

УДК 616.419-089.843:539.1.073.24
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-2-37-45>

Состояние и васкуляризация костного мозга при имплантации в диффузионной камере на сосудисто-нервный пучок

Дворниченко М.В., Марзоль Е.А., Зиновьев Е.А., Митряйкин Н.С., Хлусов И.А.

Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Введение. Метод диффузионных камер способствует решению задачи по доставке биологического трансплантата с минимальными потерями, создавая при этом условия изоляции в организме реципиента. Актуальным остается вопрос васкуляризации диффузионных камер для сохранения функциональности биоматериала. Модель биоинженерной конструкции диффузионной камеры в совокупности с адвентицией сосуда способствует васкуляризации биоматериала, помещенного в камеру.

Целью исследования явилась оценка состояния сингенного костного мозга, имплантированного в диффузионной камере на бедренный сосудисто-нервный пучок крысы.

Материалы и методы. Дизайн исследования включал в себя экспериментальную часть, проводимую на половозрелых самцах крыс линии Вистар. Животные были разделены на две группы: 1-я – экспериментальная ($n = 4$), имплантация диффузионной камеры из поликапролактона на бедренный сосудисто-нервный пучок с костным мозгом; 2-я – контрольная ($n = 3$), на аналогичный пучок имплантировалась камера без содержимого.

Результаты. При гистологическом исследовании в структуре компактной капсулы биоинженерной конструкции в экспериментальной группе выявлены участки грубоволокнистой костной ткани у 25% крыс. Повышение коэффициента васкуляризации на 96% и индекса Керногана на 7% в экспериментальной группе по сравнению с контрольной свидетельствует о формировании достаточных условий для развития микроциркуляторного русла при сохранении направления дифференцировки костного мозга.

Заключение. Достоверность приведенных результатов подтверждается иммуногистохимическими маркерами васкуляризации VEGF и CD34.

Ключевые слова: диффузионные камеры, биodeградируемый полимер, клеточные технологии, имплантация костного мозга, микрофлюидные технологии, лабораторные крысы

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

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ, проект № 23-25-00346.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено этическим комитетом Сибирского государственного медицинского университета (ЦДИ-005/5/02.2022).

Для цитирования: Дворниченко М.В., Марзоль Е.А., Зиновьев Е.А., Митряйкин Н.С., Хлусов И.А. Состояние и васкуляризация костного мозга при имплантации в диффузионной камере на сосудисто-нервный пучок. *Бюллетень сибирской медицины*. 2024;23(2):37–45. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-2-37-45>.

✉ Марзоль Екатерина Александровна, Katya4803@mail.ru

The state and vascularization of the bone marrow transplanted in the diffusion chamber to the rat neurovascular bundle

Dvornichenko M.V., Marzol E.A., Zinovyev E.A., Mitryaikin N.S., Khlusov I.A.

Siberian State Medical University
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

ABSTRACT

Background. The diffusion chamber method helps solve the problem of delivering a biomaterial with minimal losses, while creating an isolated environment in the recipient's body. The issue of vascularization of diffusion chambers to preserve the functional capacity of the biomaterial remains relevant. A bioengineered diffusion chamber model, together with the vascular adventitia, promotes vascularization of the biomaterial placed in the chamber.

The **aim** of the study was to assess the state of the bone marrow placed in the diffusion chamber and transplanted to the femoral neurovascular bundle of a rat.

Materials and methods. The experimental part of the study was carried out on mature male Wistar rats. The animals were divided into two groups. Group 1 was experimental ($n = 4$), in which a polycaprolactone diffusion chamber filled with bone marrow was implanted in the femoral neurovascular bundle. Group 2 was control ($n = 3$), in which the diffusion chamber without bone marrow was implanted in a similar bundle.

Results. The histologic examination of the structure of the compact capsule in the bioengineered model in the experimental group revealed areas of woven bone tissue in 25% of the rats. An increase in the vascularization coefficient by 96% and a rise in the Kernohan index by 7% in the experimental group compared to the control group indicated that sufficient conditions were formed to develop the microvasculature while maintaining the bone marrow differentiation path.

Conclusion. The reliability of these results is confirmed by immunohistochemical markers of vascularization VEGF and CD34.

Keywords: diffusion chambers, biodegradable polymer, cell technologies, bone marrow transplant, microfluidic technologies, laboratory rats

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was supported by the Russian Science Foundation, Project No. 23-25-00346.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the Ethics Committee at Siberian State Medical University (CDI-005/5/02.2022).

For citation: Dvornichenko M.V., Marzol E.A., Zinovyev E.A., Mitryaikin N.S., Khlusov I.A. The state and vascularization of the bone marrow transplanted in the diffusion chamber to the rat neurovascular bundle. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2024;23(2):37–45. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-2-37-45>.

