

УДК 616-77:577.11:59.085

DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4-77-89

ВЫБОР ПОЛИМЕРА ДЛЯ ПОКРЫТИЯ СТЕНТ-ГРАФТА С ПОЗИЦИИ БИОСОВМЕСТИМОСТИ И ОСОБЕННОСТИ БИОДЕГРАДАЦИИ

А.Р. Шабаев, А.Ю. Каноныкина, Л.А. Богданов, Д.К. Шишкова, Ю.А. Кудрявцева

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

• Стенты с покрытием, или стент-графты, широко применяются в эндоваскулярной хирургии при закрытии перфораций, диссекций и аневризм артерий, а также при стентировании артерий с рыхлыми атеросклеротичными бляшками с целью снижения риска эмболий и инсультов. Материал покрытия стентов играет важную роль в профилактике ранних тромбозов и рестенозов стент-графтов. Биodeградируемые полимеры демонстрируют преимущества перед небiorазлагаемыми, так как не остаются в тканях пациента на длительный срок и не поддерживают хроническое воспаление. Изучение динамики и особенности биодеградации полимерного покрытия может дать информацию о его пригодности и безопасности в составе стент-графта.

Цель	Скрининг потенциально подходящих для покрытия стент-графта полимеров с оценкой биосовместимости и динамики биодеградации в эксперименте <i>in vivo</i> .
Материалы и методы	Покрытие на стент наносили методом электроспиннинга из раствора полимеров: поликапролактон (PCL), полидиоксанон (PDO), полилактид-со-капролактон (PLA/PCL) с соотношением лактида и капролактона – 70:30, полилактид-со-гликолид (PLGA) с соотношением лактида и гликолида – 50:50. В качестве растворителя использовали хлороформ (CHCl ₃) и 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропанол (HFP). В качестве контроля – полимерную мембрану Gore-Tex из политетрафторэтилена (ePTFE). С целью оценки биосовместимости и динамики биодеградации <i>in vivo</i> исследуемые полимерные образцы были имплантированы подкожно крысам-самцам линии Wistar на сроки 7 и 14 сут, 1, 2, 3 и 6 мес. После эксплантации все образцы были изучены гистологически.
Результаты	В первые 14 сут после имплантации на все полимерные образцы развилась умеренная воспалительная реакция. Материал PTFE отделился от окружающих тканей тонкой упорядоченной фиброзной капсулой, что подтверждает его удовлетворительные биосовместимые свойства. Пористая структура мембран PCL активно заполнялась фибробластами, образцы были плотно интегрированы в окружающие ткани. PLA/PCL деградировал с образованием крупных фрагментов. Композитный полимер PLA/PCL/PDO деградировал с образованием мелких фрагментов, которые были прочно интегрированы с фиброзной капсулой. Мембраны PLGA продемонстрировали высокие темпы деградации: через 3 мес. после имплантации были обнаружены фрагменты мембран, через 6 мес. образцы полностью деградировали.
Заключение	Результаты оценки биосовместимости и биодеградации <i>in vivo</i> свидетельствуют о том, что наиболее перспективными для создания стент-графта являются PCL, PLGA и композитный полимер PLA/PCL/PDO. С целью окончательного выбора полимера необходима дальнейшая оценка биосовместимости и деградации полимерного покрытия при имплантации стент-графтов в артериальное русло крупных лабораторных животных.
Ключевые слова	Стент-графт • Биodeградируемые полимеры • Биосовместимость • Биодеградация

Поступила в редакцию: 08.08.2024; поступила после доработки: 05.09.2024; принята к печати: 28.10.2024

Для корреспонденции: Юлия Александровна Кудрявцева, kudryavtseva_yulia@list.ru; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Corresponding author: Yulia A. Kudryavtseva, kudryavtseva_yulia@list.ru; address: 6, Academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

SELECTION OF POLYMER FOR STENT-GRAFT COATING IN TERMS OF BIOCOMPATIBILITY AND BIODEGRADATION CHARACTERISTICS

A.R. Shabaev, A.Yu. Kanonykina, L.A. Bogdanov, D.K. Shishkova, Yu.A. Kudryavtseva

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

• Coated stents or stent-grafts are widely used in endovascular surgery to close arterial perforations, dissections and aneurysms, as well as in stenting of arteries with loose atherosclerotic plaques in order to reduce the risk of emboli and strokes. The material of stent coating is of great importance in the prevention of early thrombosis and restenosis of stent grafts. Biodegradable polymers have an advantage over non-biodegradable polymers because they do not remain in the patient's tissues for a long period of time and do not cause chronic inflammation. The study of the dynamics and biodegradation characteristics of polymer coating can provide information about its suitability and safety in the stent graft.

Aim

To screen potentially suitable polymers for stent-graft coating with the following assessment of biocompatibility and biodegradation dynamics in an *in vivo* experiment.

Methods

The coating was applied on the stent by electrospinning from a solution of polymers: Polycaprolactone (PCL); polydioxanone (PDO); polylactide-caprolactone (P(LA/CL)) with lactide: caprolactone ratio – 70:30; polylactide-coglycolide (PLGA) with lactide: glycolide ratio – 50:50. Chloroform (CHCl₃) and 1,1,1,3,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (HFP) were used as a solvent. Gore-Tex polymer membrane made of polytetrafluoroethylene (ePTFE) was used as control. In order to evaluate biocompatibility and biodegradation dynamics *in vivo*, the studied polymeric samples were implanted subcutaneously in male Wistar rats for periods of 7 and 14 days, 1, 2, 3 and 6 months. After explantation all samples were studied histologically.

Results

14 days after implantation a moderate inflammatory reaction developed on all polymer specimens. The PTFE material was separated from the surrounding tissues by a thin ordered fibrous capsule, confirming its satisfactory biocompatible properties. The porous structure of PCL membranes was filled by fibroblasts and the specimens were tightly integrated into the surrounding tissues. P(LA/CL) degrades with the formation of large fragments. The composite polymer P(LA/CL)/PDO degraded to form small fragments that are tightly integrated with the fibrous capsule. PLGA membranes showed high rates of degradation – membrane fragments were detected 3 months after implantation, after 6 months the samples were completely degraded.

Conclusion

The results of biocompatibility and biodegradation assessment *in vivo* indicate that the most promising polymers for stent-graft creation are PCL, PLGA and composite polymer P(LA/CL)/PDO. In order to finalize the choice of polymer, it is necessary to conduct further studies to assess the biocompatibility and degradation of polymer coating during implantation of stent-grafts into the arterial bed of large laboratory animals.

Keywords

Stent-graft • Biodegradable polymers • Biocompatibility • Biodegradation

Received: 08.08.2024; received in revised form: 05.09.2024; accepted: 28.10.2024

Список сокращений

PCL	– поликапролактон	PLGA	– поли(D, L-лактид/гликолид)сополимер
PGA	– полигликолевая кислота	PLLA	– поли-L-молочная кислота
PDO	– полидиоксанон	PTFE	– политетрафторэтилен
PLA/PCL	– полилактид-со-капролактон		

Введение

С развитием рентгенэндоваскулярных технологий в настоящее время наблюдается неуклонный рост количества операций с использованием стент-

тов и стент-графтов с целью реваскуляризации миокарда [1] брахиоцефальных [2], интра- и экстракраниальных артерий [3], артерий нижних конечностей [4] и висцеральных артерий [5].

Чрескожное коронарное вмешательство при атеросклеротическом поражении коронарных артерий предполагает использование баллонной ангиопластики и/или имплантацию стента, которые в редких случаях приводят к перфорации артерий (до 0,7%) [6]. Частота данного типа осложнений достигает 2,9% при вмешательствах на хронических окклюзиях коронарных артерий, сильной извитости артерий либо наличии кальцификатов в ее стенке [7]. Перфорации коронарных артерий сопряжены с высоким риском смертности (до 10,7%) и являются частой причиной тампонады сердца. В случае такого осложнения необходимо быстро и безопасно закрыть перфорацию, например с применением стента с покрытием [8].

