

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 612.133; 57.089.67; 57.086.2; 616–073.756.8

doi:10.18499/2225-7357-2026-15-2-26-36

1.5.22 – клеточная биология



Состояние кровообращения в области имплантации биоинженерной конструкции по данным гистологического и томографического исследования в эксперименте

Е. А. Марзоль[✉], М. В. Дворниченко¹, Е. А. Зиновьев¹, А. Н. Дзюман¹,
А. С. Подъяблонский², О. Ю. Бородин², Е. Н. Больбасов³, Д. Е. Жернаков¹,
М. А. Рыбкин¹, Н. С. Митряйкин¹, М. В. Белоусов¹, И. А. Хлусов¹,
О. В. Кукарцева³

¹Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

²Томский областной онкологический диспансер, Томск, Россия

³Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск, Россия

Аннотация. Экстравакулярные макрокапсулы являются возможным методом замещения мягкотканного дефекта в условиях недостатка аутоканей или невозможности использования стандартных лоскутов. **Цель** исследования – морфофункциональная оценка кровеносных состояний сосудов и показателей кровотока в области биоинженерной конструкции с использованием гистологического и томографического методов исследования. **Материал и методы.** Эксперимент выполнен на 12 крысах стока Вистар, распределенных на 4 группы: 1-я – пустая 3D-макрокапсула (n=3); 2-я – 3D-макрокапсула с костным мозгом (n=3); 3-я – 3D-макрокапсула с костным мозгом и нетканым матриксом (n=3); 4-я – контрольная группа ложнопериоперированных животных (n=3). Одна крыса служила донором сингенного костного мозга бедренных костей. Имплантация проводилась на бедренный сосудисто-нервный пучок. Оценка состояния зоны оперативного вмешательства проводилась на 3-и, 7- и 14-е сутки. После некропсии на 30-е сутки проводили гистологическую и морфометрическую оценку сосудистой стенки при стандартной окраске гематоксилином–эозином и по Маллори. Определяли толщину и морфологию интимы, меди и индекс интимы/медия. Проводили МРТ-исследование с контрастированием гадобутролом с последующей оценкой сосудистой проходимости и тканевой перфузии (Ktrans, Kep, Ve). **Результаты.** В зоне имплантации регистрировались положительная динамика заживления и отсутствие признаков воспаления. Во всех группах сосудистая стенка сохраняла типичную трехслойную структуру без изменения внутреннего просвета, признаков развития медиафиброза или формирования выраженной гиперплазии интимы. Магнитно-резонансная томография показала сохранность магистрального кровотока и позволила предположить усиление перфузии тканеинженерных конструкций, помещенных в 3D-макрокапсулу. **Заключение.** Имплантация на сосудисто-нервный пучок всех вариантов исполнения экстравакулярных макрокапсул не вызывает значительных морфологических изменений и нарушений системного кровообращения бедренной артерии.

Ключевые слова: крысы; бедренная артерия; компьютерная морфометрия; 3D-макрокапсула; магнитно-резонансная томография; перфузия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Марзоль Е.А., Дворниченко М.В., Зиновьев Е.А., Дзюман А.Н., Подъяблонский А.С., Бородин О.Ю., Больбасов Е.Н., Жернаков Д.Е., Рыбкин М.А., Митряйкин Н.С., Белоусов М.В., Хлусов И.А., Кукарцева О.В. Состояние кровообращения в области имплантации биоинженерной конструкции по данным гистологического и томографического исследования в эксперименте // Журнал анатомии и гистопатологии. 2026. Т. 15, №2. С. 26–36. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2026-15-2-26-36>

© Марзоль Е.А., Дворниченко М.В., Зиновьев Е.А., Дзюман А.Н., Подъяблонский А.С., Бородин О.Ю., Больбасов Е.Н., Жернаков Д.Е., Рыбкин М.А., Митряйкин Н.С., Белоусов М.В., Хлусов И.А., Кукарцева О.В., 2026

ORIGINAL ARTICLES

Original article

Blood Circulation in the Implantation Area of a Bioengineered Construct Based on Histological and Tomographic Examination in an Experimental Study

E. A. Marzol¹✉, M. V. Dvornichenko¹, E. A. Zinov'ev¹, A. N. Dzyuman¹,
A. S. Pod'yablonskii², O. Yu. Borodin², E. N. Bol'basov³, D. E. Zhernakov¹,
M. A. Rybkin¹, N. S. Mitryaikin¹, M. V. Belousov¹, I. A. Khlusov¹, O. V. Kukartseva³

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia²Tomsk Regional Oncology Dispensary, Tomsk, Russia³National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

Abstract. Extravascular macrocapsules represent a possible method for soft tissue defect replacement in the setting of a shortage of autologous tissues or when standard flaps cannot be used. **The aim** of the study was a morphofunctional evaluation of vascular condition and blood flow parameters at the site of bioengineered construct implantation, employing histological and tomographic examination methods. **Material and methods.** The experiment was performed on 12 Wistar rats divided into 4 groups: Group 1 – empty 3D macrocapsule (n=3); Group 2 – 3D macrocapsule with bone marrow (n=3); Group 3 – 3D macrocapsule with bone marrow and nonwoven matrix (n=3); Group 4 – control group of sham-operated animals (n=3). One rat served as a donor of syngeneic bone marrow from the femoral bones. Implantation was performed onto the femoral neurovascular bundle. Assessment of the surgical site condition was carried out on days 3, 7, and 14. After necropsy on day 30, histological and morphometric evaluation of the vascular wall was performed using standard hematoxylin–eosin and Mallory staining. The thickness and morphology of the intima and media were assessed, along with the intima-to-media ratio. MRI examination with gadobutrol contrast enhancement was performed, followed by assessment of vascular patency and tissue perfusion parameters (Ktrans, Kep, Ve). **Results.** Positive healing dynamics and the absence of signs of inflammation were observed in the implantation zone. In all groups, the vascular wall retained its typical three-layer structure, with no changes in the lumen, no evidence of media fibrosis, and no formation of pronounced intimal hyperplasia. Magnetic resonance imaging demonstrated preserved main blood flow and suggested enhanced perfusion of the tissue-engineered constructs placed within the 3D macrocapsule. **Conclusion.** Implantation of all versions of extravascular macrocapsules onto the neurovascular bundle does not induce significant morphological changes or impair the systemic circulation of the femoral artery.

Keywords: rats, femoral artery, computer morphometry, 3D macro-capsule, magnetic resonance imaging, perfusion

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interests.

For citation: Marzol' E.A., Dvornichenko M.V., Zinov'ev E.A., Dzyuman A.N., Pod'yablonskii A.S., Borodin O.Yu., Bol'basov E.N., Zhernakov D.E., Rybkin M.A., Mitryaikin N.S., Belousov M.V., Khlusov I.A., Kukartseva O.V. Blood circulation in the implantation area of a bioengineered construct based on histological and tomographic examination in an experimental study. Journal of Anatomy and Histopathology. 2026. V. 15, №2. P. 26–36. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2026-15-2-26-36>

Введение

Адекватная васкуляризация и иннервация тканей является важнейшим условием их физиологической и репаративной регенерации в эксперименте [17], в том числе, при использовании технологий тканеинженерных конструкций [7]. О высоком растущем интересе к этой теме свидетельствуют 27494 публикации, найденные с 1915 г. в Pubmed на запрос “vascularization and tissue regeneration”, из которых максимальное ежегодное число статей (1673) пришлось на 2024 г.