ВВЕДЕНИЕ

Применение диффузионной камеры (ДК) продиктовано проблемой утраты объемов и биологических свойств клеточного материала, а также возможностью расширения спектра возможной имплантации. Актуальность поиска методов изоляции клеточного материала при имплантации определяется высоким процентом потерь клеточного материала, несмотря на высокое содержание мезенхимных стволовых клеток (МСК) в костном мозге. Понимание сложно-

сти имплантации костного мозга, заключающейся в необходимости имитации гемопоэтической ниши (сосудистой, эндостальной) как физиологической микросреды [1], стало основой прогресса в разработке трехмерных (3D) конструкций с возможностью иммобилизации факторов пролиферации и дифференцировки [2], а также программировании градиента гипоксии [3].

Васкуляризация костного мозга, связанная с расширением плацдарма сосудистой ниши, определена как одна из ключевых проблем его функциональ-

ности. Так, в литературе отмечены ассоциации изменений микроциркуляции костного мозга и прогрессирования гематологических опухолей, а также солидного рака [4]. Особенность васкуляризации костного мозга представляет возможность микрофлюидным технологиям *in vitro* генерировать отдельные компартменты клеточных и молекулярных сигналов в одном биоматериале [5]. Кроме этого, поддержание стволовых клеток костного мозга регулируется разными типами кровеносных сосудов с различными свойствами проницаемости [6].

Попытки учитывать перечисленные параметры в системе *in vitro* имеют определенный успех в создании первых моделей костного мозга на чипе со спонтанной васкуляризацией [7]. Известно, что новые капилляры могут возникать не только в процессе неангиогенеза, но и по механизму васкулогенеза. Адвентиция крупных сосудов, в свою очередь, является депо для клеток-предшественников, которые участвуют в регенерации микроциркуляторного русла в ответ на широкий спектр патологических стимулов. Кроме этого, непосредственно *vasa vasorum* обладают рядом молекулярно-клеточных факторов, инициирующих васкулогенез [8]. Перечисленное выше позволяет рассматривать комплекс биоинженерной конструкции ДК и адвентицию крупного сосуда как

элементы экспериментальной модели *in situ* васкуляризации трансплантата сингенного костного мозга.

Целью настоящего исследования явилась экспериментальная оценка состояния сингенного костного мозга, имплантированного в трехмерной (3D) диффузионной камере на бедренный сосудисто-нервный пучок (СНП) крысы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данном исследовании с помощью 3D-проектирования была сконструирована биоинженерная ДК в виде полимерной замкнутой капсулы со съемной крышкой, защелками и возможностью заполнения полости клеточным материалом (рис. 1). Проектирование 3D-модели камеры (рис. 1, *b*) осуществлялось в программной среде с открытым исходным кодом Blender. Экспериментальные образцы (рис. 1, *a*) получали методом послойного наплавления нитей (FFF) при помощи 3D-принтера CreatBot Duo (CreatBot 3D Printer, КНР). Торцевые стенки камеры имеют выемки для фиксации конструкции на сосуд. Камера изготовлена из поликапролактона (Natural works Ingeo 40–43d NatureWorks LLC), который представляет собой биоразлагаемый полиэфир, разрешенный к медицинскому применению, с низкой температурой плавления (59–64°) [9].

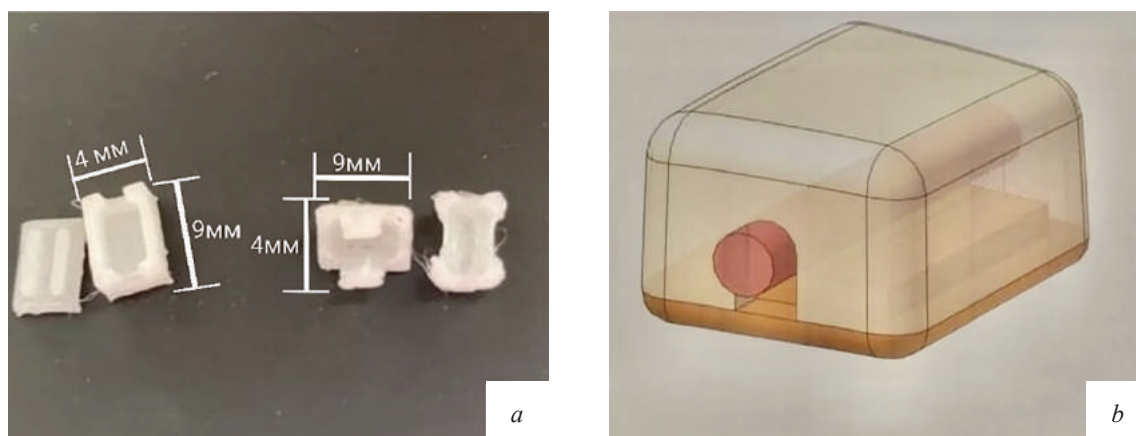


Рис. 1. 3D-конструкция (*a*), полученная на основе 3D-модели ДК (*b*)

Стерилизацию ДК проводили в парах 100%-го этиленоксида при 37 °С в течение 9 ч в газовом стерилизаторе 3M Steri-Vac Sterilizer/Aerator (3M, США) согласно ГОСТ ISO 11135-2017 [10]. Исследование осуществляли на половозрелых самцах крыс линии Вистар массой 280–300 г, содержащихся в стандартных условиях вивария на базе лаборатории биологических моделей Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск). Животные были разделены на две группы: 1-я – эксперимен-

тальная ($n = 4$), имплантация ДК с костным мозгом на бедренный СНП; 2-я – контрольная ($n = 3$), на аналогичный СНП имплантировалась камера без содержимого.

