/(см<sup>2</sup>·мин).

При уменьшении количества наносимого раствора до 1 мл аналогичного эффекта удастся добиться лишь в случае повышения концентрации желатина до 20 и более процентов.

Рис. 2 и 3 иллюстрирует влияние концентрации желатина, добавленного к ПКЛ, на структуру поверхности ПКС диаметром 3 мм.

Как видно из рис. 2 и 3, независимо от концентрации введенного желатина в результате его добавления происходит уменьшение диаметра волокон и повышение плотности их упаковки как с внутренней, так и с наружной стороны, чем и объясняется снижение ХП протеза. Образцы ПКЛ-желатин с концентрацией желатина 5 и 15% имеют частично пористую структуру внутренней стороны (рис. 2) с включениями обширных областей, образованных спаянными нитями, а при концентрации желатина 20% внутренняя поверхность ПКС выглядит монолитной с незначительным количеством пор на поверхности.

В случае концентрации желатина 10 и 30% (рис. 2) на внутренней стороне ПКЛ-Ж наблюдается сохранение высокопористой структуры, образованной отдельными нитями субмикронного размера. Несколько предпочтительнее выглядит образец с 10% желатина в силу минимальных деформаций вследствие меньшей адгезии к поверхности стержня-электрода.

С внешней стороны (рис. 3) протезы из ПКЛ-Ж демонстрируют более пористую структуру поверхности по сравнению с внутренней стороной (рис. 2). Более того, если при концентрации желатина, равной 20%, внутренняя поверхность ПКС выглядит практически монолитной (рис. 2), то внешняя поверхность демонстрирует выраженную пористую структуру с большим количеством открытых пор. Одновременно с повышением пористости на внешней поверхности всех исследованных протезов за исключением образца, содержащего 10% желатина, наблюдаются следы выраженной механической деформации в результате отделения ПКЛ-Ж от подложки.

Таким образом, добавление желатина в ПКЛ в концентрации 10% (по массе полимера) является оптимальным с точки зрения формирования ПКС с высокопористой структурой и минимальной деформацией как внутренней, так и внешней поверхностей (рис. 4).

В таблице приведены экспериментальные результаты, характеризующие влияние концентрации желатина,