Одним из направлений сохранения функционирования или наращивания массы трансплантированных паренхиматозных клеток и тканей является их макрокапсуляция в условиях сохраненного кровоснабжения с использованием известных принципов диффузионных камер [5].

Технология биоинженерных макрокапсул применяется в экспериментальной хирургии для выращивания мягкотканевых лоскутов in vivo, что актуально при замещении объ-

емных дефектов. Макрокапсуляция обеспечивает механическую изоляцию клеточного и тканевого материала, создает оптимальное васкулогенное микроокружение и снижает травматизацию формирующихся сосудов [21].

За последние 20 лет разработаны различные методы оценки состояния микроциркуляторного русла внутри макрокапсулы. Для оценки васкуляризации применяют гистологические методы с морфометрией (подсчет плотности распределения микрососудов, коэффициента васкуляризации, индекса Керногана), а также методы лучевой и томографической диагностики (микро-К-томографию, доплерографию, магнитно-резонансную томографию (МР-томографию)). Поскольку сайт имплантации для экстравакулярных макрокапсул является магистральным сосудом или сосудисто-нервный пучок [12], необходима оценка состояния стенки кровеносного сосуда в зоне интереса.

Неспецифические морфологические изменения (фиброз меди, формирование неointимы, гипертрофия сосудистой стенки)

отражают компенсаторно-приспособительную реакцию тканей на действие стресс-факторов (механических, химических или метаболических [8]) и свидетельствуют о биосовместимости имплантированной тканеинженерной конструкции (ТИ-конструкции). Во многом аналогичные изменения наблюдаются при сосудистом стентировании и протезировании [23]: гиперплазия интимы, фиброз меди, образование соединительно-тканной капсулы с участками окклюзий. Механический стресс вызывает перераспределение эндотелиоцитов, изменение их морфологии и нарушение эндотелиального барьера, что подтверждается повышенной проницаемостью для красителей в зонах компрессии [4, 6, 10, 11, 13].

В настоящее время наблюдается бурное развитие материалов, методов и подходов к созданию тканеинженерных конструкций (ТИ-конструкций) с активным использованием аддитивных технологий [18]. Коллектив развивает 3D печатные ТИ-конструкции (макрокапсулы) из биосовместимых биодеградируемых (со)полимеров (поликапролактона, полилактида и др.) и технологии, позволяющие доставить клетки и ткани, как можно ближе к зоне интенсивного кровотока [4]. Такой подход способствует тканевой инженерии и регенеративной медицине, а также тестированию биосовместимости искусственных материалов и скаффолдов *in situ*. При этом актуальными становятся вопросы влияния ТИ-конструкций на состояние микроциркуляторного и магистрального кровотока в зоне имплантации.

Целью данного исследования была морфофункциональная оценка состояния кровеносных сосудов и показателей кровотока в области биоинженерной конструкции с использованием гистологического и томографического методов исследования.

Материалы и методы исследования

Место и время проведения исследования. Эксперимент проведен в 2023 г. в Центре доклинических исследований Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦДИ ЦНИЛ) СибГМУ (г. Томск). Сроки проведения эксперимента составили 30 сут.

Характеристика объектов исследования и способ формирования выборки. Объектом исследования служили крысы-самцы стока Wistar. Лабораторных животных содержали в стандартных условиях вивария ЦДИ ЦНИЛ СибГМУ (г. Томск).

Критерии отбора животных для исследования: масса тела здоровых крыс-самцов 280–320 г., возраст 14–16 нед, отсутствие грубых врожденных и приобретенных патологий. Животные в количестве 13 особей были типированы с помощью веб-программного обеспе-

чения для рандомизации на четыре группы наблюдения: 1-я группа «Макрокапсула»: пустая ТИ-конструкция, изготовленная методом 3D-печати, имплантированная на бедренный сосудисто-нервный пучок (СН-пучок, $n=3$); 2-я группа «Костный мозг + макрокапсула»: 3D-макрокапсула, имплантированная на СН-пучок и заполненная сингенным костным мозгом ($n=3$); 3-я группа «Костный мозг + матрикс + макрокапсула»: 3D-макрокапсула, имплантированная на СН-пучок, заполненная сингенным костным мозгом, предварительно размещенным *ex vivo* на нетканом матриксе ($n=3$); 4-я группа «Контроль»: контрольная (ложнооперированная) группа ($n=3$). Столбик сингенного костного мозга выделяли из бедренных костей крысы-донора в стерильных условиях и хранили при 4°C в питательной среде RPMI-1640 до помещения в макрокапсулу в объеме 100 мкл.

Экстравазкулярные 3D-макрокапсулы представляют собой конструкции (9×4 мм), со съемной крышкой и полостью для заполнения клеточным материалом, полученные с помощью аддитивных технологий [4]. Нетканые матриксы на основе сополимера поликапролактона/поливинилпирролидона изготовлены в Центре аддитивных технологий Томского политехнического университета [2, 3, 15]; их наноразмерная волокнисто-пористая структура имитирует морфологию внеклеточного матрикса костного мозга.

Дизайн исследования. Хирургическое вмешательство проводили под общим наркозом с помощью аппарата для мелких лабораторных животных (SomnoSuite, Kent Scientific Corporation, Torrington, USA) препаратом Изофлураном. Оперативный доступ осуществляли в паховой складке, медиально от зоны пульсации бедренной артерии [3]. Макроскопическая (визуальная) оценка места имплантации 3D-макрокапсул проводилась на 3-и, 7- и 14-е сутки с оценкой внешних признаков воспаления в соответствии с рекомендациями ГОСТ ISO 10993-6-2021. На 30-е сут эксперимента все 12 животных были выведены из эксперимента ингаляцией CO₂ с целью проведения дальнейшего гистологического анализа.

Методы. Изготовление гистологических препаратов, морфометрическое исследование и анализ выполнены на базе кафедры анатомии человека с курсом топографической анатомии и оперативной хирургии, а также кафедры морфологии и общей патологии СибГМУ.

Гистологическая обработка (фиксация и приготовление срезов) тканей после некропсии, окрашивание гематоксилином и эозином (БиоВитрум, Россия) и по Маллори (BioVitrum 21-032/L, Россия) проведены по стандартной методике [1].

Микроскопию окрашенных препаратов проводили на микроскопе ZEISS Axio Observer

A1 (Германия) при увеличении $\times 40$ – 400 . Цифровые изображения получены с помощью цифровой камеры Zeiss AxioCam ICc5 (Германия) и аппаратно-программного комплекса AxioVision 4.8 (ZEISS, Германия). Из некротического материала каждого животного во всех группах было получено 5 гистологических препаратов. На каждом препарате проведен морфометрический анализ в 10 случайных полях зрения. Оцениваемые параметры бедренной артерии: толщина интимы, толщина меди, индекс интима/медия (ИМ).