Донорами костного мозга стали два животных, сопоставимых по массе и возрасту группам исследования. Костный мозг, полученный в асептических условиях ламинарного бокса промыванием диафизов бедренных костей культуральной стерильной средой, был помещен *ex vivo* в имплантационную каме-

ру. Имплантация ДК экспериментальным животным производилась под изофлураном. Объем имплантируемого костного мозга в ДК составил 100 мкл. За 15 мин до операции внутримышечно вводился атропин в дозировке 0,2 мг/кг для предотвращения гиперсекреции слизи в бронхах. Оперативный доступ выполнялся из разреза в 2–3 см, в глубине паховой складки, кнутри от пульсации бедренной артерии [11]. Все манипуляции с животными проводили в соответствии с директивой Европейского парламента № 2010/63EU от 22.09.2010 «О защите животных, используемых для научных целей».

Спустя 6 ч после вмешательства состояние крыс стало стабильным. На 40-е сут окончания срока имплантации животные были подвергнуты эвтаназии методом ингаляции CO_2 с соблюдением правил и норм Европейского общества (86/609ЕЕС), Хельсинкской декларации и приказов Министерства здравоохранения СССР (№ 742 от 13.11.1984 и № 48 от 23.01.1985).

Макроскопическая (визуальная) оценка места имплантации проводилась через 40 сут эксперимента при некропии и оценивалась по степени кровенаполнения сосудов, инкапсуляции и визуальных признаков воспалительной реакции (наличие гиперемии, отека, инфильтрата) в балловой системе, где 0 баллов – отсутствие признака, 1 – слабая степень, 2 балла – умеренная степень.

Приготовление гистологических препаратов после некропии осуществляли по стандартной методике [12]. Микроскопия проводилась на световом микроскопе Karl Zeiss Observer D1 (Германия). Для иммуногистохимического окрашивания использовались кроличьи поликлональные антитела VEGF (Anti-VEGFA antibody, ab46154 антитела фирмы Dako (Mouse monoclonal [E1C] to VEGF Receptor 2), CD-34 (Anti-CD34 antibody, ab185732 антитела фирмы Dako к CD34 (Clone QBEnd 10)), CD-45 (CD45-APC-Cy7, Biolegend, США)). Окраска выполнена согласно инструкции фирмы-производителя. Для анализа результатов иммуногистохимических реакций использовали метод оценки экспрессии красителя по балльной шкале, где 3 балла (+++) – сильное, 2 (++) – умеренное и 1 балл (+) – слабое окрашивание [13]. Микроскопия проводилась на световом микроскопе Karl Zeiss Observer D1 (Германия). Морфометрия с оценкой коэффициента васкуляризации была проведена по изображениям, полученным цифровой камерой для световой микроскопии Zeiss AxioCam ICc5 (Германия).

Для количественной оценки степени васкуляризации костного мозга в ДК, фиксируемой на бедренный СНП крысы, применялись следующие коэффициен-

ты: коэффициент васкуляризации (КВ) оценивался по формуле $\text{КВ} = S_c/S_\phi \times 100\%$, где S – площадь всех сосудов микроциркуляторного русла, S_ϕ – площадь фотографии [14], исключая бедренную артерию и вену, индекс Керногана (ИК) рассчитывался как $\text{ИК} = (2 \times L_{\text{стенки артерии}}) / D_{\text{артерии}}$, где L – толщина средней оболочки артерии, D – диаметр просвета артерии [15].

Для расчета параметров оценивали 10 полей зрения в каждой группе. Статистическую обработку проводили в программе Statistica 10.0, IBM (США). Проверку статистических гипотез на характер распределения признака осуществляли при помощи критерия Шапиро – Уилка для малых ($n < 30$) выборок. При обработке полученных результатов использовали методы описательной и непараметрической статистики. Исследуемые параметры описывали как медиану (Me) интерквартильного размаха (Q_1 ; Q_3). При сравнении независимых выборок использовали критерий Краскела – Уоллиса с медианным тестом, для парных сравнений – критерий Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Интраоперационно фиксация камеры не нарушала общее кровообращение и иннервацию (рис. 2). Постоперационно видимых воспалительных реакций в период наблюдения (40 сут) в зонах имплантации не наблюдалось (рис. 3).



