

УДК 616.131-008.331.1-005.755-0221.6
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-4-31-37>

Экспериментальная модель хронической тромбоэмболической легочной гипертензии с применением микроинкапсулированных частиц фибрина

Карпов А.А.^{1,2}, Шиленко Л.А.¹, Ваулина Д.Д.¹, Сидорова Е.Е.¹, Ахметова А.А.¹, Буненков Н.С.¹, Воротилов А.В.¹, Ивкин Д.Ю.², Карпенко В.В.¹, Галагудза М.М.¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр (НИИЦ) им. В.А. Алмазова
Россия, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

² Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет (СПХФУ)
Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14а

РЕЗЮМЕ

Цель. Разработать экспериментальную модель хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) у крыс с помощью эмболизации сосудистого русла легких микроинкапсулированным фибрином (МФ).

Материалы и методы. Микроинкапсулированный фибрин изготавливался путем заключения в альгинат натрия частиц фибрина размером меньше 71 мкм. В качестве альтернативных эмболизирующих частиц использовался неинкапсулированный фибрин с размером частиц 71–200 мкм. Экспериментальное моделирование проведено на самцах крыс линии Вистар. Животные были разделены на четыре группы. Контроль (КОН) ($n = 7$) – внутривенно вводился физиологический раствор. НФ8 ($n = 14$) – в качестве эмболизирующих частиц вводился неинкапсулированный фибрин 8 раз с интервалами в 4 дня. МФ5 ($n = 14$) – МФ в объеме 0,5 мл ($9\ 047 \pm 430$ частиц) вводился внутривенно 5 раз с интервалами в 5 дней. МФ8 ($n = 14$) – МФ вводился 8 раз с интервалами в 4 дня. Через 6 нед после последнего введения эмболизирующих частиц выполнялись катетеризация сердца с манометрией и гистологическое исследование легких.

Результаты. По данным катетеризации сердца, систолическое давление в правом желудочке (СДПЖ) в группе МФ8 было значимо выше по сравнению с крысами из группы КОН и НФ8 ($p < 0,05$). Индекс гипертрофии и процент коллагеновых волокон в структуре сосудистой стенки ветвей легочной артерии были значимо выше в группах МФ5 и МФ8, чем в группах КОН и НФ8 ($p < 0,01$). Значимых различий между группами МФ5 и МФ8 выявлено не было.

Заключение. Разработана репрезентативная модель ХТЭЛГ на крысах, характеризующаяся стабильным повышением СДПЖ и выраженными структурными изменениями ветвей легочной артерии.

Ключевые слова: хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, тромбоэмболия легочной артерии, экспериментальная модель, крысы, микроинкапсулированный фибрин, альгинат натрия

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

Источник финансирования. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-75-10122, <https://rscf.ru/project/23-75-10122/>

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено биоэтической комиссией СПХФУ (протокол Rats-02.2019-5 от 12.02.2019).

Для цитирования: Карпов А.А., Шиленко Л.А., Ваулина Д.Д., Сидорова Е.Е., Ахметова А.А., Буненков Н.С., Воротилов А.В., Ивкин Д.Ю., Карпенко В.В., Галагудза М.М. Экспериментальная модель хронической тромбоэмболической легочной гипертензии с применением микроинкапсулированных частиц фибрина. *Бюллетень сибирской медицины*. 2024;23(4):31–37. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-4-31-37>.

✉ Карпов Андрей Александрович, karpov_aa@almazovcentre.ru

A model of chronic thromboembolic pulmonary hypertension with the use of microencapsulated fibrin particles

Karpov A.A.^{1,2}, Shilenko L.A.¹, Vaulina D.D.¹, Sidorova E.E.¹, Akhmetova A.A.¹,
Bunenkov N.S.¹, Vorotilov A.V.¹, Ivkin D.Yu.², Karpenko V.V.¹, Galagudza M.M.¹

¹ *Almazov National Medical Research Center*

2, Akkuratova Str., Saint Petersburg, 197341, Russian Federation

² *Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University*

14a, Professora Popova Str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To develop a model of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) in rats by embolization of the pulmonary vascular bed with microencapsulated fibrin (MF).