МР-томография (МРТ) с контрастированием выполнены в ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» (Томск). МРТ-исследование проведено на животном из экспериментальной группы №3, чтобы оценить возможное влияние нетканого матрикса, заполняющего пространство вокруг СН-пучка, на кровотоки внутри 3D-макрокапсулы. Контрастирующее вещество: Гадобутрол (Bayer, Германия), 1,0 ммоль/кг. Оборудование: МРТ-сканер Vantage Titan (Toshiba, Япония), 1,5 Тл. Параметры сканирования: протокол динамического контрастного усиления (3D FFE MRA); взвешенность T1; TR (время повторения) = 5,3 мс; TE (время эхо) = 2,5 мс; толщина среза 1,5 мм. Программное обеспечение для расчетов – Olea Sphere (Canon, Япония). Регистрацию данных проводили в артериальную фазу.

Измерение диаметра просвета бедренной артерии проводили на МР-томограммах в сравнении оперированной и не оперированной задней конечностей на трех уровнях: 1-й уровень – на 10 мм проксимальнее фиксации макрокапсулы, 2-й уровень – в макрокапсуле, 3-й уровень – на 10 мм дистальнее макрокапсулы. Оценку перфузии тканей выполняли в 5 измерениях на каждом из уровней по отношению к установленной макрокапсуле. Параметрами оценки перфузии выбраны коэффициенты перфузии из крови в ткань (Ktrans), а также из ткани в плазму крови (Ker).

Статистический анализ. Статистическую обработку данных выполняли с использованием языка R (версия 4.5.2) и пакетов stat и lamm [13] для квантильной регрессии со смешанными эффектами [14]. Проверка количественных признаков на соответствие нормальному закону распределения выполнялась тестом Шапиро–Уилка с поправкой Ройстона AS R94 для больших выборок ($3 \leq n \leq 5000$) [20]. Описание количественных нормально распределенных признаков приводится в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$), количественных признаков несоответствующих нормальному распределению и порядковых признаков в виде медианы и первого и третьего квартилей ($Me [Q1; Q3]$).

Для учета иерархической структуры данных (поля зрения вложены в крыс) применяли линейную квантильную смешанную

модель с фиксированным фактором (4 уровня: контроль, группа 1, группа 2, группа 3) и случайным свободным членом для каждой крысы. Модель оценивали для медианы ($\tau = 0.5$) с робастной оценкой ковариационной матрицы (квадратура Гаусса–Лагерра) и методом оптимизации, базирующимся на градиенте логарифмического правдоподобия Лапласа.

Для оценки неопределенности параметров и проведения множественных сравнений использовали параметрический бутстреп с 20000 репликациями. Реплики, в которых модель не сходилась, исключали из анализа. На основе бутстреп-распределения вычисляли точечные оценки групповых медиан и всех попарных разностей (контрастов) между группами (контроль–группа 1, контроль–группа 2, контроль–группа 3, группа 1–группа 2, группа 1–группа 3, группа 2–группа 3).

Для контроля вероятности ошибки первого рода (FWER) при множественных сравнениях применяли метод максимума t-статистики (Westfall–Young method) [16]. Этот подход обладает рядом преимуществ по сравнению с традиционными поправками (поправки Бонферрони, Холма, Шидака): он учитывает корреляционную структуру между тестами, что повышает статистическую мощность при сохранении строгого контроля FWER [22]; не требует предположений о независимости или нормальности распределения остатков [9]; и легко адаптируется к сложным иерархическим структурам данных. Для каждой бутстреп-реплики рассчитывали студентизированные отклонения (Studentized residual) попарных разностей от наблюдаемых значений, затем находили максимум их абсолютных величин. 95-й процентиль этого распределения использовали как критическое значение для построения одновременных доверительных интервалов для всех шести контрастов. Кроме того, для каждого контраста вычисляли скорректированное р-значение как долю реплик, в которых максимум студентизированных отклонений превышал наблюдаемое значение t-статистики для данного контраста. Контраст считали статистически значимым, если скорректированное р-значение было меньше 0,05 и 95% одновременный доверительный интервал не содержал нуля.

Для ранговых и количественных, не согласующихся с нормальным законом, зависимых данных сравнение проводилось при помощи критерия Уилкоксона (Wilcoxon signed-rank test). В связи с малым числом крыс на группу ($n = 3$) статистическая мощность исследования ограничена, поэтому результаты следует рассматривать как предварительные. Все статистические процедуры учитывали вложенность наблюдений и корректно моделировали зависимость внутри крыс.



Рис. 1. Динамика состояния имплантационного ложа в послеоперационный период. 1 – 3-и сутки; 2 – 7-е сутки; 3 – 14-е сутки.

Fig. 1. Dynamics of implant bed healing in the postoperative period. 1 – 3rd day; 2 – 7th day; 3 – 14th day.

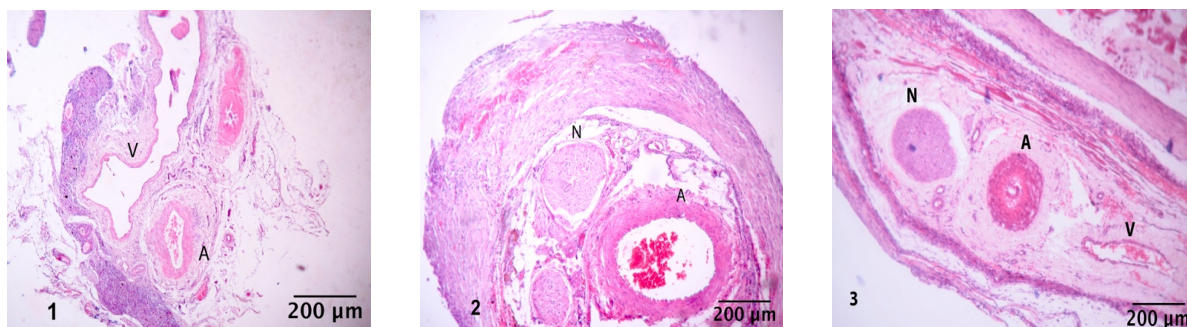


Рис. 2. Гистологическая характеристика бедренного СН-пучка на 30-е сутки эксперимента. А – артерия; N – нерв; V – вена. 1 – пустая макрокапсула на (СН-пучок); 2 – макрокапсула с костным мозгом на СН-пучке; 3 – макрокапсула с костным мозгом и нетканой мембраной на СН-пучке. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$, шкала – 200 мкм

Fig. 2. Histological features of the femoral sciatic nerve bundle at day 30 of the experiment. A – artery; N – nerve; V – vein. 1 – empty macrocapsule on (NV-bundle); 2 – macrocapsule with bone marrow on NV-bundle; 3 – macrocapsule with bone marrow and non-woven membrane on the NV-bundle. Hematoxylin & eosin staining, $\times 100$, scale – 200 μm .

Этическая экспертиза. Протокол исследования (№3 от 27.02.2023) одобрен комиссией по контролю содержания и использования лабораторных животных (комиссией IACUC) ЦДИ ЦНИЛ СибГМУ, зарегистрированного в системе «Меркурий» и имеющего все необходимое для работы и содержания животных. Все манипуляции соответствовали директиве Европейского парламента № 2010/63/EU от 22.09.2010 «О защите животных, используемых для научных целей».