Рис. 2. Имплантационное ложе ДК



Рис. 3. Место имплантации ДК после операции: *a* – экспериментальная группа, *b* – контрольная группа

Результаты макроскопической (визуальной) оценки места имплантации по степени кровенаполнения сосудов, инкапсуляции и визуальных признаков воспалительной реакции (наличие гиперемии, отека, инфильтрата) показали (табл. 1), что в экспериментальной группе имплантация сопровождалась слабовыраженными (согласно ГОСТ ISO 10993-6-2021) изменениями в виде гиперемии и формирования соединительнотканной капсулы.

Таблица 1

Макроскопические изменения в имплантационном ложе ДК с костным мозгом на бедренном СНП крыс на 40-е сут эксперимента, баллы, $Me (Q_1; Q_3)$			
Группа	Воспаление	Гиперемия места имплантации	Инкапсуляция камеры
Экспериментальная, $n = 4$	0 (0; 0)	1 (1; 1,5)	1,5 (1; 1,5)
Контрольная, $n = 3$	0 (0; 0)	0 (0; 1)	–

Примечание. n – число животных в каждой группе.

По данным гистологического исследования выявлено, что имплантируемые биоинженерные конструкции были покрыты компактной капсульной структурой толщиной более 50 мкм, выполненной

из зрелой соединительной ткани (рис. 4). Эта ткань была классифицирована как рыхлая волокнистая неоформленная соединительная с развитой микроциркуляцией. В контрольной группе эти компактные капсульные структуры обнаружить не удалось.

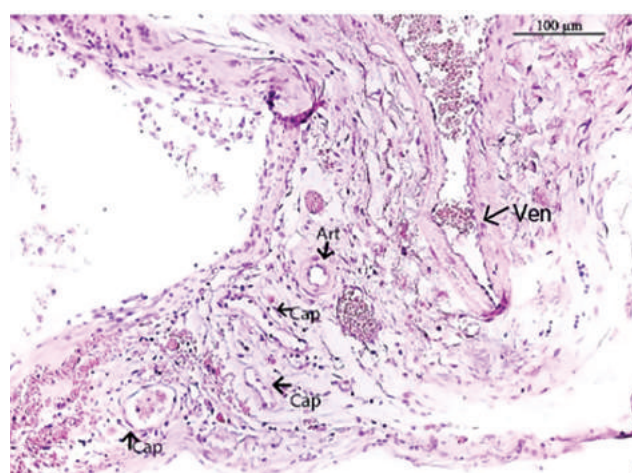


Рис. 4. Микроскопическая картина распределения кровеносных сосудов микроциркуляторного русла в соединительнотканной капсуле вокруг ДК на 40-е сут имплантации. Здесь и на рис. 5: Cap – капилляры, Art – артериолы, Ven – вены. Окраска гематоксилином и эозином. Световая микроскопия. $\times 40$

Соединительная ткань выявлена также в полости камеры с прилеганием к полимерной стенке (рис. 5, а), аналогичной по архитектуре и составным элементам соединительнотканной капсулы ДК (рис. 5).

Микроскопия содержимого камеры показала наличие у всех животных в экспериментальной и контрольной группах участки рыхлой волокнистой соединительной ткани с большим количеством сосудов микроциркуляторного русла (см. рис. 5). Микроско-

пия поперечного среза бедренного СНП, как места фиксации ДК с костным мозгом, не выявила сужение просвета сосуда по сравнению с аналогичным параметром животных контрольной группы. Стенка сосуда характеризовалась однородностью клеток эндотелия, увеличением мышечного слоя. Отмечен рост количества мелких сосудов в мышечной слое и адвентиции (*vasa vasorum*) с увеличением просвета последних (рис. 6).

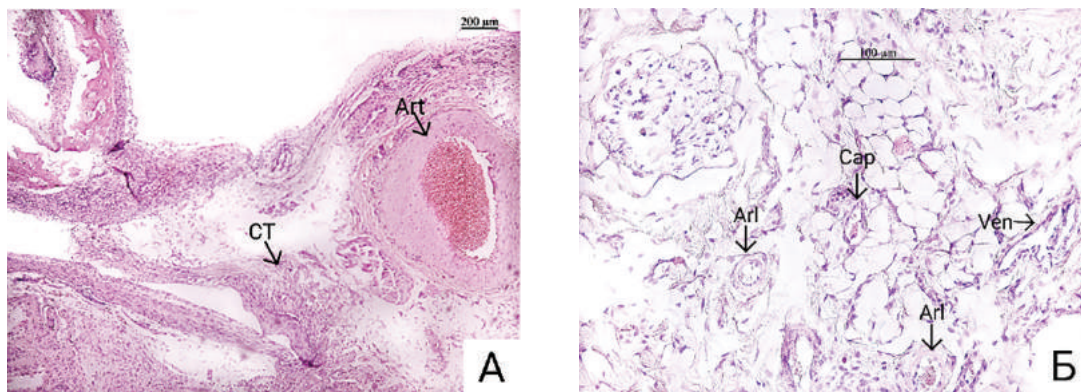


Рис. 5. Микроскопическая картина соединительнотканного содержимого ДК (а) и микроциркуляторного русла содержимого ДК (б) на 40-е сут имплантации: СТ – соединительная ткань, Art – артерия; окраска гематоксилином и эозином; световая микроскопия; ×10 (а); ×40 (б)