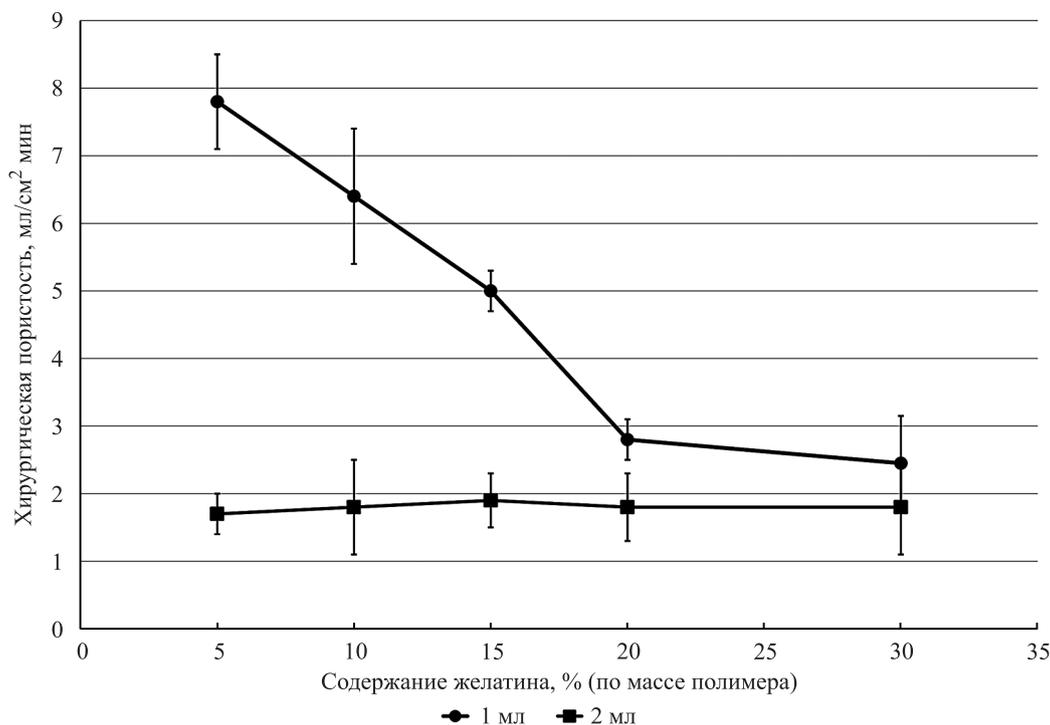


Рис 1. Влияние концентрации желатина, добавленного к ПКЛ, и объема использованного раствора на хирургическую пористость ПКС из ПКЛ-Ж. Диаметр 3 мм, скорость подачи раствора 4 мл/ч

Fig. 1. Effect of the content of gelatin added to PCL and volume of the solution used on the surgical porosity of PCL/G-based VGs. Diameter 3 mm, solution flow rate 4 mL/hour



ного ПКС, что является необходимым для изделия, функционирующего в условиях постоянных физи-

ческих нагрузок. При этом влияние добавления желатина на максимальное удлинение незначительно.