Результаты и их обсуждение

Результаты макроскопической оценки (рис. 1) тканей в зоне имплантации на 3-и, 7- и 14-е сут показали во всех группах наблюдения следующие изменения. На 3-и сут регистрировалась локальная гиперемия; отек, выраженные боль и двигательные нарушения отсутствовали; наблюдалось первичное заживление раны. На 7-е сут гиперемия и отек отсутствовали; наблюдалось полное закрытие раны первичным натяжением; регистрировалась двигательная активность. На 14-е сут продолжалась положительная динамика репарации тканей.

По данным гистологического исследования (рис. 2) фрагмента бедренной артерии, в зоне имплантации четко визуализировались

все слои сосудистой стенки (интима, медиа, адвентиция) во всех группах. Наблюдался спазм артерии с уменьшением внешнего и внутреннего диаметров. Наиболее выраженные изменения имели место в 3-й группе в виде изменения геометрии сосуда и утолщения среднего слоя.

Морфологические особенности сосудистой стенки в экспериментальных группах без явных изменений (рис. 3). Интима сохраняет типичное строение во всех группах, однослойный эпителий с подлежащей внутренней эластической мембраной, в 3-й группе мембрана имеет резко-извилистый вид. Медия представлена циркулярно ориентированными гладкомышечными клетками (ГМК), относительно утолщена в 3-й группе. В медиі во всех трех группах встречались миоциты с ядром, смещенным к периферии клетки за счет перинуклеарной вакуолизации и внутриклеточного отека. В 3-й группе отмечались множественные эозинофильные участки. Адвентиция представлена рыхлой волокнистой соединительной тканью и отграничена от медиі наружной эластической мембраной. В препаратах контрольной группы сосудистая стенка имела типичное строение, однако были выявлены аналогичные изменения.

Выявленные цитоплазматические изменения свидетельствуют о развитии обратимых

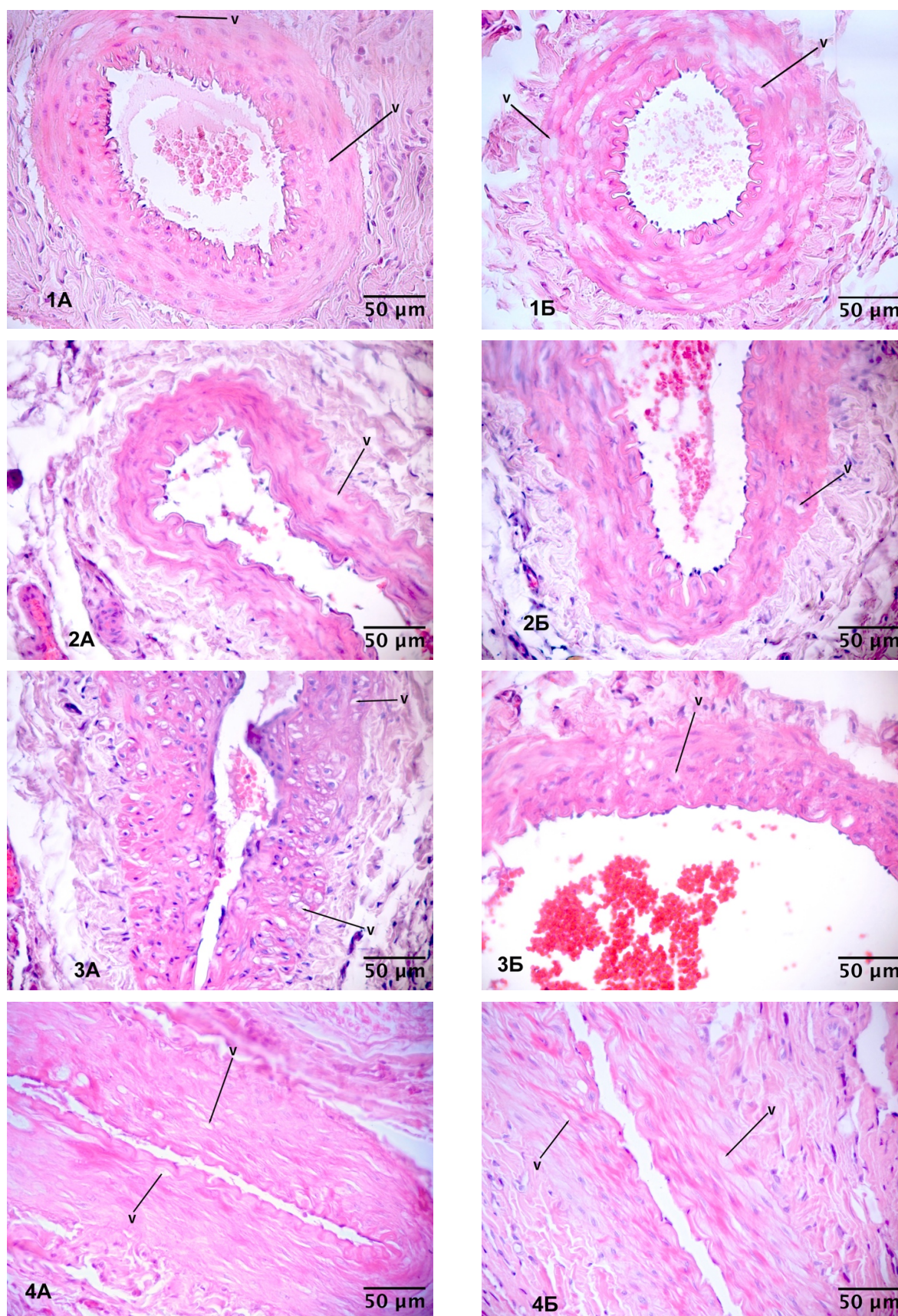


Рис. 3. Гистологическое строение бедренной артерии на 30-е сутки эксперимента. 1 А, 1 Б – группа контроля; 2 А, 2 Б – пустая макрокапсула на бедренный СН-пучок; 3 А, 3 Б – макрокапсула с костным мозгом на СН-пучке; 4 А, 4 Б – макрокапсула с костным мозгом на нетканой мембране на СН-пучке; V – вакуолизация. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$, шкала – 50 мкм.

Fig. 3. Histological features of the femoral sciatic nerve bundle at day 30 of the experiment. 1A, 1B – control group; 2A, 2B – empty macrocapsule on the femoral NV-bundle; 3A, 3B – macrocapsule with bone marrow on the NV-bundle; 4A, 4B – macrocapsule with bone marrow on a non-woven membrane on the NV-bundle; V – vacuolization. Hematoxylin & eosin staining, $\times 400$, scale – 50 μm .