Materials and methods. Microencapsulated fibrin (MF) was prepared by encapsulating fibrin particles smaller than 71 μm in sodium alginate. Non-encapsulated fibrin with a particle size of 71–200 μm was used as an alternative embolic particle. Modeling was performed on male Wistar rats. The animals were divided into 4 groups. Intact (INT) animals ($n = 7$) were administered normal saline intravenously. In the NF8 group ($n = 14$), non-encapsulated fibrin was injected as embolic particles 8 times every 4 days. In the MF5 group ($n = 14$), 0.5 ml MF ($9,047 \pm 430$ particles) was administered intravenously 5 times every 5 days. In the MF8 group ($n = 14$), MF was administered 8 times every 4 days. Six weeks after the last injection of embolic particles, cardiac catheterization with manometry and histologic examination of the lungs were performed.

Results. According to cardiac catheterization, right ventricular systolic pressure (RVSP) in the MF8 group was significantly higher compared to rats from the INT and NF8 groups ($p < 0.05$). The hypertrophy index and the percentage of collagen fibers in the structure of the vascular wall of the pulmonary artery branches were significantly higher in the MF5 and MF8 groups than in the INT and NF8 groups ($p < 0.01$). There were no significant differences between the MF5 and MF8 groups.

Conclusion. A representative CTEPH model in rats was developed, characterized by a stable increase in RVSP and pronounced structural changes in the branches of the pulmonary artery.

Keywords: chronic thromboembolic pulmonary hypertension, pulmonary embolism, experimental model, rats, microencapsulated fibrin, sodium alginate

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

Source of financing. The research was funded by the Russian Science Foundation grant No. 23-75-10122, <https://rscf.ru/project/23-75-10122/>

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the Bioethics Committee at Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University (Protocol Rats-02.2019-5 of 12.02.2019).

For citation: Karpov A.A., Shilenko L.A., Vaulina D.D., Sidorova E.E., Akhmetova A.A., Bunenkov N.S., Vorotilov A.V., Ivkin D.Yu., Karpenko V.V., Galagudza M.M. A model of chronic thromboembolic pulmonary hypertension with the use of microencapsulated fibrin particles. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2024;23(4):31–37. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-4-31-37>.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) является осложнением тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [1]. Эта форма легочной гипертензии характеризуется нарушением лизиса тромбоэмболов, микрососудистым поражением и, как следствие, стабильным повышением дав-

ления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления [2].

Указанные выше изменения приводят к гипертрофии правого желудочка (ПЖ), что в конечном итоге влечет за собой дилатацию и недостаточность ПЖ. Десятилетняя выживаемость пациентов с ХТЭЛГ, не получающих специфической терапии, при среднем давлении в легочной артерии более 50 мм рт. ст. со-

ставляет 5%, в то время как у пациентов, перенесших ТЭЛА без значимого повышения давления в легочной артерии, выживаемость превышает 50% [3]. Несмотря на активное развитие хирургических и медикаментозных подходов к лечению ХТЭЛГ, эффект от проводимой терапии остается недостаточным [1]. При этом доклиническое исследование новых терапевтических подходов затруднено из-за отсутствия экспериментальной модели, которая способна в достаточной степени отражать патофизиологические и структурные изменения сосудистого русла легких при ХТЭЛГ.

В настоящее время существует два основных подхода к моделированию ХТЭЛГ: использование естественных тромбоемболов и искусственных эмболизирующих частиц [4]. Применение естественных тромбоемболов обычно сочетается с использованием ингибиторов фибринолиза, таких как транексамовая кислота [5–8]. Однако этот подход к моделированию отличается трудоемкостью из-за необходимости изготовления *in vitro* аутологичных тромбоемболов для каждого животного [9]. Кроме того, в связи с выраженной фибринолитической активностью плазмы крови у крыс повышение давления в легочной артерии даже на фоне применения транексамовой кислоты отличается нестабильностью [7]. Однако применение искусственных частиц, в первую очередь полистироловых микросфер, в ранее опубликованных работах характеризовалось стабильным повышением давления в легочной артерии [10–13], но при этом не приводило к полному воспроизведению патогенеза ХТЭЛГ, так как полистироловые микросферы и аналогичные частицы не способны к деградации и не содержат в себе биологически активные молекулы тромба, такие как продукты деградации фибрина (ПДФ) и собственно фибрин.