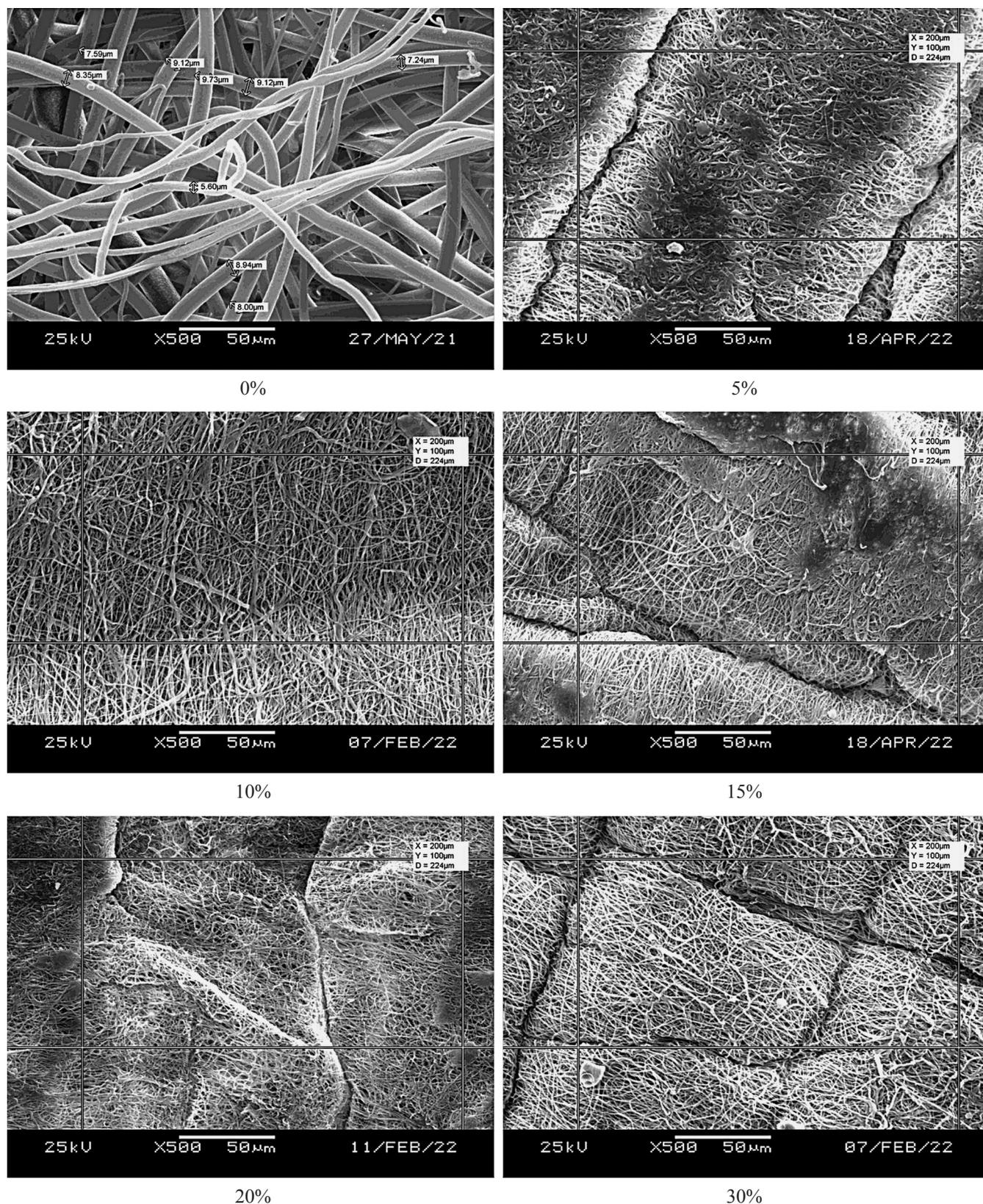


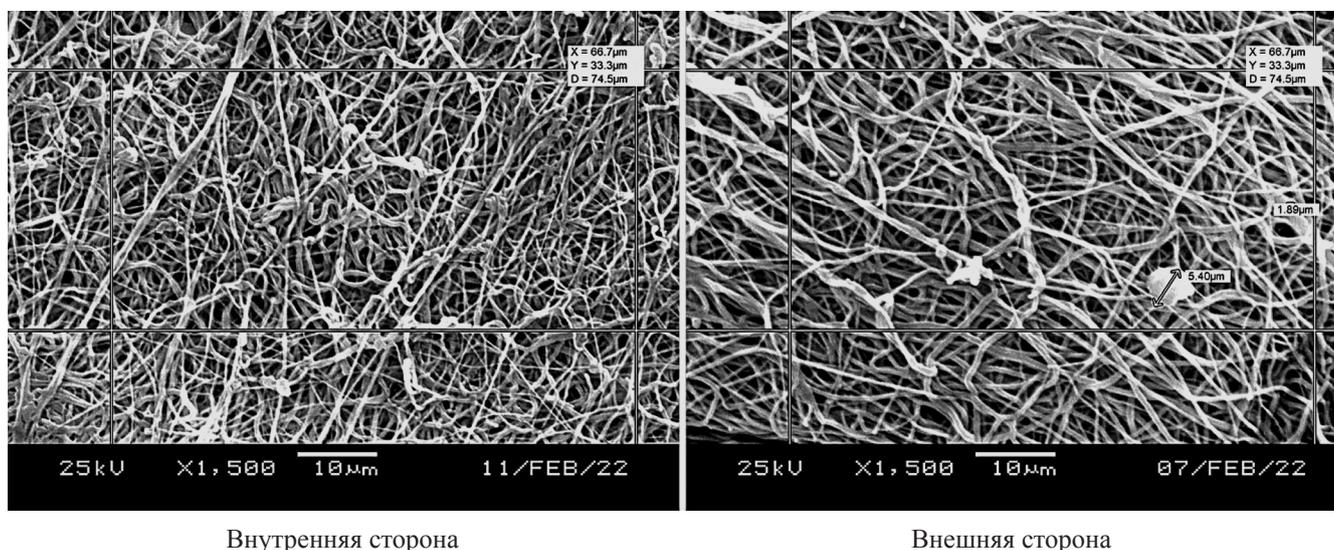
Рис. 3. Влияние концентрации желатина на микроструктуру внешней поверхности ПКС из ПКЛ-Ж. Диаметр 3 мм, объем 2 мл, скорость подачи раствора 4 мл/ч

Fig. 3. Effect of gelatin content on the microstructure of the outer surface of PCL/G-based VGs. Diameter 3 mm, volume 2 mL, solution flow rate 4 mL/hour

В то же время присутствие желатина приводит к повышению модуля Юнга, что нежелательно, так как полученные значения превышают характерные для естественных артериальных кровеносных сосудов человека того же диаметра [27]. Среди ПКС с ХП, сниженной за счет добавления желатина, наиболее перспективным с точки зрения формирования тканеинженерных конструкций кровеносных сосудов малого диаметра является вариант с добавлением

10% желатина (ПКЛ-Ж 10), так как он демонстрирует повышенную прочность и минимальные значения модуля Юнга, лишь незначительно отличающиеся от полученных в случае ПКС из чистого ПКЛ.

