

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-365

ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЧЕЛОВЕЧЕСКИХ АНТИТЕЛ В ОЦЕНКЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СОСУДИСТЫХ ПРОТЕЗОВ, ИМПЛАНТИРОВАННЫХ В ПРИМАТОВ^{*}

POSSIBILITY OF USING HUMAN ANTIBODIES IN THE ASSESSMENT OF REMODELING OF VASCULAR PROSTHESES IMPLANTED IN PRIMATES

Е. А. Торгунакова, Е. А. Сенокосова, Л. В. Антонова

НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово

E.A. Torgunakova, E.A. Senokosova, L.V. Antonova

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo

✉ evgeniyatorgunkova@mail.ru

Аннотация

Иммунофлуоресцентный анализ позволяет расширить оценку ремоделирования тканеинженерных сосудистых протезов (ТСП). Разработанные мультиплексные панели иммунофлуоресцентной визуализации человеческих антител отразили основные признаки ремоделирования ТСП у приматов, по многим параметрам схожие с нативным сосудом, что подтверждает их эффективность в преклинических исследованиях.

Abstract

Immunofluorescent analysis allows for expanded assessment of tissue-engineered vascular prosthesis (TEVP) remodeling. The multiplexed human antibody immunofluorescence imaging panels we developed showed the main features of TEVP remodeling in primates, which are similar to the native vessel in many parameters, confirming their efficacy in preclinical studies.

Актуальность

Для преклинических испытаний ТСП-модель приматов является наиболее сбалансированной с точки зрения достоверной оценки долгосрочной проходимости и ремоделирования, а также высокой чувствительности к интра- и постоперационной антитромбоцитарной терапии [1]. Иммунофлуоресцентное окрашивание требует использования панелей антител к целевым маркерам. Учитывая анатомо-физиологическое сходство и эволюционное родство между обезьянами и человеком [2], мы предположили, что антитела, валидированные на человеческих тканях, обладают достаточной перекрестной реактивностью для оценки ремоделированных тканей приматов. При этом в доступной литературе наблюдается недостаток данных о применении иммунофлуоресцентного анализа в оценке ремоделирования ТСП, имплантированных в артериальное русло приматов. Заполнение этого пробела позволит получить более точные и релевантные данные о процессах интеграции и функциональности имплантатов в условиях, максимально приближенных к клиническим, что, в свою очередь, может ускорить перевод ТСП в клиническую практику.

Цель — оценить возможность применения разработанных панелей человеческих антител на эксплантированных ТСП приматов с помощью иммунофлуоресцентного анализа.

Материалы и методы

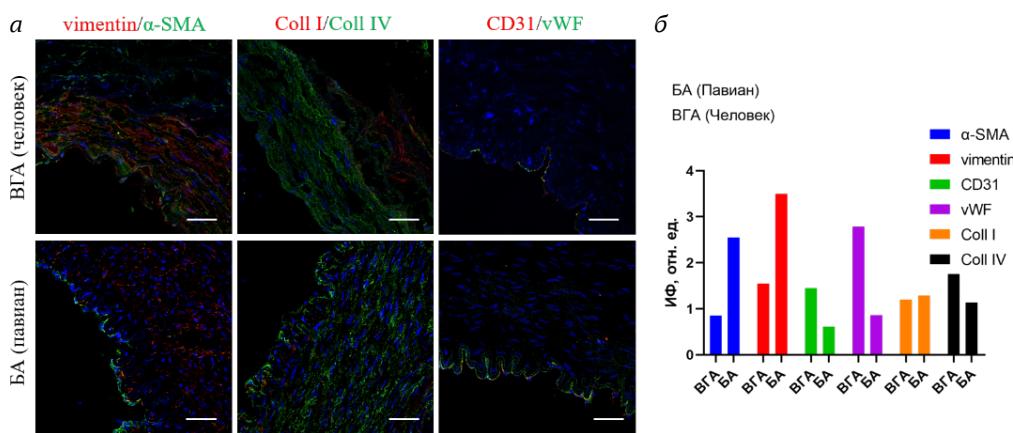
Выполнена стереомикроскопия, гистологическое и иммунофлуоресцентное исследование эксплантированных ТСП у нечеловекообразных приматов рода Papio (павиан). Разработаны панели флуоресцентной визуализации в рамках преклинических испытаний сосудистых протезов. Для подтверждения применимости человеческих антител для тканей приматов мы сравнили интенсивность флуоресценции на конфокальных снимках. Сопоставляли нативную бедренную артерию приматов и внутреннюю грудную артерию человека, окрашенные теми же панелями. Статистическую обработку данных проводили в программе GraphPad Prism 8.

Результаты

Через 6 месяцев после имплантации ТСП продемонстрировали успешное ремоделирование в трехслойную структуру, морфологически схожую с нативной сосудистой стенкой. Сформировалась неоинтима, покрытая

* Исследование выполнено рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0001 «Молекулярные, клеточные и биомеханические механизмы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний в разработке новых методов лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы на основе персонифицированной фармакотерапии, внедрения малоинвазивных медицинских изделий, биоматериалов и тканеинженерных имплантатов».

изнутри на всем протяжении эндотелиальными клетками. Средний слой был представлен сохранной стенкой протеза. Сформировалась неоадвентиция со свойственными ей форменными элементами. Во всех проходящих протезах отсутствовали признаки воспаления, кальцификации или значительной деградации каркаса. Оценка снимков, полученных с помощью конфокальной микроскопии, продемонстрировала полную эндотелиализацию в 5 из 6 протезов, зрелость внеклеточного матрикса без признаков фиброза. Интенсивность флуоресценции бедренной артерии примата показала ее сопоставимость с артерией человека, что подтверждает пригодность разработанных иммунофлуоресцентных панелей (Vimentin/α-SMA, Coll IV/Coll I, CD31/vWF) для доклинической оценки (см. рисунок).



Результаты оценки интенсивности флуоресценции бедренной артерии (БА) павиана и внутренней грудной артерии (ВГА) человека: *а* — иммунофлуоресцентное окрашивание тканей БА павиана и ВГА человека, выполненное с использованием конфокальной микроскопии при увеличении 200×. Окрашивание антителами против маркеров vimentin/α-SMA, Coll I/Coll IV и CD31/vWF; *б* — сравнительный анализ интенсивности флуоресценции для различных таргетных молекул артерий павиана и человека

Выходы

Доказана высокая специфичность человеческих антител к тканям примата, направленных против ключевых клеточных маркеров, характеризующих ремоделирование, что подтверждает эффективность данных антител для мониторинга формирования новообразованной сосудистой ткани на основе ТСП.

Литература

1. Антонова Л. В., Сенокосова Е. А., Миронов А. В. и др. Особенности преклинических испытаний тканеинженерных сосудистых протезов с биодеградируемой составляющей: результативность различных животных моделей — от крыс до приматов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2025. Т. 27 (2). С. 127–138.
2. Лапин Б. А., Данилова И. Г. Перспективные направления экспериментального использования обезьян // Вестник Российской академии наук. 2020. Т. 90 (1). С. 40–46.