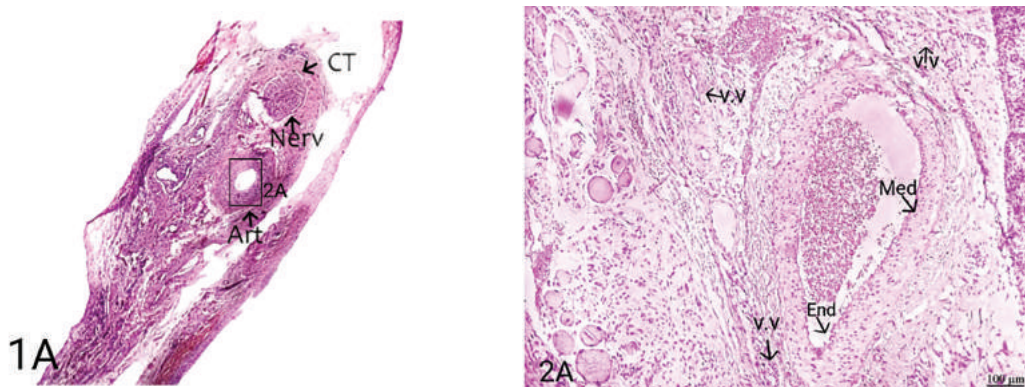


Рис. 6. Микроскопическая картина СНП с ДК крысы: Art – артерия, Nerv – нерв, СТ – соединительнотканное содержимое ДК. Окраска гематоксилином и эозином. Световая микроскопия. ×10. 2А – микроскопическая картина артерии СНП. Med – средняя оболочка артерии, v.v. – *vasa vasorum*, End – эндотелий. ×40

Результаты количественной оценки ангиогенеза ДК с костным мозгом фиксируемой на бедренный СНП крысы, по данным коэффициента васкуляризации, индекса Керногана, представлены в табл. 2.

Согласно табл. 2, за период имплантации в ДК на нервно-сосудистом пучке формируются достаточные условия, способствующие росту сосудов микроциркуляторного русла в зоне регенерационной метаплазии КМ в соединительную ткань и ее производные (жировую, костную) по ходу бедренной артерии с фиксированной на ней биоинженерной конструкцией с костным мозгом.

Таблица 2

Показатели васкуляризации ДК с костным мозгом, фиксируемой на бедренный СНП, Me (Q ₁ ; Q ₃)		
Показатель	Группа	
	Экспериментальная, n = 4	Контрольная, n = 3
Коэффициент васкуляризации, %	1,28* (0,93; 1,60)	0,65 (0,37; 0,71)
Индекс Керногана, пкс	0,72* (0,69; 0,73)	0,67 (0,66; 0,68)

* статистически значимые различия показателей экспериментальной группы по сравнению с соответствующим контрольным значением при p < 0,05.

По данным иммуногистохимического анализа, в срезах наблюдалась экспрессия VEGF, CD34 и CD45 у всех животных экспериментальной и контрольной групп, но в экспериментальной группе при мета-

плазии КМ она была более выраженной для CD34 (рис. 7, *c, d*) и VEGF (рис. 7, *a, b*). В обеих группах показано присутствие гематолимфоидной линии с CD45 маркером до 40-х сут исследования (рис. 7, *e, f*).