Изучение взаимодействия ПКС из ПКЛ-Ж 10, модифицированных биоактивным покрытием, с культурой ЭК человека линии EA.hy926 показало, что клетки активно адгезируют к исследуемой поверхности (точка 24 ч), а после 168 часов куль-



Внутренняя сторона

Внешняя сторона

Рис. 4. Структура поверхности ПКС из ПКЛ-Ж. Диаметр 3 мм, концентрация желатина 10%, объем 2 мл, скорость подачи раствора 4 мл/ч

Fig. 4. Structure of the surface of PCL/G-based VGs. Diameter 3 mm, gelatin content 10%, volume 2 mL, solution flow rate 4 mL/hour

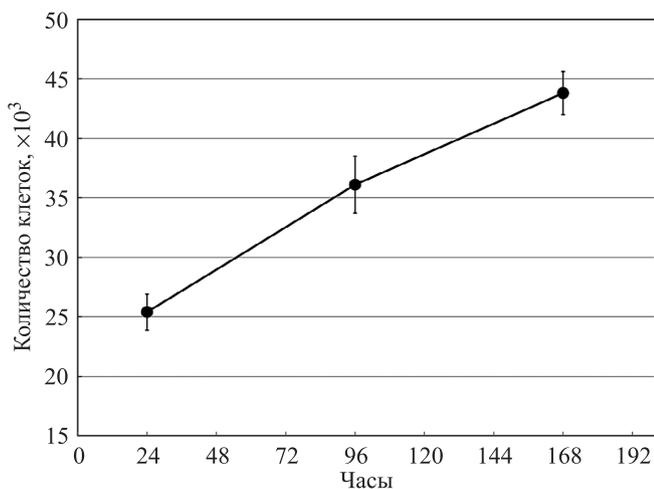


Рис. 5. Пролиферация эндотелиальных клеток линии EA.hy926 на внутренней поверхности ПКС из ПКЛ-Ж 10 с нанесенным биоактивным покрытием. Исходная плотность посева  $5 \times 10^4$  кл/см<sup>2</sup>

Fig. 5. Proliferation of human umbilical vein endothelial cell line, EA.hy926, on the inner surface of bioactive-coated PCL/G10-based VGs. Initial seeding density of  $5 \times 10^4$  cells/cm<sup>2</sup>

Таблица

**Влияние концентрации желатина на физико-механические характеристики ПКС из ПКЛ-Ж. Диаметр 3 мм, объем 2 мл, скорость подачи раствора 4 мл/ч**

**Effect of the content of gelatin on the physical and mechanical characteristics of PCL/G-based VGs. Diameter 3 mm, volume 2 mL, solution flow rate 4 mL/hour**

Содержание желатина, %	Модуль Юнга, МПа	Усилие до разрыва, Н	Удлинение до разрыва, %
0	5,5 ± 1,1	10,9 ± 1,6	477 ± 38
5	11,3 ± 2,1	22,0 ± 4,7	441 ± 48
10	6,7 ± 0,7	26,7 ± 4,9	423 ± 80
15	10,7 ± 3,8	27,7 ± 3,4	432 ± 57
20	10,1 ± 4,7	26,7 ± 7,5	440 ± 129
30	11,7 ± 3,1	23,3 ± 2,9	448 ± 34