Стентирование каротидных артерий широко применяют в лечении и профилактике инсультов [9], особенно актуальна данная процедура у пациентов высокого риска, поскольку позволяет уменьшить количество послеоперационных осложнений и ускорить сроки реабилитации при цереброваскулярных заболеваниях. Тем не менее до 9,3% процедур каротидного стентирования имеют осложнения, в том числе перфорации сонной артерии [10]. Помимо этого, с целью снижения риска дистальных эмболий фрагментами тромбов и атероматозных масс некоторые исследователи считают, что лучшие результаты могут быть получены при применении стентов с закрытой ячейкой (более плотным плетением) [11].

Сосудистые хирурги все чаще делают выбор в пользу эндоваскулярного лечения поражений артерий аорто-подвздошного сегмента с целью снижения травматичности операции [4]. Процедура стентирования применяется в случаях диссекции артерии либо для закрытия области аневризмы [4, 12]. С этой целью также эффективно применение покрытых стентов, или стент-графтов.

Нередко стенты с покрытием используют для остановки послеоперационного кровотечения из культи печеночной артерии или гастродуоденальной артерии после хирургического вмешательства на поджелудочной железе. Данное осложнение редкое, но потенциально опасное для жизни: смертность может достигать 10–40% [5].

В настоящее время в клинической практике применяют различные конструкции стент-графтов [13]. В качестве покрытия используют ePTFE (Jostent, Symbiot, Nuvasc, BeGraft) [14, 15], перикард лошади (Aneugraft) [16] и покрытие из полиуретана, наносимое методом электроспиннинга (PK Parugus), последнее обладает высокой гибкостью и биосовместимостью [17]. Однако все перечисленные покрытия выполнены из небiodeградируемых материалов и остаются в артерии на протяжении всей жизни пациента, что может приводить к хронической воспалительной реакции на инород-

ное тело и, как следствие, к тромбозу или стенозу стент-графта [15]. Биологические ткани, в частности консервированный ксеноперикард, подвержены риску кальцификации [18], что в итоге может спровоцировать тромбоз или эмболию. С. Wu и коллеги [19] предложили использовать для покрытия стентов сополимер полилактид-со-капролактон (PLA/PCL) в сочетании с гепарином, что позволило бы снизить риск острого тромбоза конструкции, однако данных о применении указанных изделий в клинической практике нет.

Биодеградируемые полимеры могут решить вышеперечисленные проблемы. Спектр биодеградируемых полимеров разнообразен – от полученных в результате химического синтеза до имеющих натуральное происхождение [20]. Отличаются биодеградируемые полимеры и сроками биодеградации. Для закрытия перфорации артерии требуются полимеры, обладающие высокой биосовместимостью с короткими сроками биодеградации и, что немаловажно, деградирующие равномерно, без риска попадания фрагментов полимера в кровоток. Оценить биосовместимость и динамику биодеградации полимерного покрытия при разработке стент-графтов можно в экспериментах на лабораторных животных путем подкожной имплантации и последующего гистологического изучения эксплантированных образцов.

Наиболее часто используемыми при изготовлении изделий медицинского назначения, хорошо исследованными и безопасными являются следующие одобренные FDA биодеградируемые полимеры: поли-L-молочная кислота (PLLA), полигликолевая кислота (PGA), поли(D, L-лактид/гликолид) сополимер (PLGA), поликапролактон (PCL) и полидиоксанон (PDO). На их основе изготавливают биорезорбируемые сосудистые стенты, тканеинженерные сосудистые заменители, шовный материал и клапаны сердца [21]. Необходимые характеристики полимерного покрытия сосудистого стента – биосовместимость, быстрая и безопасная деградация. Все вышеперечисленное стало основой выбора полимеров для настоящего исследования.

Цель данного исследования – скрининг потенциально подходящих для покрытия стент-графта полимеров с оценкой биосовместимости и динамики биодеградации в эксперименте *in vivo*.

Материалы и методы

Для покрытия стента применяли различные полимеры и сополимеры: PCL с молекулярной массой (Mn) 80 000 (440744, Sigma-Aldrich, США), PDO (901020, Sigma-Aldrich, США), PLA/PCL с соотношением лактида и капролактона – 70:30 (Corbion, Германия), PLGA с молекулярной массой (Mw) 30 000–60 000 и соотношением лактида и гликолида – 50:50 (26780-50-7, Sigma-Aldrich, США). В

качестве растворителя использовали хлороформ (CHCl₃), чистота ≥ 99,8% (АО «Вектон», Россия) и гексафторпропанол (1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропанол, HFP), чистота ≥ 99,8% (27880-0010, Sigma-Aldrich, США). В качестве контрольного материала применяли полимерную мембрану Gore-Tex (Cardiovascular Patch GORE-TEX®, W. L. Gore & Associates, Inc., США), изготовленную из расширенного политетрафторэтилена (ePTFE), поскольку в отношении использования данного материала в качестве покрытия стентов накоплен наибольший опыт [14, 15].

Изготовление полимерных мембран

Формирование экспериментальных мембран осуществляли методом электроспиннинга на установке Nanon-01A (MECC Inc., Япония) при подаваемом напряжении 25 кВ и скорости подачи раствора 0,5 мл/ч. В качестве принимающего коллектора использовали поверхность металлического вращающегося со скоростью 100 об/мин штифта диаметром 8 мм. Расстояние от места выхода полимерной нити до коллектора составило 15 см. Все эксперименты проводили при комнатной температуре и относительной влажности воздуха около 30%. Концентрации растворов, растворитель и время изготовления каждой мембраны были подобраны экспериментально, исходя из требуемой толщины (80–100 мкм) и качества формирования волокон. Параметры процесса для каждого образца полимерного материала определены экспериментально (табл. 1).

Оценка биосовместимости и динамики биодеградации *in vivo*

С целью оценки биосовместимости и динамики биодеградации *in vivo* исследуемые полимерные образцы были имплантированы подкожно крысам-самцам линии Wistar (масса животных 90–100 г). Все хирургические манипуляции лабораторным животным проводили под ингаляционным наркозом изофлурана в условиях чистой операционной согласно межгосударственному стандарту ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами», а также с соблюдением ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лаборатор-

ными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур».

Образцы биоматериала размером 0,6 × 0,6 см предварительно подвергали стерилизации этилен оксидом, а непосредственно перед имплантацией помещали в стерильный 0,9% раствор NaCl. Шерстяной покров на спине животных тщательно выбривали, область имплантации обрабатывали кожным антисептиком. Затем каждому животному в асептических условиях из отдельных разрезов длиной 0,5 мм справа и слева вдоль позвоночника формировали по 5 подкожных карманов (по 3 слева и 2 справа от позвоночника). В каждый их них в строгой последовательности имплантировали подготовленные образцы. После чего разрез зашивали не рассасывающимся полиэфирным шовным материалом лавсан 4.0 (ООО «Линтекс», Россия). Всего было прооперировано по 6 животных на каждый срок наблюдения (всего имплантировано 180 образцов – по 30 образцов каждой группы).

Эксплантирование образцов производили через 7 и 14 сут для оценки реакции окружающих тканей на имплантацию образцов (биосовместимость) и через 1, 2, 3 и 6 мес. для изучения динамики деградации полимерных образцов. Имплантаты вырезали вместе с образовавшейся капсулой и около 5 мм окружающих неизменных мягких тканей.