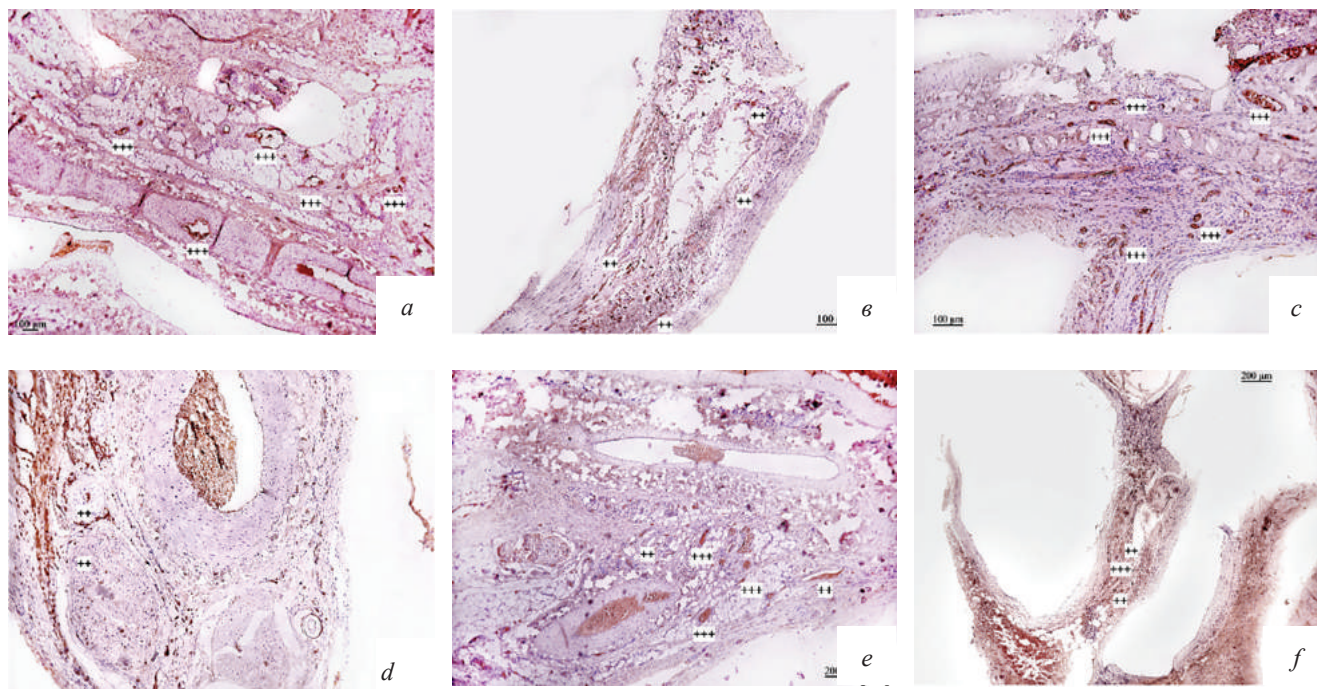


Рис. 7. Экспрессия VEGF, CD34, CD45 в экспериментальной и контрольной группах. $\times 10$. +++ – сильное окрашивание, ++ – умеренное окрашивание. Экспрессия VEGF в содержимом ДК в экспериментальной группе. Степень экспрессии оценена в 3 балла (+++) (*a*); экспрессия VEGF в содержимом ДК в контрольной группе. Степень экспрессии оценена в 2 балла (++) (*b*); экспрессия CD34 в содержимом ДК в экспериментальной группе. Степень экспрессии оценена в 3 балла (+) (*c*); экспрессия CD34 в содержимом ДК в контрольной группе. Степень экспрессии оценена в 2 балла (+) (*d*); экспрессия CD45 в содержимом ДК в экспериментальной группе. Степень экспрессии оценена в 3 балла (+) (*e*); экспрессия CD45 содержимого ДК в контрольной группе. Степень экспрессии оценена в 2 балла (++) (*f*)

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе настоящего исследования были продемонстрированы основные морфологические особенности васкуляризации при имплантации костного мозга в ДК на бедренный СНП. Материал ДК – поликапролактон является биосовместимым и биоразлагаемым полимером. Продуктами деградации поликапролактона являются вода, углекислый газ, капроновая кислота, являющиеся безопасными для организма животного [16].

Приведенные литературные данные подтверждены настоящим исследованием, в котором продемонстрировано отсутствие повреждающего действия продуктов деградации поликапролактона в виде воспалительных реакций в месте имплантации. При оценке послеоперационного состояния тканей животного в месте имплантации не было выявлено воспалительных реакций. Выявленное увеличение

количества сосудов микроциркуляторного русла и повышение значения коэффициента васкуляризации в ДК, несущей КМ, свидетельствуют об его стимулирующем влиянии на формирование васкуляризованной стромы вокруг магистральных сосудов. Иммуногистохимические маркеры васкуляризации VEGF и CD34 подтвердили гистологические результаты. VEGF – сигнальный белок, вырабатываемый для индукции васкулогенеза и ангиогенеза, отвечает за восстановление притока кислорода к тканям [17]. Экспрессия CD34 в настоящем исследовании, согласно инструкции фирмы-производителя, интерпретировалась как маркер эндотелиальных клеток кровеносных и лимфатических сосудов [18], также характеризовалась увеличением при имплантации камеры с КМ. CD45 – белок семейства тирозинных протеинфосфатаз. Ген этого белка специфически экспрессируется в гемопоэтических клетках. Белок играет роль в передаче сигнала от клеточных

рецепторов антигена [19]. Экспрессия маркера гемопоэтических клеток CD45 в гистологических срезах на месте имплантированного КМ и без него (контроль) предполагает миграцию клеток крови в зону повреждения с последующим активным участием в регенеративных процессах [20].

Поликапролактон имеет адсорбционные свойства к мезенхимным стволовым клеткам и низкой клеточной токсичностью [21]. Как местные (сосудистые и КМ), так и циркулирующие МСК и перициты могут быть источником неоангиогенеза [22]. Тем не менее присутствие КМ в ДК значительно усиливает васкуляризацию имплантата. При этом в литературе также указан противовоспалительный/регенераторный эффект МСК КМ в зоне имплантации.