В ранее проведенном нами исследовании осуществлялось моделирование ХТЭЛГ с помощью частично биodeградируемых микросфер на основе альгината натрия, не содержащих дополнительные включения [14]. В результате продемонстрировано стойкое повышение давления в легочной артерии, снижение толерантности к физической нагрузке, появление гистологических изменений сосудистого русла, характерных для ХТЭЛГ. Однако эта модель не учитывала важную роль ПДФ, которые обладают значительной биологической активностью, в том числе антикоагуляционной и провоспалительной [15]. С учетом этих данных целесообразна разработка модели, сочетающей преимущества естественных тромбоемболов, таких как биологические эффекты самого фибрина и высвобождение ПДФ, и искусственных частиц, обладающих необходимым размером и заданной скоростью биodeградации.

Целью настоящей работы стала разработка экспериментальной модели хронической тромбоэмболической легочной гипертензии у крыс с помощью эмболизации сосудистого русла легких микроинкапсулированным фибрином (МФ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В эксперименте были использованы 62 самца крыс линии Вистар массой 230 ± 27 г. Все животные содержались в стандартизированных условиях, имели свободный доступ к полнорационному гранулированному корму и воде в соответствии с требованиями ГОСТ 33216-2014.

Изготовление эмболизирующих частиц. На первом этапе порошок фибрина из плазмы крови человека (Sigma-Aldrich, США) механически измельчался, просеивался через сито с размером ячейки 71 мкм и смешивался с раствором ультрачистого альгината натрия (Sigma-Aldrich, США) в соотношении 1 : 7. Гомогенизация полученной суспензии проводилась с помощью лабораторного ультразвукового диспергатора погружного типа со штативом (ООО «СпецмашСоник», Россия). Для получения МФ фибрина суспензия подавалась на вход установки Encapsulator B-390 (BUCHE, Швейцария), в качестве стабилизирующего вещества использовался 2%-й раствор хлорида бария. Неинкапсулированный фибрин изготавливался с помощью механического измельчения порошка фибрина и последующего выделения с помощью сит фракции частиц размером 71–200 мкм. Все процедуры проводились в стерильных условиях.

Для моделирования ХТЭЛГ все животные были разделены на четыре группы методом случайных чисел. Контроль (КОН) ($n = 8$) – в хвостовую вену вводилось 1,5 мл физиологического раствора 8 раз с интервалами в 4 дня. МФ8 ($n = 14$) – в качестве эмболизирующих частиц вводился неинкапсулированный фибрин в объеме, эквивалентном группам МФ5 и МФ8, суспензированный в 1,5 мл физиологического раствора, 8 раз с интервалами в 4 дня. МФ5 ($n = 14$) – микроинкапсулированный фибрин в объеме 0,5 мл ($9\ 047 \pm 430$ частиц) вводился в хвостовую вену 5 раз с интервалами в 5 дней. Перед инъекцией раствор хлорида бария полностью удалялся, а МФ суспензировался в 1,5 мл физиологического раствора. МФ8 ($n = 14$) – микроинкапсулированный фибрин в том же объеме вводился в хвостовую вену 8 раз с интервалами в 4 дня. Через 6 нед после последнего введения эмболизирующих частиц проводилось измерение систолического давления в правом желудочке (СДПЖ) и гистологическое исследование легких с определением процента коллагеновых

волокон в структуре сосудистой стенки ветвей легочной артерии и индекса гипертрофии.

Исследование биодеградации *in vivo* эмболизирующих частиц. В отдельной экспериментальной серии крысам моделировалась ХТЭЛГ по протоколам НФ8 ($n = 6$) и МФ8 ($n = 6$) для определения скорости биодеградации эмболизирующих частиц в разные временные промежутки. Для оценки динамики биодеградации эмболизирующих частиц в 1-й день, а также через 2, 4, 6 нед после заключительного введения животные были эвтаназированы с помощью передозировки изофлурана. Выполнялось гистологическое исследование нижней доли правого легкого. В каждой временной точке с помощью светового микроскопа Eclipse Ni-U (Nikon, Япония) и программного обеспечения Nis Elements Br4 (Nikon, Япония) проводился подсчет эмболизирующих частиц в просвете ветвей легочной артерии на всем поперечном срезе дистальной трети легкого.