Для сохранения прижизненной структуры полученные образцы фиксировали в 10% забуференном формалине (B06-001/L, ООО «ЭргоПродакшн», Россия) не менее 24 ч. Далее образцы промывали водопроводной водой в течение 4 ч и дегидратировали в этаноле (Кемеровская фармацевтическая фабрика) возрастающей концентрации (70, 80, 95%) и в 100% дегидратирующем растворе «Изопреп» (HP-IS-AL05, ООО «ЭргоПродакшн», Россия) по 1 ч в каждой концентрации, пропитывали в трех сменах парафина «Гистомикс Экстра» (по 1 ч в каждой смене при 60 °С, 10342, ООО «ЭргоПродакшн», Россия) и далее заключали в тугоплавкий парафин «Мистер Вакс Экстра» (01-007, ООО «ЭргоПродакшн», Россия). Готовые парафиновые блоки резали с помощью ротационного микротомы (HM 325, Thermo Fisher Scientific, США) толщиной 5 мкм (по 6 срезов на стекло) и высушивали на нагревательном столике («МИКРОСТАТ-30/80», ООО «КБ ТЕХНОМ», Россия) при температуре 50 °С. Структурные изменения полимерных материалов и окружающих тканей оценивали посредством окрашивания гематоксилином Джилла (НК-G0-BD05, ООО «ЭргоПродакшн», Россия) и спиртовым эозином (НК-ES-BL01, ООО «ЭргоПродакшн», Россия) согласно протоколу: депарафинизация в ксилоле (1330-20-7, АО «ЭКОС-1», Россия) – 3 смены по 5 мин; отмывка от ксилола 95% этанолом – 3 смены по 5 мин; отмывка в дистиллированной воде путем пятикратного погружения; окрашивание гематок-

Таблица 1. Параметры, используемые при изготовлении полимерных мембран методом электроспиннинга
Table 1. Parameters used in the fabrication of polymer membranes by electrospinning

Полимер / Polymer	PCL	PLA/ PCL	PLA/ PCL/PDO	PLGA
Растворитель / Solvent	CHCl ₃	HFP	HFP	HFP
Концентрация / Concentration, %	15	15	10/5	30

силином Джилла – 10 мин; отмывка в дистиллированной воде путем пятикратного погружения; подсинение в проточной водопроводной воде – 5 мин; отмывка в дистиллированной воде путем пятикратного погружения; окрашивание эозином – 2 мин; отмывка в дистиллированной воде путем пятикратного погружения; дегидратация в 95% этаноле – 3 смены по 5 мин; просветление в ксилоле – 3 смены по 5 мин; заключение в монтирующую среду «Витрогель» (HM-VI-A250, ООО «ЭргоПродакшн», Россия) под покровное стекло.

Готовые стекла цифровизовали на слайд-сканере Leica Aperio AT2 (Leica Microsystems, Германия) с использованием стандартных настроек. Полученные слайды анализировали с помощью программного обеспечения SlideViewer.

Результаты

Оценка биосовместимости полимерных мембран *in vitro*

Имплантации любого материала в ткани живого организма сопровождается воспалительной реакцией, и выраженность данной реакции зависит от свойств материала: химического состава, физических параметров, размера и структуры поверхности и т. п. [22]. Помимо этого, воспалительную реакцию вызывает и само хирургическое вмешательство – травмирование окружающих тканей. Воспалительная реакция подразделяется на острую, длится от нескольких часов до несколько дней, и хроническую, продолжительностью несколько месяцев. Поскольку любой имплантируемый материал является для живого организма инородным телом, то организм в первые часы и дни отделяет этот материал от окружающих тканей путем формирования фиброзной капсулы. По толщине фиброзной капсулы, а также количеству мигрирующих в зону имплантации клеток иммунного ряда – лимфоцитов, нейтрофилов, макрофагов, гигантских клеток инородного тела – можно судить о биосовместимых свойствах имплантируемого материала. Именно при развитии воспалительного процесса закладывается будущий характер взаимодействия имплантата с организмом.

Макроскопическая оценка образцов в процессе эксплантации из тканей лабораторных животных показала различия между группами полимеров: образцы PTFE и PCL вызвали минимальную воспалительную реакцию – «ложе» после удаления образца было чистое, без признаков васкуляризации и кровоизлияний. После удаления образцов групп PLGA и PLA/PCL отмечали значительную васкуляризацию «ложа», умеренную воспалительную реакцию. У образцов PLA/PCL/PDO отсутствовала интеграция с окружающими тканями, образцы отделялись от фиброзной капсулы при извлечении.

Микроскопическое изучение эксплантирован-

ных через 7 сут полимерных образцов показало, что пластины PTFE окружены тонкой соединительно-тканной капсулой (рис. 1), местами компактной (толщина 20–30 мкм), местами рыхлой (до 60 мкм). При увеличении заметно, что края полимера свободны от капсулы, не срастались с ней. В толще капсулы наблюдали фибробласты, макрофаги, единичные нейтрофилы, что свидетельствует об умеренной воспалительной реакции. Частично фибробласты мигрировали в поры пластины PTFE, поскольку исходно данный материал имеет пористую поверхность.

Образцы PLA/PCL/PDO сохранили исходную геометрию, фиброзная капсула вокруг рыхлая, частично интегрирована с пористым образцом, встречались единичные вновь образованные капилляры. Также отмечена миграция иммунных клеток, преимущественно макрофагов, в поры полимерной матрицы.

Толщина фиброзной капсулы в динамике и особенности деградации образцов по группам и срокам имплантации отражены в табл. 2.

Образцы PLA/PCL отличались среди опытной группы минимальной толщиной, были окружены относительно рыхлой фиброзной капсулой, ме-

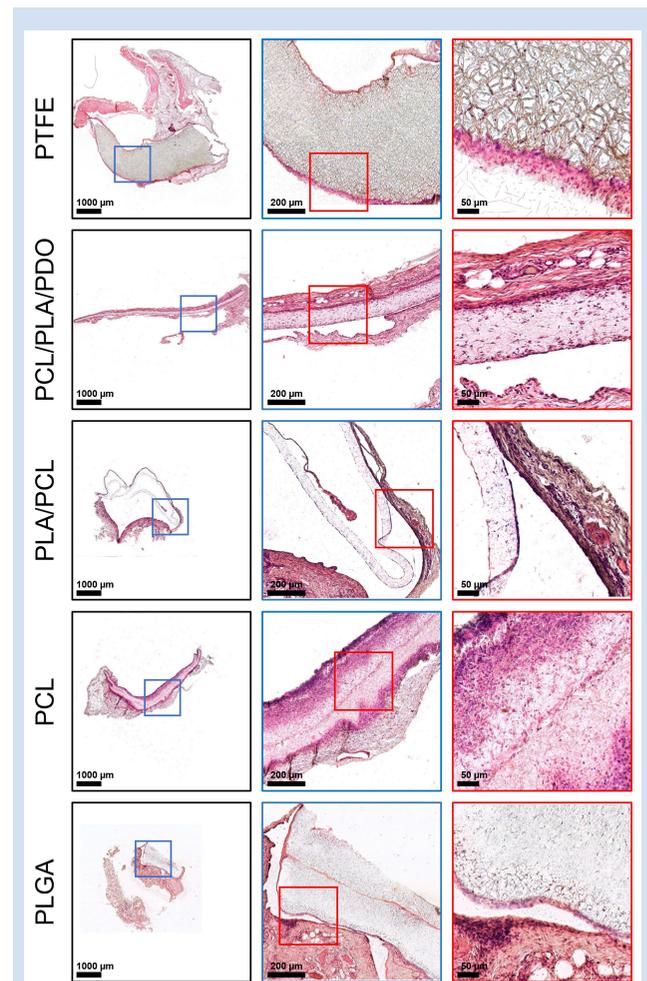


Рисунок 1. Гистологические препараты полимерных образцов через 7 сут после имплантации

Figure 1. Histological preparations of polymer samples 7 days after implantation

стами компактной, без признаков интеграции. Фиброзная капсула содержала иммунокомпетентные клетки, однако необходимо отметить, что их количество было значительно меньше, чем в предыдущей группе образцов.