тивирования их количество практически удваивается (рис. 5).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Добавление желатина в ПКЛ концентрации 10% (по весу полимера) эффективно с точки зрения снижения хирургической пористости протезов кровеносных сосудов малого диаметра, обеспечивает необходимые физико-механические свойства, а также минимальную деформацию протеза с внутренней и внешней стороны. Подтверждена способность ПКС с нанесенным биоактивным покрытием поддерживать адгезию и пролиферацию клеток сосудистого эндотелия. Следующим шагом является исследование гемосовместимых и функциональных свойств разработанного образца биоактивного ПКС малого диаметра *in vivo*.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Протезы кровеносных сосудов. Общие технические требования. Методы испытаний: ГОСТ 31514-2012. Дата введения 01.01.2015. М.: Стандартинформ, 2015. Blood vessel prostheses. General technical requirements. Test methods: GOST 31514-2012. Date of introduction 01.01.2015. М.: Standartinform, 2015.
2. Szentivanyi A, Chakradeo T, Zernetsch H, Glasma-cher B. Electrospun cellular microenvironments: understanding controlled release and scaffold structure. *Adv Drug Deliv Rev.* 2011; 63: 209–220.
3. Новикова СП, Салохединова РР, Лосева СВ, Николашина ЛН, Левкина АЮ. Анализ физико-механических и структурных характеристик протезов кровеносных сосудов. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2012; 54: 27–33. Novikova SP, Salokhedino-va RR, Loseva SV, Nikolashina LN, Levkina AYU. Analysis of physico-mechanical and structural characteristics of vascular prostheses. *Thoracic and cardiovascular surgery.* 2012; 54: 27–33.
4. Wesolowski SA, Fries CC, Karlson KE, De Bakey M, Sawyer PN. Porosity: primary determinant of ultimate fate of synthetic vascular grafts. *Surgery.* 1961; 50: 91–96.
5. Лебедев ЛВ, Плотник ЛЛ, Смирнов АД. Протезы кровеносных сосудов. Л.: Медицина, 1981; 192. Lebe- dev LV, Plotnik LL, Smirnov AD. Protezy krovenosnykh sosudov. L.: Medicina, 1981; 192.
6. Guan G, Yu C, Fang X, Guidoin R, King MW, Wang H, Wang L. Exploration into practical significance of integral water permeability of textile vascular grafts. *J Appl Biomater Funct Mater.* 2021; 19: 22808000211014007. doi: 10.1177/22808000211014007.
7. Yates SG, Barros D'Sa AA, Berger K, Fernandez LG, Wood SJ, Rittenhouse EA et al. The preclotting of porous arterial prostheses. *Ann Surg.* 1978; 188: 611–622.
8. Joseph J, Domenico Bruno V, Sulaiman N, Ward A, Johnson TW, Baby HM et al. A novel small diameter nano- textile arterial graft is associated with surgical feasibility and safety and increased transmural endothelial ingrowth in pig. *J Nanobiotechnology.* 2022; 20: 71. doi: 10.1186/ s12951-022-01268-1.
9. Hisagi M, Nishimura T, Ono M, Gojo S, Nawata K, Kyo S. New pre-clotting method for fibrin glue in a non- sealed graft used in an LVAD: the KYO method. *J Artif Organs.* 2010; 13: 174–177. doi: 10.1007/s10047-010- 0504-1.
10. Weadock KS, Goggins JA. Vascular graft sealants. *J Long Term Eff Med Implants.* 1993; 3: 207–22.
11. Copes F, Pien N, Van Vlierberghe S, Boccafoschi F, Man- tovani D. Collagen-Based Tissue Engineering Strategies for Vascular Medicine. *Front Bioeng Biotechnol.* 2019; 7: 166. doi: 10.3389/fbioe.2019.00166.
12. Zdrahala RJ. Small caliber vascular grafts. Part I: sta- te of the art. *J Biomater Appl.* 1996; 10: 309–329. doi: 10.1177/088532829601000402.
13. Drury JK, Ashton TR, Cunningham JD, Maini R, Pol- lock JG. Experimental and clinical experience with a gelatin impregnated Dacron prosthesis. *Ann Vasc Surg.* 1987; 1: 542–547.
14. Fortin W, Bouchet M, Therasse E, Maire M, Héon H, Aji A et al. Negative In Vivo Results Despite Promising In vitro Data With a Coated Compliant Electrospun Polyurethane Vascular Graft. *J Surg Res.* 2022; 279: 491–504. doi: 10.1016/j.jss.2022.05.032.
15. Huang F, Sun L, Zheng J. In vitro and in vivo characteriza- tion of a silk fibroin-coated polyester vascular prosthesis. *Artif Organs.* 2008; 12: 932–941. doi: 10.1111/j.1525- 1594.2008.00655.x.
16. Lee JH, Kim WG, Kim SS, Lee JH, Lee HB. Development and characterization of an alginate-impregnated polyester vascular graft. *J Biomed Mater Res.* 1997; 36: 200–208. doi: 10.1002/(sici)1097-4636(199708)36:2<200::aid- jbm8>3.0.co;2-o.
17. Lisan A, Butruk B, Wasiak I, Ciach T. Dextran/Al- bumin hydrogel sealant for Dacron(R) vascular pros- thesis. *J Biomater Appl.* 2014; 28: 1386–1396. doi: 10.1177/0885328213509676.
18. Madhavan K, Elliott WH, Bonani W, Monnet E, Tan W. Mechanical and biocompatible characterizations of a readily available multilayer vascular graft. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2013; 101: 506–519. doi: 10.1002/jbm.b.32851.
19. Немец ЕА, Панкина АП, Сургученко ВА, Севастья- нов ВИ. Биостабильность и цитотоксичность меди- цинских изделий на основе сшитых биополимеров. *Вестник трансплантологии и искусственных ор- ганов.* 2018; 20 (1): 79–85. Nemets EA, Pankina AP, Surguchenko VA, Sevastianov VI. Bistability and cyto- toxicity of medical devices based on cross-linked biopoly-