Цитокиновый спектр МСК может является фактором, влияющим на отсутствие в зоне имплантации воспалительной реакции [23]. Так, индукторы васкулогенеза (например, VEGF, интерлейкин-10), секретируемые МСК, являются также цитокинами, регулирующими регенерацию тканей [24]. Физиологическим направлением дифференцировки МСК КМ является образование хорошо васкуляризованной рыхлой неоформленной соединительной ткани при подкожной имплантации [24], что сохранялось в условиях имплантации костного мозга в условиях ДК на бедренный СНП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диффузионная камера из поликапролактона, фиксированная на магистральном СНП, не вызывает механических повреждений, воспаления и постимплантационных осложнений. Костный мозг, имплантированный в ДК, претерпевает процессы регенеративной метаплазии с дифференцировкой МСК в фибробласты и, возможно, эндотелиальные клетки. Усиление васкуляризации в зоне эктопически регенерирующего костного мозга создает условия для *in situ* инженерии паренхиматозных органов, нуждающихся в сохранном кровоснабжении (печень и др.). В целом формирование функциональной системы «ДК – костный мозг – магистральный кровоток» может быть полезным инструментом в развитии экспериментальной тканевой инженерии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Zhang P., Zhang C., Li J., Han J., Liu X., Yang H. The physical microenvironment of hematopoietic stem cells and its emerging roles in engineering applications. *Stem Cell Res. Ther.* 2019;10(1):327. DOI: 10.1186/s13287-019-1422-7.
- Mahadik B.P., Pedron Haba S., Skertich L.J., Harley B.A. The use of covalently immobilized stem cell factor to selectively affect hematopoietic stem cell activity within a gelatin hydrogel. *Biomaterials.* 2015;67:297–307. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2015.07.042.
- Sharma M.B., Limaye L.S., Kale V.P. Mimicking the functional hematopoietic stem cell niche in vitro: recapitulation of marrow physiology by hydrogel-based three-dimensional cultures of mesenchymal stromal cells. *Haematologica.* 2012;97(5):651–660. DOI: 10.3324/haematol.2011.050500.
- Batsivari A., Haltali M.L.R., Passaro D., Pospori C., Lo Celso C., Bonnet D. Dynamic responses of the hematopoietic stem cell niche to diverse stresses. *Nat. Cell Biol.* 2020;22(1):7–17. DOI: 10.1038/s41556-019-0444-9.
- Cosson S., Lutolf M.P. microfluidic patterning of protein gradients on biomimetic hydrogel substrates. *Methods in Cell Biology.* 2014;121:91–102. DOI: 10.1016/B978-0-12-800281-0.00007-5.
- Itkin T., Gur-Cohen S., Spencer J.A., Schajnovitz A., Ramasamy S.K., Kusumbe A.P. et al. Distinct bone marrow blood vessels differentially regulate haematopoiesis. *Nature.* 2016;532(7599):323–328. DOI: 10.1038/nature17624.
- Jeon J.S. et al. Generation of 3D functional microvascular networks with mural cell-like human mesenchymal stem cells in microfluidic systems by vasculogenesis-like process. *Integr. Biol. (Camb.).* 2014;6(5):555–563. DOI: 10.1039/c3ib40267c.
- Mulligan-Kehe M.J. The vasa vasorum in diseased and nondiseased arteries. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2010;298(2):H295–305. DOI: 10.1152/ajpheart.00884.
- Zhou X., Pan Y., Liu R. et al. Biocompatibility and biodegradation properties of polycaprolactone/polydioxanone composite scaffolds prepared by blend or co-electrospinning. *Journal of Bioactive and Compatible Polymers.* 2019;34(2):115–130. DOI: 10.1177/0883911519835569.
- ГОСТ ISO 11135-2017 Стерилизация медицинской продукции. Этиленоксид. Требования к разработке, валидации и текущему управлению процессом стерилизации медицинских изделий.
- Kokozidou M., Katsargyris A., Verhoeven Eric L.G., Schulze-Tanzil G. Vascular access animal models used in research. *Ann. Anatomy.* 2019;225:65–75. DOI: 10.1016/j.aanat.2019.06.002.
- Богданов Л.А., Кутихин А.Г. Оптимизация окрашивания элементов системы кровообращения и гепатолиенальной системы гематоксилином и эозином. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2019;4(4):70–77. DOI: 10.23946/2500-0764-2019-4-4-70-77.
- Коняева А.Д., Варакута Е.Ю., Лейман А.Е., Рафиев Д.О., Бельбасов Е.Н., Станкевич К.С. Морфологические особенности регенерации слизистой оболочки полости рта при применении полимерных пьезоэлектрических мембран. *Вестник РГМУ.* 2023;(3):61–68. DOI: 10.24075/vrgmu.2023.020.
- Нестерова Е.С., Кравченко С.К., Гемджян Э.Г., Османов Е.А., Ковригина А.М. Оценка васкуляризации и микроокружения опухолевой ткани при фолликулярной лимфоме. *Терапевтический архив.* 2013;85(7):57–64.
- Никель В.В., Самотесов П.А., Ефремова В.П., Батухтина Н.П., Вахтина Л.Ю., Беззаботнов В.Е. Морфофункциональное состояние артериальных сосудов полых паренхиматозных органов. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2015;(3):76.