Пластины на основе PCL, в отличие от всех изучаемых образцов, плотно интегрированы с рыхлой фиброзной капсулой, граница между полимером и фиброзной капсулой не выражена (см. рис. 1). С поверхности отмечена интенсивная миграция фи-

Таблица 2. Особенности деградации полимерных образцов в зависимости от срока имплантации
Table 2. Features of degradation of polymer samples depending on the implantation period

Полимер / Polymer	Месяцы / Months	Толщина фиброзной капсулы, мкм / Thickness of fibrous capsule, μm	Интеграция с окружающими тканями / Integration with surrounding tissues	Васкуляризация капсулы и окружающих тканей / Vascularization of the capsule and surrounding tissues	Лейкоцитарная инфильтрация капсулы / Leukocyte infiltration of the capsule	Клеточное наполнение мембраны / Cell membrane filling	Наличие ГКИТ / Presence of MGCs	Признаки деградации / Signs of degradation
PTFE	1	13,2 (11,1; 21,3)	Нет / No	Нет / No	+	+	-	Нет / No
	2	15,4 (13,8; 18,5)	Нет / No	Нет / No	++	+	-	Нет / No
	3	31,7 (24,2; 36,6)	Нет / No	+	++	++	+	+
	6	38,3 (30,9; 41,2)	Нет / No	+++	+++	++	++	+ (с поверхности на глубину до 100 мкм) / (from the surface to a depth of 100 μm)
PCL/PLA /PDO	1	32,6 (26,7; 38,7)	+++	+	++	+	+	+
	2	21,6 (19,2; 27,8)	++	+	+	+	+	+
	3	18,1 (16,3; 20,0)	++	+	++	++	+	+
	6	Не определяется, гомогенная структура / Not determined, homogeneous structure	++	+	+++	+++	+++	Образец распался на мелкие фрагменты / The sample disintegrated into small fragments
PLA/PCL	1	34,5 (28,8; 35,1)	++	+	++	+	-	+
	2	27,8 (21,4; 37,4)	+++	++	++	++	+	+
	3	25,9 (18,4; 29,2)	+++	++	++	++	+	++
	6	23,1 (20,0; 26,4)	+++	+++	+++	++	++	Образец распался на крупные фрагменты / The sample disintegrated into small fragments
PCL	1	49,9 (46,1; 59,6)	+++	++	+++	+++	++	++
	2	35,1 (29,5; 39,7)	+++	++	+++	+++	++	++
	3	37,6 (35,6; 51,6)	+++	+++	+++	+++	+++	+++
	6	Не определяется, гомогенная структура / Not determined, homogeneous structure	+++	+++	+++	+++	+++	Гомогенная структура с мелкими фрагментами / Homogeneous structure with small fragments
PLGA	1	20,9 (18,8; 22,8)	++	Нет / No	+	+	+	++
	2	47,7 (46,4; 50,3)	++	Нет / No	+	+++	+	+++
	3	49,1 (45,4; 51,1)	+++	+	+	+++	-	+++
	6	Полная деградация / Completely degraded						

Примечание: ГКИТ – гигантские клетки инородного тела.
Note: MGCs – Multinucleated Giant Cells.

бробластов в поры матрицы (образца), наблюдали скопления макрофагов и единичные лимфоциты.

Образцы PLGA окружены относительно тонкой фиброзной капсулой, при этом сам образец рыхлый, увеличен в объеме, отмечены признаки резорбции образца с поверхности (см. рис. 1). Фиброзная капсула состояла из макрофагов и фибробластов, плотно окружала образец, за ним был расположен более рыхлый слой окружающих тканей, в которых местами отмечены скопления макрофагов и лимфоцитов (рис. 2).

Сравнивая гистологическую картину всех групп образцов, можно отметить на данном сроке наблюдения картину воспалительной реакции окружающих тканей на имплантацию всех образцов. Минимальную фиброзную капсулу определяли в группе образцов PLA/PCL. Для образцов PCL можно отметить максимальную интеграцию с фиброзной капсулой.

Гистологическая картина срезов с образцами PTFE через 14 сут существенно не отличалась от таковой на сроке имплантации 7 сут (рис. 3). Фиброзная капсула стала несколько плотнее, клеточный состав не изменился, отмечены васкуляризация капсулы и единичные гигантские клетки инородного тела.

В толще образцов PLA/PCL/PDO наблюдали мигрировавшие в поры фибробласты и макрофаги, что свидетельствовало о начале процесса биодеструкции полимера. Образцы окружала васкуляризированная фиброзная капсула, представленная рыхлой волокнистой соединительной тканью. По краю образца отмечен плотный слой макрофагов и фибробластов. Вокруг образцов PLA/PCL наблюдали плотную упорядоченную капсулу, из клеточного состава преобладали фибробласты, признаков деградации не выявлено, с поверхности образец окружен тонким слоем макрофагов. Для образцов PCL отмечена более плотная интеграция с фиброзной капсулой, пористый образец фактически прорастал соединительной тканью. Капсула плот-

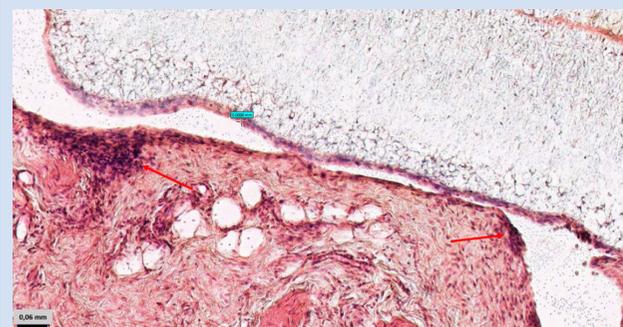


Рисунок 2. Фиброзная капсула, окружающая образец PLGA. Толщина капсулы – 10 мкм. Скопления макрофагов и лимфоцитов указаны стрелками

Figure 2. Fibrous capsule surrounding the PLGA sample. Capsule thickness is 10 μm . Arrows indicate clusters of macrophages and lymphocytes

но инкорпорирована лимфоцитами и макрофагами (см. рис. 3). Фиброзную капсулу пронизывали вновь образованные капилляры, в толще определены единичные гигантские клетки инородного тела. Гистологическая картина срезов эксплантированных образцов PLGA была идентична сроку 7 сут: полимер рыхлый, окружен от окружающих тканей относительно плотным макрофагально-фибробластическим барьером, обнаружены единичные гигантские клетки инородного тела.

Учитывая гистологическую картину всех образцов на сроках имплантации 7 и 14 сут, можно сделать предварительный вывод о том, что имплантация всех групп полимеров сопровождается умеренной воспалительной реакцией. Поры образцов PLA/PCL/PDO, PCL и PLGA были заполнены иммунными клетками различной интенсивности. Дальнейшую реакцию на имплантацию полимерных образцов изучали параллельно с оценкой биодegradации.