- mers. *Rus J Transpl Artif Organs*. 2018; 20 (1): 79–85. doi: 10.15825/1995-1191-2018-1-79-85.
20. Глушкова ТВ, Овчаренко ЕА, Роголина НВ, Клышников КЮ, Кудрявцева ЮА, Барбараш ЛС. Дисфункции эпоксиобработанных биопротезов клапанов сердца. *Кардиология*. 2019; 59 (10): 49–59. *Glushkova TV, Ovcharenko EA, Rogulina NV, Klyshnikov KYu, Kudryavtseva YuA, Barbarash LS*. Dysfunction Patterns of Epoxy-Treated Tissue Heart Valves. *Cardiology*. 2019; 59 (10): 49–59. doi: 10.18087/cardio.2019.10.n327.
21. Hennink WE, van Nostrum CF. Novel crosslinking methods to design hydrogels. *Adv Drug Deliv Rev*. 2002; 54: 13–36. doi: 10.1016/s0169-409x(01)00240-x.
22. Chernonosova VS, Laktionov PP. Structural Aspects of Electrospun Scaffolds Intended for Prosthetics of Blood Vessels. *Polymers (Basel)*. 2022; 14: 1698. doi: 10.3390/polym14091698.
23. Fioretta ES, Simonet M, Smits AI, Baaijens FP, Bouten CV. Differential response of endothelial and endothelial colony forming cells on electrospun scaffolds with distinct microfiber diameters. *Biomacromolecules*. 2014; 15: 821–829. doi: 10.1021/bm4016418.
24. Azimi B, Nourpanah P, Rabiee M, Arbab SJ. Poly ( $\epsilon$ -caprolactone) Fiber: An Overview. *Engineered Fibers Fabrics*. 2014; 9: 74–90. doi: 10.1177/155892501400900309.
25. Reid JA, McDonald A, Callanan A. Electrospun fibre diameter and its effects on vascular smooth muscle cells. *J Mater Sci Mater Med*. 2021; 32: 131. doi: 10.1007/s10856-021-06605-8.
26. Nemets EA, Surguchenko VA, Belov VYu, Xajrullina AI, Sevastyanov VI. Porous Tubular Scaffolds for Tissue Engineering Structures of Small Diameter Blood Vessels. *Inorganic Materials: Applied Research*. 2023; 14: 400–407. doi: 10.1134/S2075113323020338.
27. Лебедев АВ, Бойко АИ. Зависимость прочности сваренных кровеносных сосудов от диаметра, толщины и модуля Юнга стенки. *Биомедицинская инженерия и электроника*. 2014; 2: 54–61. *Lebedev AV, Boyko AI*. Zavisimost' prochnosti svarennykh krovenosnykh sosudov ot diametra, tolshchiny i modulya Yunga stenki. *Bio-medical Engineering and Electronics*. 2014; 2: 54–61.

Статья поступила в редакцию 30.06.2023 г.  
The article was submitted to the journal on 30.06.2023