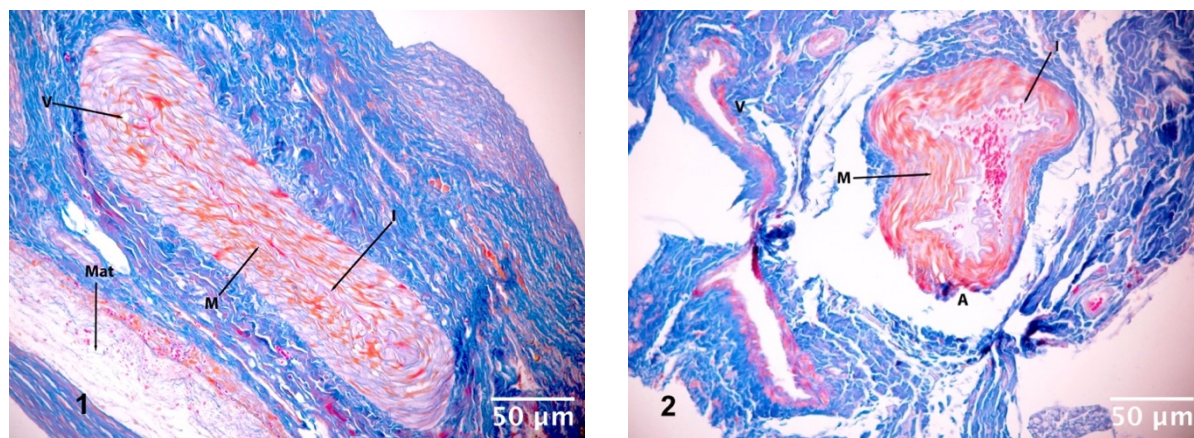


Рис. 4. Гистологические изменения бедренной артерии в зоне имплантации на 30-е сутки эксперимента. 1 – макрокапсула с костным мозгом на нетканой мембране на СН-пучке; 2 – группа контроля; М – медиа, I – интима, V – вакуолизация, Mat – матрикс, А – артерия. Окраска по Маллори, ×400, шкала – 50 мкм.

Fig. 4. Histological changes observed in the femoral artery at the implantation site 30 days post-implantation. 1 – macrocapsule with bone marrow on a non-woven membrane on an SN beam; 2 – control group; M – media, I – intima, V – vacuolization, Mat – matrix, A – artery. Mallory staining, ×400, scale - 50 μm.

мого внутриклеточного отека, морфологически проявляющегося вакуолизацией. Эти особенности наблюдались независимо от состояния сосудистого тонуса и имели сопоставимую выраженность в экспериментальных и контрольных группах. Причиной появления вакуолей мог стать рацион животных или строение сосудов стока животных [19]. Наши данные не подтверждают влияние биоинженерной конструкции на формирование внутриклеточного отека.

Исследование срезов, окрашенных по Маллори, подтвердило наличие единичных коллагеновых волокон в субэндотелиальном слое во всех группах (рис. 4). В среднем слое отсутствовали признаки пролиферации межклеточного вещества и образования участков рыхлой волокнистой соединительной ткани как субэндотелиально, так и внутри слоя.

Во всех экспериментальных группах отсутствовали признаки формирования неоинтимы и субэндотелиальной пролиферации гладких миоцитов. В структуре внутреннего и среднего слоев во всех трех группах не выявлено повышенной продукции внеклеточного матрикса (преимущественно коллагеновых волокон) и очагов рыхлой волокнистой соединительной ткани, что исключает фиброз меди и фибродисплазию. Проведен анализ ANOVA с применением post-hoc критериев (Тьюки HSD). Данные морфометрического исследования представлены в табл. 1.

Выявлены статистически значимые различия в толщине интимы. Фиксация пустой макрокапсулы на СН-пучок не оказывала значимого влияния на толщину интимы ($p=0,95$). В то же время, показаны статистически значимые различия ($p_{c-2} = 0,0018$) между группой контроля (С) и группой 2 «Костный мозг + макрокапсула», а также между группой контроля (С) и группой 3 «Костный мозг+матрикс+макрокапсула» ($p_{c-3} = 0,045$).

Между группами 1, 2 и 3 статистические значимых различий не установлено (табл. 1). Таким образом, результаты демонстрируют сохранение морфологического соотношения слоев сосудистой стенки и отсутствие значительных признаков патологического ремоделирования вне зависимости от состава ТИ-конструкции.

Для оценки состояния сосудистой проходимости бедренной артерии в зоне имплантации было проведено МРТ-исследование с контрастированием с целью выявления возможных стенозирующих изменений, индуцированных имплантацией ТИ-конструкции (рис. 5).

Согласно рис. 5, контрастное вещество равномерно распределялось по всему просвету бедренной артерии. Признаки обтурации или окклюзии сосуда в зонах интереса отсутствовали (табл. 2) в сравнении с соответствующими индексами контралатеральной (интактной) конечности.

Для количественной характеристики кровоснабжения тканей в бассейне бедренной артерии был проведен анализ коэффициентов перфузии (рис. 6, табл. 3) в ткань (Ktrans) и в плазму (K_{ep}), отношение Ktrans к K_{ep} (V_e, показатель скорости двунаправленного транспорта контраста между внутрисосудистым руслом и периваскулярными структурами).

Данные рис. 6 и табл. 3 показывают, что имплантация ТИ-конструкции не влияет на перфузию контрастного вещества, поскольку перфузионное соотношение V_e, характеризующее магистральный кровоток, не меняется. На МРТ-изображениях отсутствуют признаки атрофии мягких тканей, отека, травматических повреждений, что также подтверждает сохранение трофики конечности. Полученные данные согласуются с результатами, отраженными в табл. 2, свидетельствующими о сохранном диаметре бедренной артерии в

Таблица 1/ Table 1

Морфометрическая оценка стенки бедренной артерии, Me (Q1; Q3)
Morphometric assessment of the femoral artery wall, Me (Q1; Q3)

Группы наблюдения	Показатель		
	Толщина интимы (мкм)	Толщина медиы (мкм)	Индекс интима-медиа мкм/мкм
“Контроль” (С)	2,04 (1,76; 2,06)	43,15 (33,28; 54,76)	0,0476 (0,0391; 0,0556)
“Макрокапсула” (1)	1,76 (1,51; 2,39)	68,5 (59,2; 73,16)	0,0261 (0,0258; 0,0323)
“Костный мозг + макрокапсула” (2)	2,78* (2,7; 2,97)	58,36 (50,44; 64,28)	0,046 (0,0435; 0,0609)
“Костный мозг+матрикс+ макрокапсула” (3)	2,56* (2,43; 2,85)	66,95 (66,65; 67,01)	0,0393 (0,0373; 0,0433)
Абсолютная точечная оценка (контраст, к) и доверительный интервал	к _{с-1} : 0,28 [-1,43; 1,32] к _{с-2} : 0,74 [0,29; 1,47]* к _{с-3} : 0,51 [0,021; 1,43]* к ₁₋₂ : 1,02 [-0,43; 2,28] к ₁₋₃ : 0,80 [-0,64; 2,15] к ₂₋₃ : 0,22 [-0,85; 0,50]	к _{с-1} : 25,34 [-33,88; 57,78] к _{с-2} : 15,21 [-41,50; 44,68] к _{с-3} : 23,80 [-10,11; 69,79] к ₁₋₂ : 10,14 [-50,55; 29,84] к ₁₋₃ : 1,54 [-19,09; 54,88] к ₂₋₃ : 8,59 [-4,13; 60,62]	к _{с-1} : 0,022 [-0,47; 0,43] к _{с-2} : 0,0016 [-0,48; 0,50] к _{с-3} : 0,0083 [-0,45; 0,45] к ₁₋₂ : 0,020 [-0,66; 0,71] к ₁₋₃ : 0,013 [-0,64; 0,67] к ₂₋₃ : 0,0066 [-0,68; 0,67]
Скорректированное p-value	p _{с-1} = 0,95 p _{с-2} = 0,0018* p _{с-3} = 0,045* p ₁₋₂ = 0,27 p ₁₋₃ = 0,49 p ₂₋₃ = 0,88	p _{с-1} = 0,90 p _{с-2} = 0,95 p _{с-3} = 0,64 p ₁₋₂ = 0,90 p ₁₋₃ = 0,82 p ₂₋₃ = 0,24	p _{с-1} = 0,58 p _{с-2} = 0,85 p _{с-3} = 0,90 p ₁₋₂ = 0,60 p ₁₋₃ = 0,72 p ₂₋₃ = 0,91

Примечание: * – наличие статистически значимых различий с контролем.