16. Казанцева Е.А. Конструирование и оценка эффективности систем контролируемой доставки сельскохозяйственных препаратов различного действия: магистерская диссертация. М., 2018.
17. Степанов И.В., Алтыбаев С.Р., Крахмаль Н.В., Рачковский К.В., Сорокин Д.А., Афанасьев С.Г. и др. Связь параметров опухолевого неоангиогенеза с лимфогенным метастазированием при раке прямой кишки. *Сибирский онкологический журнал*. 2017;16(3):46–51. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-46-51.
18. Vasuri F., Fittipaldi S., Giunchi F., Monica M., Ravaioli M., Degiovanni A. Facing the enigma of the vascular network in hepatocellular carcinomas in cirrhotic and non-cirrhotic livers. *J. Clin. Pathol.* 2016;69(2):102–108. DOI: 10.1136/jclinpath-2015-203028.
19. Park S., Kim J.-Y., Jang G.-B., Choi J.-H., Kim J.-H., Lee C.-L. Aberrant activation of the CD45-Wnt signaling axis promotes stemness and therapy resistance in colorectal cancer cells. *Theranostics*. 2021;11(18):8755–8770. DOI: 10.7150/thno.63446.
20. Юрова К.А., Хазиахматова О.Г., Малащенко В.В., Норкин И.К., Иванов П.А., Хлусов И.А. и др. Клеточно-молекулярные аспекты воспаления, ангиогенеза и остеогенеза. Краткий обзор. *Цитология*. 2020;62(5):305–315. DOI: 10.31857/S0041377120050090.
21. Woodruff M.A., Hutmacher D.W. The return of a forgotten polymer – polycaprolactone in the 21st century. *Prog. Polym. Sci.* 2010;35(10):1217–1256. DOI: 10.1016/j.progpolymsci.2010.04.002.
22. Murr L.E. Strategies for creating living, additively manufactured, open-cellular metal and alloy implants by promoting osseointegration, osteoinduction and vascularization: An overview. *J. Mater. Sci. Technol.* 2019;35(2):231–241. DOI: 10.1016/j.jmst.2018.09.003.
23. Dang J., Yang J., Yu Z., Chen L., Zang Z., Wang K. et al. Bone marrow mesenchymal stem cells enhance angiogenesis and promote fat retention in fat grafting via polarized macrophages. *Stem Cell Res. Ther.* 2022;13(1):52. DOI: 10.1186/s13287-022-02709-2.
24. Khlusov I., Litvinova L., Shupletsova V., Khaziakhmatova O., Malashchenko V., Yurova K. et al. Costimulatory effect of rough calcium phosphate coating and blood mononuclear cells on adipose-derived mesenchymal stem cells in vitro as a model of *in vivo* tissue repair. *Materials*. 2020;13(19):4398. DOI: 10.3390/ma13194398.

Вклад авторов

Марзоль Е.А., Дворничко М.В., Хлусов И.А. – разработка концепции и дизайна. Марзоль Е.А., Зиновьев Е.А., Митрякин Н.С. – анализ и интерпретация данных. Марзоль Е.А., Зиновьев Е.А., Дворничко М.В. – обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания. Дворничко М.В., Хлусов И.А. – окончательное утверждение для публикации рукописи.

Информация об авторах

Дворничко Марина Владимировна – д-р мед. наук, профессор кафедры анатомии человека с курсом топографической анатомии и оперативной хирургии, науч. сотрудник, лаборатория клеточных и микрофлюидных технологий, СибГМУ, Томск, dochic@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9783-0817>

Марзоль Екатерина Александровна – аспирант, кафедра морфологии и общей патологии, ст. преподаватель, кафедра анатомии человека с курсом топографической анатомии и оперативной хирургии, мл. науч. сотрудник, лаборатория клеточных и микрофлюидных технологий, СибГМУ, Томск, Katya4803@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4119-7562>

Зиновьев Егор Андреевич – студент 3-го курса, лечебный факультет, СибГМУ, Томск, egorzinovyevev@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-8980-7967>

Митрякин Никита Сергеевич – студент 3-го курса, лечебный факультет, СибГМУ, Томск, ehmaligenauroren@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0002-1436-5601>

Хлусов Игорь Альбертович – д-р мед. наук, профессор кафедры морфологии и общей патологии, зав. лабораторией клеточных и микрофлюидных технологий, СибГМУ, Томск, khlusov63@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3465-8452>

(✉) **Марзоль Екатерина Александровна**, Katya4803@mail.ru

Поступила в редакцию 18.10.2023;
одобрена после рецензирования 21.11.2023;
принята к публикации 26.12.2023