Инвазивное измерение гемодинамики. Для наркотизации крыс использовался изофлуран, ингалируемый с помощью установки SomnoSuite Low-Flow Anesthesia System (Kent Scientific, Torrington, CT, США). Животные располагались на термостабируемом столике TCAT-2LV Animal Temperature Controller (Physitemp Instruments Inc., США). Искусственная вентиляция легких проводилась с помощью аппарата SAR-830/AP (CWE Inc., США). Для измерения СДПЖ производилась пункция верхушки сердца. Регистрация давления осуществлялась с помощью монитора Mindray ePM 10 (Mindray, Китай).

Гистологическое исследование. Эвтаназия животных проводилась с помощью передозировки изофлурановым наркозом. Для гистологического исследования использовалась нижняя доля правого легкого, которая разделялась на четыре равных поперечных уровня. Для идентификации коллагеновых волокон

применялось окрашивание микропрепаратов по методу Пикро Маллори («БиоВитрум», Россия). Количественный анализ проводился в двух дистальных срезах легкого с помощью микроскопа Eclipse Ni-U (Nikon, Япония) при увеличении от 10 до 40, а также программного обеспечения Nis Elements Br4 (Nikon, Япония) и ImageJ (Wayne Rasband, США). Для всех найденных сосудов, относящихся к ветвям легочной артерии, был определен процент коллагеновых волокон в структуре сосудистой стенки [16], а также индекс гипертрофии, рассчитанный как отношение площади сосудистой стенки к площади всего сосуда в процентах [17].

Анализ данных выполнялся с помощью программного обеспечения R 4.2.2. Для оценки статистически значимой разницы между группами использовался критерий Ньюмена – Кейлса. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me [Q_1; Q_3]$. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики эмболизирующих частиц. Размер МФ составил 205 ± 38 мкм (рис. 1, а), частицы неинкапсулированного фибрина после суспензирования в физиологическом растворе и обработки ультразвуковым диспергатором имели диаметр 155 ± 60 мкм.

По результатам исследования биодеградации эмболизирующих частиц выявлено последовательное снижение количества выявляемых частиц микроинкапсулированного фибрина. К моменту завершения моделирования ХТЭЛГ количество этих частиц составило 6% от исходного. При оценке биодеградации неинкапсулированного фибрина через 2 нед выявлялось всего 2% частиц, на последующих точках эмболизирующие частицы не выявлялись (рис. 1, б).