Оценка динамики биодegradации полимерных мембран *in vivo*

По истечении одного месяца после имплантации образцы группы PTFE сохраняли свою це-

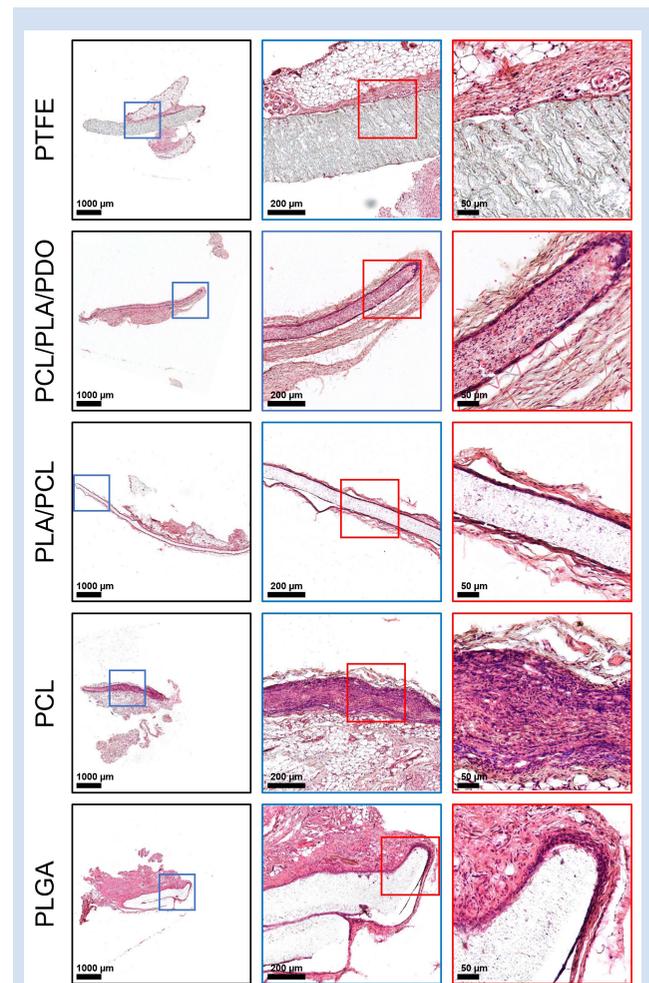


Рисунок 3. Гистологические препараты полимерных образцов через 14 сут после имплантации

Figure 3. Histological preparations of polymer samples 14 days after implantation

лостность, признаки биорезорбции и интеграции с окружающими тканями отсутствовали (рис. 4). В частности, с поверхности матриц PTFE в толщу образца по системе пор мигрировали единичные макрофаги. Капсула вокруг образцов тонкая, плотная, в среднем 13,2 мкм толщиной.

Гистологическая картина образцов PLA/PCL/PDO и PLA/PCL оставалась схожей, как и на сроке имплантации 14 сут. По краю образцов наблюдали компактный слой макрофагов и фибробластов, далее в толще фиброзной капсулы визуализировались фиброциты. Сами образцы были умеренно заполнены клетками.

Образцы PCL были плотно инфильтрованы клетками, внутри матрицы визуализировалась соединительная ткань, при этом в толще образца был различим полимерный каркас. Фактически полимерный каркас и окружающие ткани образовали единый конгломерат, края образца и фиброзной капсулы были трудно различимы (см. рис. 4).

Образцы PLGA практически полностью деградировали – в зоне имплантации отмечены остатки полимерной матрицы, при этом капсула, окружавшая образец, оставалась толстой, относительно рыхлой, клеточное наполнение слабое, что свиде-

тельствовало о вялотекущей невыраженной воспалительной реакции.

Через 2 мес. после имплантации в группе образцов PTFE отмечали проникновение клеток в более глубокие слои полимера, без существенных признаков биорезорбции, что ожидаемо, т. к. PTFE относится к категории небиodeградируемых полимеров (рис. 5). Ожидаема и экспериментально подтверждалась биосовместимость данной группы образцов, что характеризуется отсутствием признаков хронической воспалительной реакции и образования тонкой плотной фиброзной капсулы вокруг образца, отделяющей его от окружающих тканей. Образец не спаян с фиброзной капсулой, которая не увеличилась в размере, но в ее толще возросло количество клеток – макрофагов и фибробластов, что свидетельствовало о дальнейшем процессе формирования фиброзной капсулы. К 3 мес. спустя имплантации фиброзная капсула вокруг образцов PTFE увеличилась вдвое (до 31,7 мкм в среднем) и еще на 20% к 6 мес. наблюдения.

Образцы групп полимеров PLA/PCL и PLA/PCL/PDO через 2 и 3 мес. после имплантации сохраняли целостность, однако уже присутствовали признаки биорезорбции, в основном в поверхностном слое

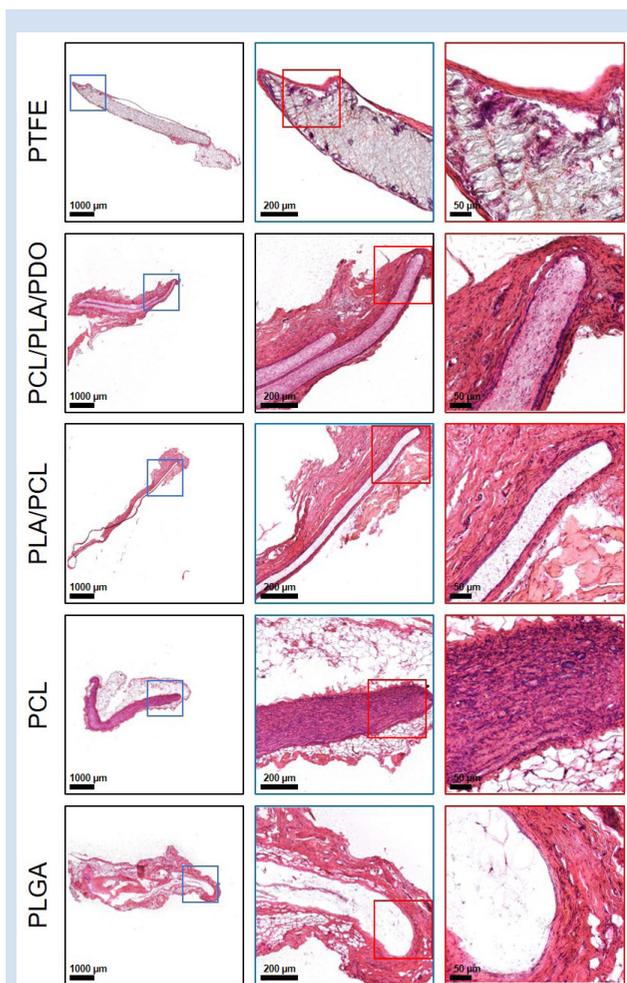


Рисунок 4. Гистологические препараты полимерных образцов через месяц после имплантации

Figure 4. Histological preparations of polymer samples 1 month after implantation

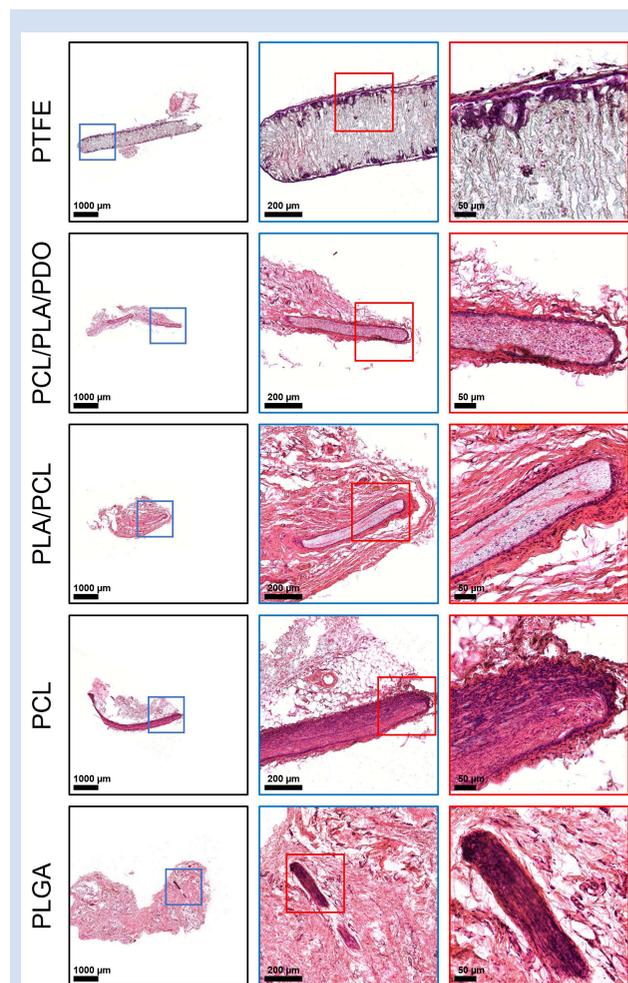


Рисунок 5. Гистологические препараты полимерных образцов через 2 мес. после имплантации