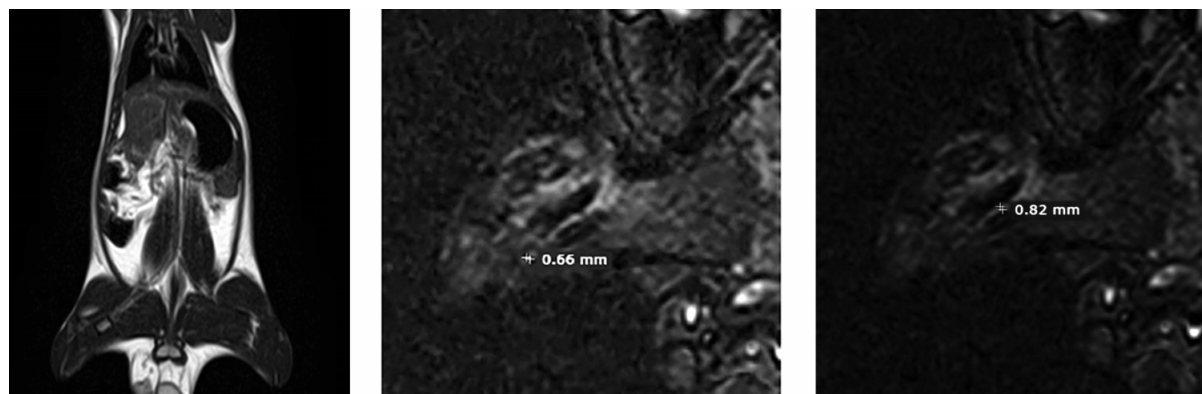


Рис. 5. МРТ-сканирование оперированной конечности в зоне имплантации 3D-макрокапсулы с указанием контрольных точек измерений (+).

Fig. 5. MRI scan of the operated limb at the 3D macrocapsule implantation site, showing control measurement points (+).

Таблица 2/ Table 2

Диаметр бедренной артерии (мм) внутри 3D-макрокапсулы, заполненной костным мозгом на волокнистом нетканом матриксе, Me (Q1; Q3)
Diameter of the femoral artery (mm) inside a 3D macrocapsule filled with bone marrow on a fibrous nonwoven matrix, Me (Q1; Q3)

Локализация измерений (зоны интереса)	Конечность с имплантированной макрокапсулой	Контралатеральная конечность в проекции установки макрокапсулы	Парное сравнение, критерий Уилкоксона
Проксимальнее места установки капсулы	1,0 (0,97; 1,03)	0,9 (0,81; 0,98)	p = 0,85
В месте установки капсулы	0,81 (0,79; 0,84)	0,72 (0,65; 0,80)	p = 0,80
Дистальнее установленной капсулы	0,62 (0,55; 0,70)	0,63 (0,58; 0,69)	p = 0,95

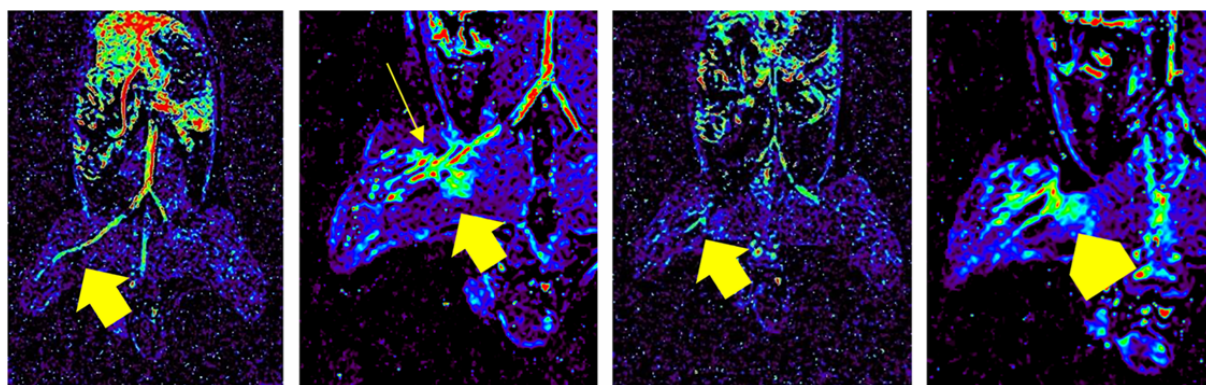


Рис. 6. Карта значений коэффициента перфузии во фронтальной проекции 3D-макрокапсулы, заполненной костным мозгом на волокнистом нетканом матриксе. Толстая стрелка – сосуды с оперированной стороны проксимальнее камеры. Тонкая стрелка – коллатеральные сосуды.

Fig.6. Map of perfusion coefficient values in the frontal projection of a 3D macro-capsule filled with bone marrow on a fibrous non-woven matrix. The thick arrow- vessels on the operated side leading to the ventricle. The thin arrow – collateral vessels.

Таблица 3/ Table 3

Показатели коэффициентов перфузии в области 3D-макрокапсулы, заполненной костным мозгом на волокнистом нетканом матриксе, Me (Q1; Q3)
Perfusion coefficient values in the area of a 3D macro-capsule filled with bone marrow on a fibrous non-woven matrix, Me (Q1; Q3)

Локализация измерений (зоны интереса)	Неоперированная сторона			Оперированная сторона		
	Ktrans, мин ⁻¹	Kep, мин ⁻¹	Ve	Ktrans, мин ⁻¹	Kep, мин ⁻¹	Ve
Проксимальнее макрокапсулы	0,98 (0,98; 0,99)	0,98 (0,97; 0,99)	1,01 (0,99; 1,01)	1,04 (0,98; 1,06)	1,01 (0,99; 1,03)	1,02 (0,99; 1,02)
Внутри макрокапсулы	1,03 (0,93; 1,10)	1,03 (0,98; 1,11)	1,00 (0,99; 1,01)	1,08 (0,98; 1,12)	1,09 (0,99; 1,14)	1,01 (0,99; 1,01)
Дистальнее макрокапсулы	1,00 (0,99; 1,02)	1,01 (0,99; 1,02)	1,00 (0,99; 1,01)	0,76* (0,72; 0,80)	0,75* (0,71; 0,77)	1,01 (0,99; 1,01)

Примечание: Ktrans – коэффициент перфузии тканей; Kep – коэффициент перфузии из тканей в кровоток (плазму); Ve – отношение Ktrans к Kep; * – статистически значимые различия значений коэффициентов перфузии по сравнению с неоперированной конечностью согласно парному сравнению по критерию Уилкоксона (Ktrans, $p = 0,012$; Kep, $p = 0,021$).

оперированной конечности в сравнении с интактной контралатеральной конечностью.