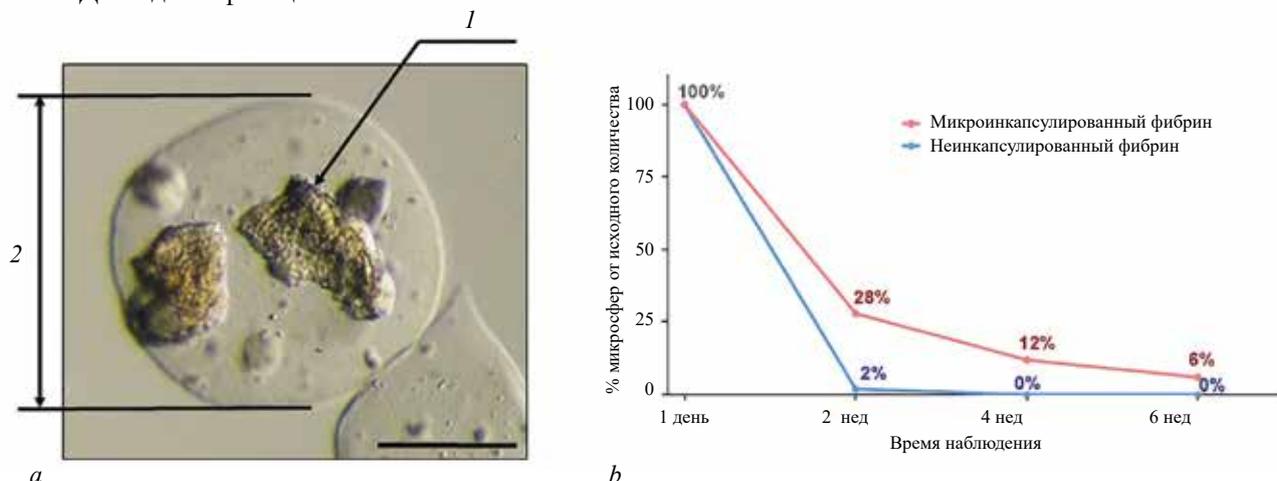


Рис. 1. Эмболизирующие частицы: а – репрезентативная микрофотография МФ (bar = 100 мкм), 1 – частицы фибрина, 2 – микрокапсула, заключающая в себя фибрин; б – биодеградация эмболизирующих частиц в сосудистом русле

Во время введения эмболизирующих частиц смертность животных в основной серии экспериментов составила: НФ8 – 4, МФ5 – 2, МФ8 – 4. Гибель животных была обусловлена развитием острой правожелудочковой сердечной недостаточности или парадоксальной эмболии с острым нарушением мозгового кровообращения.

По данным катетеризации сердца, СДПЖ в группе МФ8 было значимо выше по сравнению с крысами из

групп КОН и НФ8 ($p < 0,05$). Между крысами из групп КОН, НФ8 и МФ5 не было выявлено значимых отличий в уровне СДПЖ (рис. 2). По результатам гистологического исследования индекс гипертрофии и процент коллагеновых волокон в структуре сосудистой стенки в группах МФ5 и МФ8 были значимо выше, чем в группах КОН и применения неинкапсулированного фибрина ($p < 0,01$). Значимых различий между группами МФ5 и МФ8 выявлено не было (рис. 3).

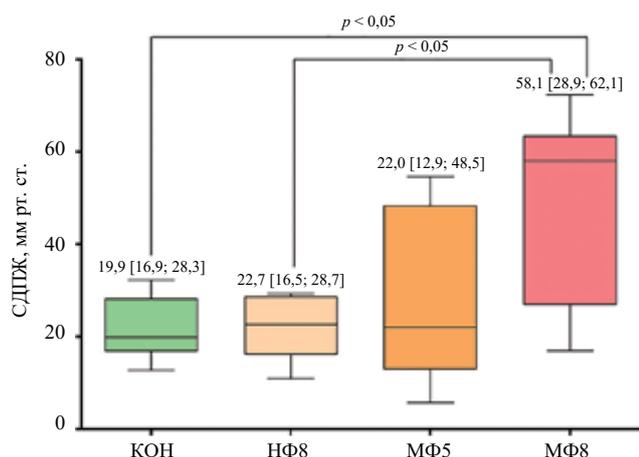


Рис. 2. Систолическое давление в правом желудочке через 6 нед после последнего введения эмболизирующих частиц по данным катетеризации сердца