Figure 5. Histological preparations of polymer samples after 2 months of implantation

(рис. 5, 6). Внутри пористой матрицы наблюдали замещение полимерного матрикса соединительной тканью. В образцах PCL/PLA/PDO этот процесс протекал более интенсивно. Иную картину наблюдали по истечении 6 мес. после имплантации (рис. 7). В обеих группах образцов, PLA/PCL и PLA/PCL/PDO, отмечали процесс биодеструкции, при этом в группе PLA/PCL мы наблюдали фрагментацию полимерной матрицы, причем на крупные фрагменты, которые, согласно гистологической картине, характеризовались определенной хрупкостью, что увеличило интенсивность воспалительной реакции в данной группе образцов. Напротив, образцы PLA/PCL/PDO разделились на более мелкие фрагменты, которые были прочно интегрированы с окружающими тканями и представляли собой единый конгломерат (см. рис. 7).

Группа образцов PCL продолжала прорастать и замещаться соединительной тканью, но на всех сроках наблюдения можно было различить полимерный пористый каркас. Это объяснимо, поскольку PCL относится к группе полимеров с долгим сроком деградации (2–3 года). Тем не менее процесс резорбции полимера продолжался, о чем свидетельствовали гигантские клетки инородного

тела через 3 (см. рис. 6) и 6 (см. рис. 7) мес. после имплантации. Необходимо отметить, что образцы PCL, в отличие от других групп полимеров, были достаточно густо пронизаны вновь образованными капиллярами.

Образцы PLGA, вернее его фрагментированные частицы, наблюдали на сроке до 3 мес. в двух образцах из шести (см. рис. 6). Через 6 мес. полимер полностью деградировал – место имплантации у животного можно было определить лишь по рубцу на коже (место разреза). Какие-либо признаки рубца (со стороны мышечных тканей) и воспаления полностью отсутствовали, что указывало на полную биодеграцию данной группы образцов без негативных последствий для лабораторного животного.

Обсуждение

Покрытые стенты, или стент-графты, для закрытия перфораций артерий малого диаметра активно применяются в сердечно-сосудистой хирургии. Наибольший опыт накоплен при использовании стентов с небиодegradуемым покрытием – PTFE и полиуретаном (Papirus), однако, несмотря на успешность подобных вмешательств, хирургами отмечаются случаи поздних рестенозов и тромбозов конструкций [23]. Это связано с тем, что небиодegradуемые полимеры, несмотря на биосовместимость, являются для организма инородным телом и вызывают хроническую воспалительную

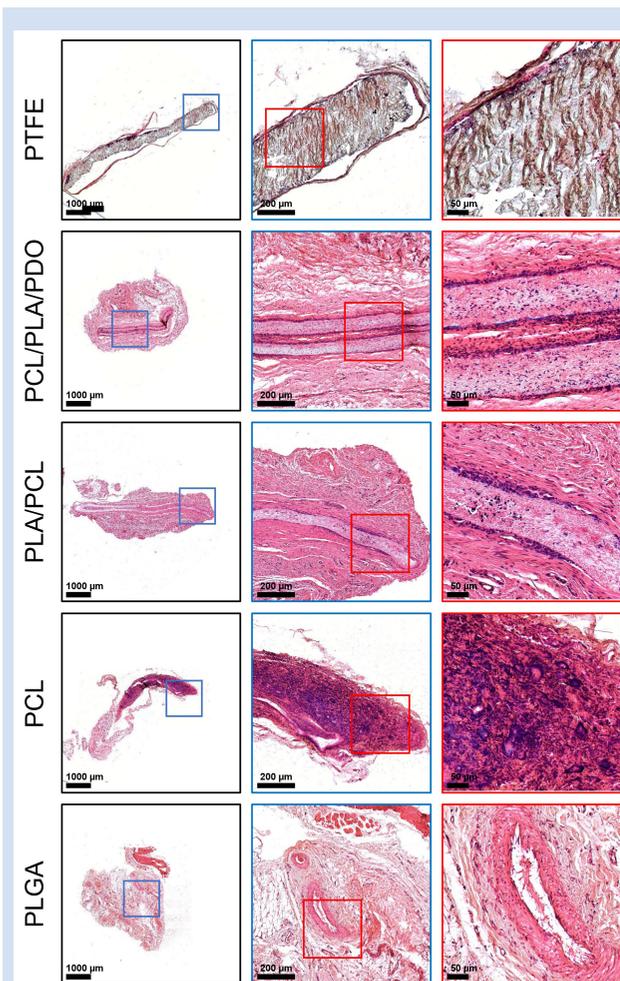


Рисунок 6. Гистологические препараты полимерных образцов через 3 мес. после имплантации

Figure 6. Histological preparations of polymer samples after 3 months of implantation

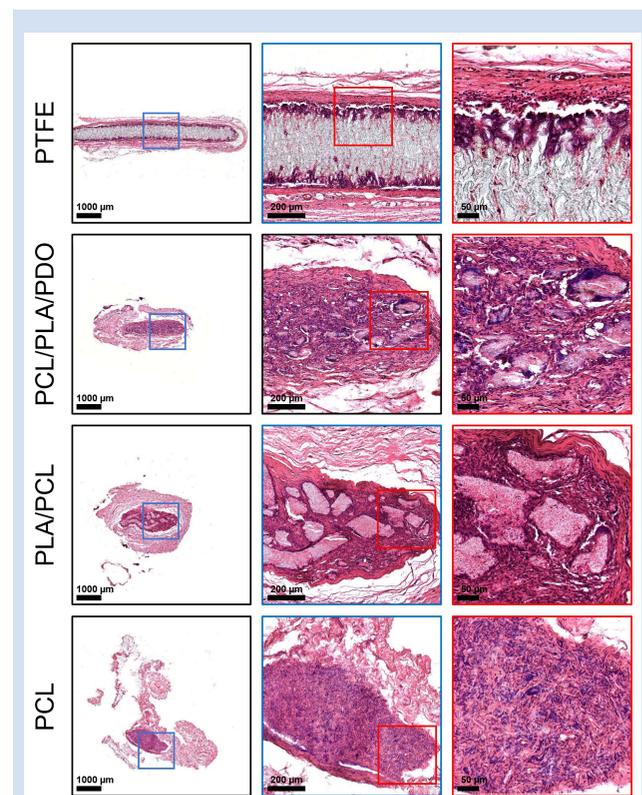


Рисунок 7. Гистологические препараты полимерных образцов через 6 мес. после имплантации

Figure 7. Histological preparations of polymer samples after 6 months of implantation

реакцию. В нашем исследовании подтверждается данная теория: мембраны PTFE продемонстрировали усиление воспалительной реакции со стороны окружающих тканей в динамике до 6 мес., что подтверждалось нарастанием толщины фиброзной капсулы и количеством иммунокомпетентных клеток в зоне имплантации.

Учитывая отдаленные результаты имплантации стентов, покрытых недеградируемыми материалами, ряд авторов пришли к выводу, что более перспективно использовать биодеградируемые полимеры для покрытия стентов [19, 24, 25]. В эксперименте на свиньях при закрытии перфорации артерии стентами, покрытыми полилактидом, были получены обнадеживающие результаты в сроки наблюдения 1 мес. – перфорация была успешно закрыта, проходимость в зоне имплантации стента удовлетворительная [25]. Однако к 6 мес. наблюдения отмечена полная окклюзия данных стентов за счет усиления локальной воспалительной реакции при деградации полилактида, что спровоцировало чрезмерную пролиферацию фиброцитов и гладкомышечных клеток. Схожий процесс деградации имплантатов из полилактида описан и других исследованиях [26].