В то же время, следует отметить статистически значимое снижение скорости перфузии в ткань (Ktrans) ($p = 0,012$) и обратно в плазму (Kep) ($p = 0,021$) в бедренной артерии дистальнее 3D-макрокапсулы. Это может быть косвенным подтверждением развития в области ТИ-конструкции коллатеральных микрососудов, которые были выявлены на гистологических препаратах [3]. Соответственно, компенсаторно-приспособительная реакция со стороны бедренной артерии на имплантацию 3D-макрокапсулы может способствовать формированию коллатерального кровообращения (сосудистых шунтов) без ухудшения гистологических и томографических показателей магистрального кровотока.

Заключение

Исследование показало, что имплантация разработанных вариантов экстраваку-

лярной ТИ-конструкции на СН-пучок у крыс не влияет на диаметр и морфологическое строение бедренной артерии. МРТ-исследование продемонстрировало сохранность магистрального артериального кровотока в сайте имплантации с визуальными признаками повышенной перфузии в области ТИ-конструкции (вариант исполнения «костный мозг + матрикс + макрокапсула»). Это может быть полезным свойством для дальнейшего развития эктопической тканевой инженерии паренхиматозных и эндокринных органов и тканей с использованием техники 3D-макрокапсулирования СН-пучка бедренной артерии.

Благодарности

Авторы выражают признательность Т.Ф. Насибову, ассистенту кафедры морфологии и общей патологии Сибирского государственного медицинского университета, за помощь в статистической обработке полученных результатов.

Список источников / References

1. 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. Bogdanov LA, Kutikhin AG. Optimization of hematoxylin and eosin staining of heart, blood vessels, liver, and spleen. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019; 4(4): 70–77. (in Russian). doi: 10.23946/2500-0764-2019-4-4-70-77
2. Большасов Е.Н., Кудрявцева В.Л., Станкевич К.С., Антонова Л.В., Матвеева В.Г., Твердохлебов С.И. и др. Структура и некоторые свойства нетканых материалов из сополимера винилиденфторида с тетрафторэтиленом, изготовленных методами электроспиннинга и аэродинамического формования: сравнительное исследование. *Полимерные материалы и технологии*. 2016; (4): 30–38. Bolbasov EN, Kudryavtseva VL, Stankevich KS, Antonova LV, Matveeva VG, Tverdokhlebov SI et al. Structure and certain properties of the nanofiber materials produced by electrospinning and solution blow spinning: comparative studies. *Polymer materials and technologies*. 2016; (4): 30–38. (In Russian). doi: 10.32864/polymmattech-2016-2-4-30-38
3. 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. Dvornichenko MV, Marzol EA, Zinoviev EA, Mitryaykin NS, Khlusov IA. 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. (In Russian). doi: 10.20538/1682-0363-2024-2-37-45
4. Игамбердиева Р.Ш., Каримджанова Г.А., Мирзаева Б.М. Состояние эндотелия сонных артерий при артериальной гипертензии. *Молодой ученый*. 2017; 45(179): 77–84. Igamberdieva RSh, Karimdzhanova GA, Mirzaeva BM. Sostoyaniye endoteliya sonnykh arteriy pri arterial'noy gipertonii [State of the carotid artery endothelium in arterial hypertension]. *Molodoy uchenyy*. 2017; (45): 77–84. (In Russian).
5. Марзоль Е.А., Дворниченко М.В., Зиновьев Е.А., Жернаков Д.Е., Хлусов И.А. Применение диффузионных камер для макрокапсуляции клеток: от концепции до клинических испытаний (обзор литературы). *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2024; 39(4): 38–46. Marzol EA, Dvornichenko MV, Zinoviev EA, Zhernakov DE, Khlusov IA. Application of diffusion chambers for cell macroencapsulation: from concept to clinical trials (literature review). *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2024; 39(4): 38–46. (In Russian). doi: 10.29001/2073-8552-2024-39-4-38-46
6. Albu M, Şeicararu DA, Pleşea RM, Mirea OC, Gherghiceanu F, Grigorean VT, et al. Remodeling of the aortic wall layers with ageing. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. 2022; 63(1): 71–82. doi:10.47162/RJME.63.1.07.
7. Asaad Amin M, Saleh S, Helmy M, Abbas M. A Histomorphometric study on the Effect of Consumption of Caffeinated Energy Drinks on the Aorta of the Adult Male Albino Rats. *Egyptian Journal of Histology*. 2022. doi:10.21608/ejh.2022.173318.1805
8. Ebert MLA, Schmidt VF, Öcal O, von Thaden A, Dietrich O, Popper B, et al. A minimally invasive animal model of atherosclerosis and neointimal hyperplasia for translational research. *European Radiology Experimental*. 2025; 9(1): 14. doi: 10.1186/s41747-025-00558-1
9. Field C, Welsh AH. Bootstrapping Clustered Data. *Journal of the Royal Statistical Society Series B: Statistical Methodology*. 2007;69(3):369–90. doi:10.1111/j.1467-9868.2007.00593.x
10. Fonseca DA, Antunes PE, Antunes MJ, Cotrim MD. Histomorphometric analysis of the human internal thoracic artery and relationship with cardiovascular risk factors. Pizzi C, editor. *PLOS ONE*. 2019; 14(1): e0211421. doi:10.1371/journal.pone.0211421
11. Fry DL. Certain histological and chemical responses of the vascular interface to acutely induced mechanical stress in the aorta of the dog. *Circ Res*. 1969;24(1):93–108. doi: 10.1161/01.res.24.1.93.
12. Geierlehner A, Horch RE, Ludolph I, Lang W, Rother U, Meyer A, Arkudas A. Intraoperative blood flow analysis of free flaps with arteriovenous loops for autologous microsurgical reconstruction. *J Clin Med*. 2023;12(23):7477. doi: 10.3390/jcm12237477
13. Geraci M. Linear Quantile Mixed Models: The lqmm Package for Laplace Quantile Regression. *Journal of Statistical Software*. 2014;57(13). doi:10.18637/jss.v057.i13.
14. Geraci M, Bottai M. Linear quantile mixed models. *Statistics and Computing*. 2014; 24(3): 461–479. doi:10.1007/s11222-013-9381-9.
15. Goreninskii S, Danilenko N, Filimonov V, Bolbasov E, Tverdokhlebov S, Evtina A, et al. Enhanced properties of poly(ε-caprolactone)/polyvinylpyrrolidone electrospun scaffolds fabricated using 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol. *Journal of Applied Polymer Science*. 2021; 138(23): 50535. doi: 10.1002/app.50535
16. Hothorn T, Bretz F, Westfall P. Simultaneous inference in general parametric models. *Biometrical Journal*. 2008; 50(3): 346–363. doi:10.1002/bimj.200810425
17. Li Y, Fraser D, Mereness J, Van Hove A, Basu S, Newman M, et al. Tissue Engineered Neurovascularization Strategies for Craniofacial Tissue Regeneration. *ACS Appl Bio Mater*. 2022; 5(1): 20–39. doi:10.1021/acsabm.1c00979
18. Metz R, Nobiling R, Harlacher M, Rosivall L, Taugner R. Cytoplasmic sequestration phenomena in smooth muscle cells of kidney resistance vessels and epithelioid cells of the juxtaglomerular apparatus. *Virchows Arch a Pathol Anat Histopathol*. 1988; 412(6): 583–9. doi:10.1007/BF00844294
19. Prabhu GS, Rao KG M, Concessao PL, Rai KS. Role of High-Fat Diet Alone on Lipids, Arterial Wall and Hippocampal Neural Cell Alterations in Animal Models and Their Implications for Humans. *Biology (Basel)*. 2025; 14(8): 971. doi:10.3390/biology14080971
20. Royston P. Remark AS R94: A Remark on