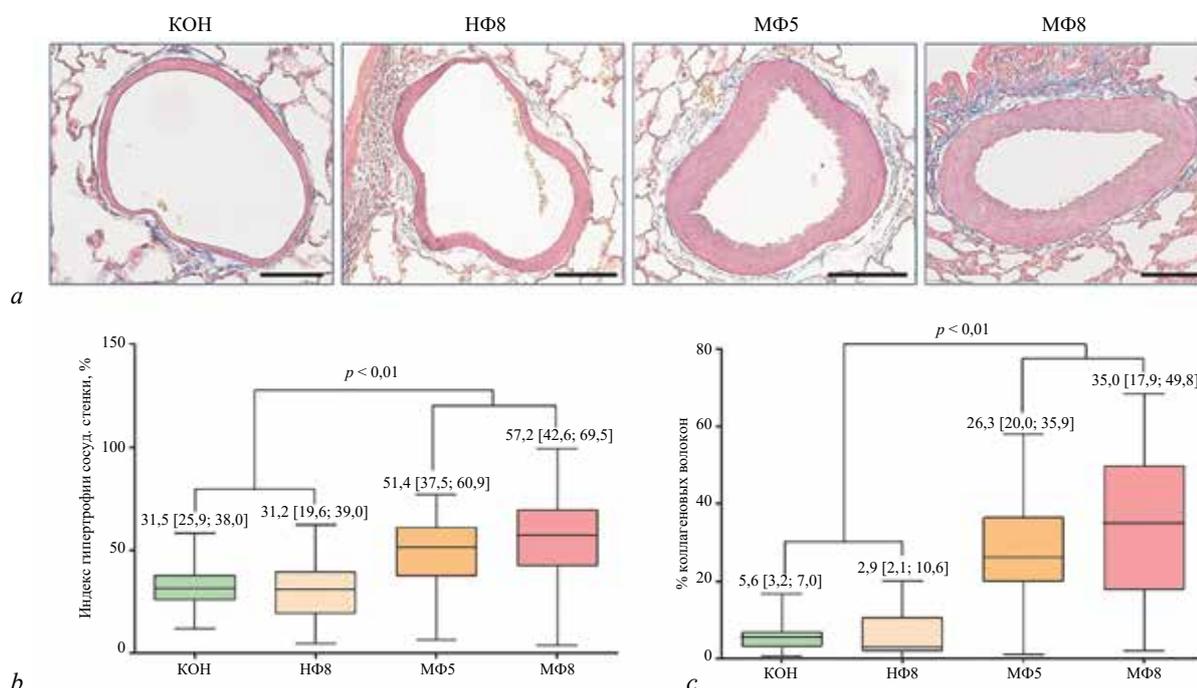


Рис. 3. Результаты гистологического исследования ветвей легочной артерии: *a* – репрезентативные микрофотографии (bar = 100 мкм); *b* – индекс гипертрофии сосудистой стенки; *c* – коллагеновые волокна в структуре сосудистой стенки, %

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенной работы была создана новая экспериментальная модель ХТЭЛГ, характеризующаяся стабильным повышением давления

в ПЖ и значительным ремоделированием сосудов малого круга кровообращения. Указанный результат достигался с помощью многократного внутривенного введения МФ, который, как было показано в работах [18, 19], способен стимулировать

миграцию лейкоцитов напрямую, являясь хемотрактантом, и через усиление секреции цитокинов лейкоцитами и эндотелиальными клетками. Применение этого типа эмболизирующих частиц позволило сочетать преимущества как естественных тромбоэмболов – частичная биодеградация и высвобождение биологически активных веществ (фибрин и ПДФ), так и искусственных – управляемая скорость биодеградации частиц и удобное дозирование. Кроме того, в отличие от аутологических тромбов, применение фибрина позволило значительно снизить трудозатраты для производства тромбоэмболов.

При моделировании ХТЭЛГ в настоящей работе именно группа МФ8 характеризовалась стойким повышением СДПЖ. В группе МФ5 дозы вводимых эмболизирующих частиц было недостаточно для воспроизведения стабильной легочной гипертензии. По данным гистологического исследования, значимое повышение индекса гипертрофии сосудистой стенки и процента фиброза в ее структуре отмечалось в обеих группах применения МФ и значимо не различалось между ними. Применение неинкапсулированного фибрина не приводило к значимым изменениям как в уровне СДПЖ, так и в показателях ремоделирования ветвей легочной артерии.