Использование PLA/PCL в качестве покрытия стента было предложено в ряде работ [19]. Полимер наносится на стент методом электроспиннинга и продемонстрировал перспективность в ряде испытаний, однако отсутствуют результаты оценки биодеградации покрытия *in vivo*, что важно для анализа пригодности полимера в качестве покрытия сосудистого стента. В нашем исследовании образцы PLA/PCL в сроки до 3 мес. показали умеренную воспалительную реакцию (слабая инфильтрация лейкоцитами, позднее формирование гигантских клеток инородного тела и их незначительное количество), уменьшение толщины фиброзной капсулы, умеренную скорость деградации. Однако через 6 мес. после имплантации мы наблюдали фрагментацию образца на крупные сегменты, что спровоцировало усиление воспалительной реакции. Волнообразный процесс деградации имплантатов из полилактида с фрагментацией описан в исследовании российских коллег [26], подобная картина была отмечена на сроках имплантации 2 мес. Присутствие поликапролактона в составе полимерной композиции в нашем исследовании отсрочило фрагментацию на 2–3 мес., но не исключило ее, что может негативно повлиять на проходимость покрытого стента при имплантации в артериальное русло.

PDO прекрасно зарекомендовал себя в качестве основы для шовного материала. В сравнении с нитями из полиамида, полилактида, гликолила полидиоксанон обладал большей пластичностью и не оказывал раздражающего действия на окружающие ткани [27]. Данные качества полидиоксано-

на были использованы при создании сосудистых графтов методом электроспиннинга [28]. В нашем исследовании добавление PDO к сополимеру PLA/PCL привело к уменьшению толщины фиброзной капсулы на протяжении всего эксперимента и к большей фрагментации образца внутри капсулы к 6 мес. имплантации. Ожидается, что чем меньше фрагменты, тем быстрее они полностью деградируют с меньшим риском дислокации за пределы фиброзной капсулы.

Минимальный срок деградации продемонстрировал PLGA. Через 3 мес. после имплантации фрагменты PLGA были обнаружены только у двух из шести животных, а к 6 мес. деградировали полностью. На всех сроках наблюдения для данной группы образцов отмечена минимальная воспалительная реакция со стороны окружающих тканей. Полученные нами результаты аналогичны данным других авторов [29]. Так, E. Pamula и E. Menaszek показали, что процессы деградации больше прогрессируют внутри пленок PLGA, чем на поверхности и в приповерхностной области, а к 30 нед. после имплантации подвергаются полной деградации. Спустя месяц имплантации образцов PLGA мы также наблюдали пустоты внутри фиброзной капсулы с образцом и остатки полимера, примыкающие к краям капсулы.

Таким образом, по истечении срока имплантации 6 мес. можно сделать выводы о том, что полимерные матрицы PLGA обладают быстрым сроком деградации, деградация сопровождается умеренной воспалительной реакцией на протяжении 2 мес. Образцы PCL, PLA/PCL и PLA/PCL/PDO характеризуются долгими сроками биодеградации, менее выраженной воспалительной реакцией при подкожной имплантации. При этом необходимо отметить, что образцы PLA/PCL деградируют с образованием крупных, хрупких фрагментов, что является нежелательным моментом с учетом конечной цели разрабатываемого изделия – размещения в кровотоке. Выявленный характер фрагментации полимерного образца несет риск эмболии мелких сосудов.

Заключение

Результаты оценки биосовместимости и биодеградации *in vivo* свидетельствуют о том, что наиболее перспективными для создания стент-графта являются PCL, PLGA и композитный полимер PLA/PCL/PDO. С целью окончательного выбора полимера необходимы дальнейшие исследования: оценка биосовместимости и деградации полимерного покрытия при имплантации стент-графтов в артериальное русло крупных лабораторных животных.

Конфликт интересов

А.Р. Шабаев заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Ю. Каноныкина заявляет об отсут-

ствии конфликта интересов. Л.А. Богданов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.К. Шишкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.А. Кудрявцева входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0001 «Молекулярные, клеточные и биомеханические механизмы патогенеза сердечно-сосудистых забо-

леваний в разработке новых методов лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы на основе персонализированной фармакотерапии, внедрения малоинвазивных медицинских изделий, биоматериалов и тканеинженерных имплантатов».

This research was supported by the Complex Program of Fundamental Research of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences within the framework of the fundamental research project of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases No. 0419-2022-0001.

Информация об авторах

Шабаев Амин Рашитович, младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **SPIN**-код 6119-0504, **ORCID** 0000-0002-9734-8462

Канонькина Анастасия Юрьевна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **SPIN**-код 3162-8811, **ORCID** 0000-0003-2810-3100

Богданов Лев Александрович, кандидат биологических наук научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **SPIN**-код 9547-9196, **ORCID** 0000-0003-4124-2316

Шишкова Дарья Кирилловна, кандидат биологических наук заведующая лабораторией молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **SPIN**-код 5970-5532, **ORCID** 0000-0002-1518-3888

Кудрявцева Юлия Александровна, доктор биологических наук главный научный сотрудник отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **SPIN**-код 1925-5654, **ORCID** 0000-0002-6134-7468

Вклад авторов в статью

ШАР – вклад в концепцию и дизайн исследования, написание и корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КАЮ – получение данных исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

БЛА – получение данных исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Information Form

Shabaev Amin R., Junior Researcher at the Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **SPIN** 6119-0504, **ORCID** 0000-0002-9734-8462

Kanonykina Anastasia Yu., Junior Researcher at the Laboratory of Molecular, Translational and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **SPIN** 3162-8811, **ORCID** 0000-0003-2810-3100

Bogdanov Lev A., PhD, Researcher at the Laboratory of Molecular, Translational and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **SPIN** 9547-9196, **ORCID** 0000-0003-4124-2316

Shishkova Daria K., PhD, Head of the Laboratory of Molecular, Translational and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **SPIN** 5970-5532, **ORCID** 0000-0002-1518-3888

Kudryavtseva Yulia A., PhD, Chief Researcher at the Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **SPIN** 1925-5654, **ORCID** 0000-0002-6134-7468

Author Contribution Statement

ShAR – contribution to the concept and design of the study, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KAYu – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