- Algorithm AS 181: The W-test for Normality. *Journal of the Royal Statistical Society. Series C (Applied Statistics)*. 1995; 44(4): 547-551. doi:10.2307/2986146
21. Weigand A, Beier JP, Arkudas A, Al-Abboodi M, Polykandriotis E, Horch RE, et al. The Arteriovenous (AV) Loop in a Small Animal Model to Study Angiogenesis and Vascularized Tissue Engineering. *J. Vis. Exp.* 2016; (117): e54676. doi:10.3791/54676
 22. Westfall PH, Troendle JF. Multiple testing with minimal assumptions. *Biometrical Journal*. 2008; 50(5): 745-755. doi:10.1002/bimj.200710456
 23. Wu YL, Szafron JM, Blum KM, Zbinden JC, Khosravi R, Best CA, et al. Electrospun Tissue-Engineered Arterial Graft Thickness Affects Long-Term Composition and Mechanics. *Tissue Eng Part A*. 2021; 27(9-10): 593-603. doi:10.1089/ten.TEA.2020.0166
- Информация об авторах**
- ✉ Марзоль Екатерина Александровна – старший преподаватель кафедры анатомии человека с курсом топографической анатомии и оперативной хирургии; аспирант кафедры морфологии и общей патологии; Сибирский государственный медицинский университет; Московский тракт, 2, Томск, 634050, Россия; katu4803@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4119-7562>
- Дворниченко Марина Владимировна – д-р. мед. наук, профессор кафедры анатомии человека с курсом топографической анатомии и оперативной хирургии; Сибирский государственный медицинский университет; dochic@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0001-9783-0817>
- Зиновьев Егор Андреевич – студент, лаборант-исследователь лаборатории клеточных и микрофлюидных технологий; Сибирский государственный медицинский университет; egorzinovye@mail.ru <https://orcid.org/0009-0000-8980-7967>
- Дзюман Анна Николаевна – канд. мед. наук, доцент кафедры морфологии и общей патологии; Сибирский государственный медицинский университет; dzyuman.an@ssmu.ru <https://orcid.org/0000-0002-0795-0987>
- Подъяблонский Андрей Сергеевич – канд. мед. наук, врач-рентгенолог отделения рентгенодиагностики; Томский областной онкологический диспансер; asp92@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0001-8922-5342>
- Бородин Олег Юрьевич – д-р. мед. наук, зав. отделением рентгенодиагностики; Томский областной онкологический диспансер; <https://orcid.org/0000-0002-5031-1355>
- Большасов Евгений Николаевич – канд. техн. наук, и.о. руководителя Центра аддитивных технологий; Национальный исследовательский Томский политехнический университет; <https://orcid.org/0000-0002-9789-2185>
- Жернаков Даниил Евгеньевич – студент; Сибирский государственный медицинский университет; zhernackovdaniil@yandex.ru <https://orcid.org/0009-0006-8638-398X>
- Рыбкин Марк Андреевич – студент; Сибирский государственный медицинский университет; markandfish@mail.ru <https://orcid.org/0009-0004-3815-6059>
- Митряйкин Никита Сергеевич – студент; Сибирский государственный медицинский университет; <https://orcid.org/0009-0002-1436-5601>
- Белушов Михаил Валерьевич – д-р. мед. наук, зав. кафедрой фармацевтического анализа; Сибирский государственный медицинский университет; belousov.mv@ssmu.ru <https://orcid.org/0000-0002-2153-7945>
- Хлусов Игорь Альбертович – д-р. мед. наук, профессор кафедры морфологии и общей патологии; зав. лабораторией клеточных и микрофлюидных технологий Сибирский государственный медицинский университет; khlusov63@mail.ru <https://orcid.org/0000-0003-3465-84>
- Кукартцева Оксана Васильевна – инженер Центра аддитивных технологий; Национальный исследовательский Томский политехнический университет; <https://orcid.org/0009-0007-1559-199X>
- Information about the authors**
- ✉ Ekaterina A. Marzol' – Senior Lecturer at the Department of Human Anatomy with a course in topographic anatomy and operative surgery; Siberian State Medical University; Moskovskii trakt, 2, Tomsk, 634050, Russia; katu4803@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4119-7562>
- Sergej N. Lyashhenko – Doct. Sci. (Med.), Professor at the Department of Human Anatomy with a course in topographic anatomy and operative surgery; Siberian State Medical University; dochic@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0001-9783-0817>
- Egor A. Zinov'ev – student, laboratory research assistant at the Laboratory of Cellular and Microfluidic Technologies; Siberian State Medical University; egorzinovye@mail.ru <https://orcid.org/0009-0000-8980-7967>
- Anna N. Dzyuman – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Morphology and General Pathology; Siberian State Medical University; dzyuman.an@ssmu.ru <https://orcid.org/0000-0002-0795-0987>
- Andrei S. Pod'yablonskii – Cand. Sci. (Med.), radiologist at the Radiology Department; Tomsk Regional Oncology Dispensary; asp92@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0001-8922-5342>
- Oleg Yu. Borodin – Doct. Sci. (Med.), Head of Radiology Department; Tomsk Regional Oncology Dispensary; <https://orcid.org/0000-0002-5031-1355>
- Evgenii N. Bol'basov – Cand. Sci. (Techn.), Acting Head of the Additive Technologies Center; National Research Tomsk Polytechnic University; <https://orcid.org/0000-0002-9789-2185>
- Daniil E. Zhernakov – student; Siberian State Medical University; zhernackovdaniil@yandex.ru <https://orcid.org/0009-0006-8638-398X>
- Mark A. Rybkin – student; Siberian State Medical University; markandfish@mail.ru <https://orcid.org/0009-0004-3815-6059>
- Nikita S. Mitryaikin – student; Siberian State Medical University; <https://orcid.org/0009-0002-1436-5601>
- Sergej N. Lyashhenko – Doct. Sci. (Med.), Head of Department of Pharmaceutical Analysis; Siberian State Medical University; belousov.mv@ssmu.ru <https://orcid.org/0000-0002-2153-7945>
- Sergej N. Lyashhenko – Doct. Sci. (Med.), Professor at the Department of Morphology and General Pathology; Head of Laboratory of Cellular and Microfluidic Technologies; Siberian State Medical University; khlusov63@mail.ru <https://orcid.org/0000-0003-3465-84>
- Oksana V. Kukartseva – Engineer at the Additive Technologies Center; National Research Tomsk Polytechnic University; <https://orcid.org/0009-0007-1559-199X>

Статья поступила в редакцию 22.12.2025; одобрена после рецензирования 9.02.2026; принята к публикации 29.06.2026.
Submitted 22.12.2025; Revised 9.02.2026; Accepted 29.06.2026.