Схожие результаты были достигнуты в нашей прошлой работе, где в качестве эмболизирующих частиц были использованы микроинкапсулированные аутологичные тромбы [9], однако указанная модель характеризовалась значительной трудоемкостью, что затрудняло ее практическое применение. Кроме того, в отличие от ранее опубликованных работ с искусственными частицами на основе полистирола [10–13], разработанные эмболизирующие частицы были способны к частичной и управляемой биодеградации и выделению биологически активных веществ. Эти свойства способствовали большей патофизиологической точности представленной модели.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанная модель может быть использована как для изучения патогенеза ХТЭЛГ, так и для тестирования новых терапевтических подходов для лечения этого заболевания. В перспективе планируется проведение сравнительного исследования пустых альгинатных микросфер с микроинкапсулированным фибрином для наиболее наглядной демонстрации роли биологически активных веществ, высвобождаемых в процессе биодеградации тромбоэмбола при формировании ХТЭЛГ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G.J., Harjola V.P. et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur. Heart J.* 2020;41(4):543–603. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405.
2. Simonneau G., Dorfmüller P., Guignabert C., Mercier O., Humbert M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the magic of pathophysiology. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2022;11(2):106–119. DOI: 10.21037/acs-2021-pte-10.
3. Riedel M., Stanek V., Widimsky J., Prerovsky I. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest.* 1982;81(2):151–158. DOI: 10.1378/chest.81.2.151.
4. Karpov A.A., Vaulina D.D., Smirnov S.S., Moiseeva O.M., Galagudza M.M. Rodent models of pulmonary embolism and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heliyon.* 2022;8(3):e09014. DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e09014.
5. Deng C., Wu D., Yang M., Chen Y., Wang C., Zhong Z. et al. Expression of tissue factor and forkhead box transcription factor O-1 in a rat model for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2016;42(4):520–528. DOI: 10.1007/s11239-016-1413-9.
6. Deng C., Zhong Z., Wu D., Chen Y., Lian N., Ding H. et al. Role of FoxO1 and apoptosis in pulmonary vascular remodeling in a rat model of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Sci. Rep.* 2017;7(1):2270. DOI: 10.1038/s41598-017-02007-5.
7. Runyon M.S., Gellar M.A., Sanapareddy N., Kline J.A., Watts J.A. Development and comparison of a minimally-invasive model of autologous clot pulmonary embolism in Sprague-Dawley and Copenhagen rats. *Thromb. J.* 2010;8:3. DOI: 10.1186/1477-9560-8-3.
8. Wu D., Chen Y., Wang W., Li H., Yang M., Ding H. et al. The role of inflammation in a rat model of chronic thromboembolic pulmonary hypertension induced by carrageenan. *Ann. Transl. Med.* 2020;8(7):492. DOI: 10.21037/atm.2020.02.86.
9. Karpov A.A., Mihailova A.M., Cherepanov D.E., Chefu S.G., Shilenko L.A., Vaulina D.D. et al. The use of microencapsulated autologous thrombi for modelling chronic thromboembolic pulmonary hypertension in rats. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2023;175(5):616–619. DOI: 10.1007/s10517-023-05912-0.
10. Zagorski J., Neto-Neves E., Alves N.J., Fisher A.J., Kline J.A. Modulation of soluble guanylate cyclase ameliorates pulmonary hypertension in a rat model of chronic thromboembolic pulmonary hypertension by stimulating angiogenesis. *Physiol. Rep.* 2022;10(1):e15156. DOI: 10.14814/phy2.15156.
11. Toba M., Nagaoka T., Morio Y., Sato K., Uchida K., Homma N. et al. Involvement of Rho kinase in the pathogenesis of acute pulmonary embolism-induced polystyrene microspheres in rats. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2010;298(3):L297–303. DOI: 10.1152/ajplung.90237.2008.
12. Watts J.A., Marchick M.R., Gellar M.A., Kline J.A. Up-regulation of arginase II contributes to pulmonary vascular endothelial cell dysfunction during experimental pulmonary em-

- bolism. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2011;24(4):407–413. DOI: 10.1016/j.pupt.2011.01.009.
13. Arias-Loza P.A., Jung P., Abeßer M., Umbenhauer S., Williams T., Frantz S. et al. Development and characterization of an inducible rat model of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Hypertension*. 2016;67(5):1000–1005. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07247.
 14. Karpov A.A., Anikin N.A., Mihailova A.M., Smirnov S.S., Vaulina D.D., Shilenko L.A. et al. Model of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in rats caused by repeated intravenous administration of partially biodegradable sodium alginate microspheres. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(3):1149. DOI: 10.3390/ijms22031149.
 15. Jennewein C., Tran N., Paulus P., Ellinghaus P., Eble J.A., Zacharowski K. Novel aspects of fibrin(ogen) fragments during inflammation. *Mol. Med.* 2011;17(5-6):568–573. DOI: 10.2119/molmed.2010.00146.
 16. Ippolito C., Colucci R., Segnani C., Errede M., Girolamo F., Virgintino D. et al. Fibrotic and vascular remodelling of colonic wall in patients with active ulcerative colitis. *J. Crohns Colitis*. 2016;10(10):1194–1204. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw076.
 17. Kitagawa M.G., Reynolds J.O., Wehrens X.H.T., Bryan R.M. Jr., Pandit L.M. Hemodynamic and pathologic characterization of the TASK-1^{-/-} mouse does not demonstrate pulmonary hypertension. *Front. Med. (Lausanne)*. 2017;4:177. DOI: 10.3389/fmed.2017.00177.
 18. Barnhart M.I., Riddle J.M., Bluhm G.B., Quintana C. Fibrin promotion and lysis in arthritic joints. *Ann. Rheum. Dis.* 1967;26(3):206–218. DOI: 10.1136/ard.26.3.206.
 19. Colvin R.B., Johnson R.A., Mihm M.C. Jr., Dvorak H.F. Role of the clotting system in cell-mediated hypersensitivity. I. Fibrin deposition in delayed skin reactions in man. *J. Exp. Med.* 1973 138(3):686–698. DOI: 10.1084/jem.138.3.686.

Вклад авторов

Карпов А.А. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, написание рукописи. Шиленко Л.А. – разработка концепции и дизайна исследования, изготовление эмболизирующих частиц, инвазивное измерение гемодинамики, написание рукописи. Ваулина Д.Д. – изготовление эмболизирующих частиц, анализ и интерпретация данных, написание рукописи. Сидорова Е.Е., Ахметова А.А., Карпенко В.В. – внутривенное введение эмболизирующих частиц, гистологическое исследование, анализ и интерпретация данных. Буненков Н.С. – анализ и интерпретация данных, написание рукописи. Воротилов А.В. – изготовление эмболизирующих частиц, инвазивное измерение гемодинамики. Ивкин Д.Ю. – проверка критически важного интеллектуального содержания, написание рукописи. Галагудза М.М. – руководитель проекта; разработка концепции и дизайна исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Информация об авторах

Карпов Андрей Александрович – канд. мед. наук, зав. НИЛ патологии малого круга кровообращения, НМИЦ им. В.А. Алмазова; ст. науч. сотрудник, Центр экспериментальной фармакологии, СПХФУ, г. Санкт-Петербург, karpov_aa@almazovcentre.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0114-5896>

Шиленко Леонид Алексеевич – ординатор 1-го года обучения, кафедра факультетской терапии с клиникой, лаборант-исследователь, НИЛ патологии малого круга кровообращения, НМИЦ им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, Shilenko.leo@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1002-9419>

Ваулина Дария Дмитриевна – мл. науч. сотрудник, НИЛ патологии малого круга кровообращения, НМИЦ им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, uplavice@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1088-2396>

Сидорова Елизавета Евгеньевна – студентка, НМИЦ им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, sidorova.elev@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0001-6878-3764>

Ахметова Анна Аскарровна – студентка, НМИЦ им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, ahmetova.anna.askarovna@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0006-0317-7241>

Буненков Николай Сергеевич – канд. мед. наук, лаборант-исследователь, НИЛ патологии малого круга кровообращения, НМИЦ им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, bunenkov_ns@almazovcentre.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4331-028X>

Воротилов Александр Владимирович – лаборант-исследователь, НИЛ патологии малого круга кровообращения, НМИЦ им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, allegoriarus@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2772-6579>

Ивкин Дмитрий Юрьевич – канд. биол. наук, директор Центра экспериментальной фармакологии, СПХФУ, г. Санкт-Петербург, dmitry.ivkin@pharminnotech.com, <https://orcid.org/0000-0001-9273-6864>

Карпенко Владислава Валерьевна – лаборант-исследователь, НИЛ патологии малого круга кровообращения, НМИЦ им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, vladislavavk26@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0003-2207-1918>

Галагудза Михаил Михайлович – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, директор Института экспериментальной медицины, НМИЦ им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, galagudza@almazovcentre.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5129-9944>

✉ Карпов Андрей Александрович, karpov_aa@almazovcentre.ru

Поступила в редакцию 11.05.2024;
одобрена после рецензирования 01.08.2024;
принята к публикации 12.09.2024