BLA – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ШДК – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КЮА – вклад в концепцию и дизайн исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ShDK – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KYuA – contribution to the concept and design of the study, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алекаян Б.Г., Григорьян А.М., Стаферов А.В., Карапетян Н.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации – 2017 год. Эндоваскулярная хирургия. 2018; 2 (5): 93–240. doi: 10.24183/2409-4080-2018-5-2-93-240
2. Кричман М.Д., Травин Н.О.З, Газарян Г.Г., Семитко С.П., Климовский С.Д. Стентирование сонных артерий в лечении пациентов высокого периоперационного риска Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2022. 17(3):101-108. doi: 10.25881/20728255_2022_17_3_101
3. Luo J., Wang T., Gao P., Krings T., Jiao L. Endovascular Treatment of Intracranial Atherosclerotic Stenosis: Current Debates and Future Prospects. *Front Neurol.* 2018; 9: 666. doi: 10.3389/fneur.2018.00666
4. Lin Y., Quan J., Dong J., Cong L., Yang L. The Midterm Outcomes of Endovascular Therapy for Femoropopliteal Lesions via Drug-Coated Balloon, Directional Atherectomy and Bare Metal Stent Angioplasty. *Rev Cardiovasc Med.* 2024;25(9):331. doi: 10.31083/j.rcm.2509331.
5. Kim Y., Kim J. H., Kim J. H., Kim G. H., Ko H.-K., Chu H. H., Shin J. H., Gwon D.I., Ko G.-Y. Stent-Graft Placement for Hepatic Arterial Hemorrhage after Pancreaticobiliary Surgery: Long-Term Clinical Outcomes. *J Vasc Interv Radiol* 2024; 35:963–970. doi.org/10.1016/j.jvir.2024.03.020
6. Lemmert M.E., R.J., R., J.M., de Jaegere P.P., Zijlstra F., Daemen J., Van Mieghem N.M. Clinical Characteristics and Management of Coronary Artery Perforations: A Single-Center 11-Year Experience and Practical Overview. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(9):e007049. doi: 10.1161/JAHA.117.007049.
7. Harnek J., James S., Lagerqvist B. Coronary Artery Perforation and Tamponade — Incidence, Risk Factors, Predictors and Outcomes From 12 Years' Data of the SCAAR Registry. *Circulation* 2020; 143: 43–53 doi:10.1253/circj.CJ-19-0757
8. Nagaraja V., Schwarz K., Moss S., Kwok C.S., Gunning M. Outcomes of patients who undergo percutaneous coronary intervention with covered stents for coronary perforation: A systematic review and pooled analysis of data. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020;96(7):1360-1366. doi: 10.1002/ccd.28646.
9. Покаленко Е.А., Дульцев К.Н., Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Каракулов О.Г., Шестаков В.В. Стентирование сонной артерии при цервикальной диссекции. *Российский неврологический журнал.* 2019;(4):23-30. doi:10.30629/2658-7947-2019-24-4-23-30
10. Клестов К.Б., Куликов Ю.В., Султанов И.Р., Комисарова Н.В., Иванов А.В., Матвеев А.А., Морозов Д.В. Осложнения каротидного стентирования. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии.* 2017;48-49:49-50.
11. Коков Л.С., Болوماتов Н.В. Эндоваскулярная хирургия – технологии и практика. М.: РАН; 2021. 340 с.
12. Parikh P., Banerjee K., Sammour Y., Ali A.F., Sankaramangalam K., Nair R, Ellis S., Raymond R., Tuzcu E.M., S. Utilization and outcomes of polytetrafluoroethylene covered stents in patients with coronary artery perforation and coronary artery aneurysm: Single center 15-year experience. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019;94(4):555-561. doi: 10.1002/ccd.28448
13. Nagaraja V., Schwarz K., Moss S., Kwok C.S., Gunning M. Outcomes of patients who undergo percutaneous coronary intervention with covered stents for coronary perforation: A systematic review and pooled analysis of data. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020;96(7):1360-1366. doi: 10.1002/ccd.28646.
14. Kufner S., Schaher N., Ferenc M.C. Hoppmann P., Abdel-Wahab M., Mayer K., Fusaro M., Byrne R.A., Kastrati A. Outcome after new generation single-layer polytetrafluoroethylene-covered stent implantation for the treatment of coronary artery perforation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019; 93(5): 912-920. doi: 10.1002/ccd.27979
15. Cassano R., Perri P., Esposito A., Intrieri F., Sole R., Curcio F., Trombino S. Expanded Polytetrafluoroethylene Membranes for Vascular Stent Coating: Manufacturing, Biomedical and Surgical Applications, Innovations and Case Reports. *Membranes.* 2023; 13(2): 240; doi.org/10.3390/membranes13020240
16. Secco G.G., Serdoz R., Kilic I.D., Caiazza G., Mattesini A., Parisi R., De Luca G., Marino P.N., C. Indications and immediate and long-term results of a novel pericardium covered stent graft: Consecutive 5-year single center experience. *Catheterization and Cardiovascular Interventions.* 2015; 87(4): 712–719. doi:10.1002/ccd.26131
17. Kandzari D.E., Birkemeyer, R. PK Papyrus covered stent: Device description and early experience for the treatment of coronary artery perforations. *Catheterization and Cardiovascular Interventions.* 2019; doi:10.1002/ccd.28306
18. Глушкова Т.В., Овчаренко Е.А., Севостьянова В.В., Клышников К.Ю. Особенности кальцификации элементов сердечно-сосудистой системы и их заменителей: состав, структура и локализация кальцификатов. *Кардиология.* 2018;58(5):72-81. doi.10.18087/cardio.2018.5.10110
19. Wu C., An Q., Li D., Jing W. A novel heparin loaded poly(L-lactide-co-caprolactone) covered stent for aneurysm therapy. *Materials Letters.* 2014; 116: 39–42. doi:10.1016/j.matlet.2013.10.018
20. Nasr S.M., Rabiee N., Hajebi S., Ahmadi S., Fatahi Y., Hosseini M. Bagherzadeh M., Ghadiri A.M., Rabiee M., Jajarmi V., Webster T.J. Biodegradable Nanopolymers in Cardiac Tissue Engineering: From Concept Towards Nanomedicine/ Int J Nanomedicine. 2020;15:4205–4224. doi: 10.2147/IJN.S245936
21. Ulery B.D., Nair L.S., Laurencin C.T. Biomedical applications of biodegradable polymers. *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics.* 2011; 49(12): 832–864. doi:10.1002/polb.22259
22. Биосовместимые материалы: учебное пособие. Под. Ред. В.И. Севастьянова, М.П. Кирпичникова. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство»; 2011. 544 с.
23. Nagaraja V., Schwarz K., Moss S., Kwok C.S., Gunning M. Outcomes of patients who undergo percutaneous coronary intervention with covered stents for coronary perforation: A systematic review and pooled analysis of data/ *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020;96(7):1360-1366. doi.org/10.1002/ccd.28646
24. Kim H.I., Ishihara K., Lee S., Seo J.-H., Kim H.Y., Suh D., Kim M.U., Konno T., Takai M., Seo J.-S. Tissue response to poly (L-lactic acid)-based blend with phospholipid polymer for biodegradable cardiovascular stents. *Biomaterials.* 2011;32(9):2241-2247. doi:10.1016/j.biomaterials.2010.11.067
25. Cai W., Chen E., Zheng H., Hu D., Wu L., Zeng X., Huang J., Chen L. Mid-Term Outcomes of Novel Covered Stent with Biodegradable Membrane in Porcine Coronary Artery Perforation. *Rev Cardiovasc Med.* 2023;24(7):197. doi: 10.31083/j.rcm.2407197.
26. Майбородин И.В., Кузнецова И.В., Береговой Е.А., Шевела А.И., Баранник М.И., Манаев А.А., Майбородина В.И. Тканевые реакции при деградации имплантатов из полилактида в организме. *Морфология.* 2013; 143 (3):59-65.
27. Parara S.M., Manios A., de Bree E., Tosca A., Tsiftsis D.D. Significant differences in skin irritation by common suture materials assessed by a comparative computerized objective method. *Plast. Reconstr. Surg.* 2011; 127, 3: 1191–1198. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182043aa6
28. Thomas V., Donahoe T., Nyairo E., Dean D.R., Vohra Y.K. Electrospinning of Biosyn(®)-based tubular conduits: structural, morphological, and mechanical characterizations. *Acta Biomater.* 2011;7(5):2070-9. doi: 10.1016/j.actbio.2011.01.008
29. Pamula E., Menaszek E. *In vitro* and *in vivo* degradation of poly (L-lactide-co-glycolide) films and scaffolds. *J Mater Sci: Mater Med* (2008) 19:2063–2070 doi 10.1007/s10856-007-3292-2

REFERENCES

1. Alekyan B.G., Grigoryan A.M., Staferov A.V., Karapetyan N.G. Endovascular diagnostics and treatment in the Russian Federation (2017). *Endovaskulyarnaya Khirurgiya. Russian Journal of Endovascular Surgery*. 2018;5(2, Special Iss.):93-240. doi: 10.24183/2409-4080-2018-5-2-93-240 (In Russian)
2. Krichman M.D., Travin N.O., Gazaryan G.G., Semitko S.P., Klimovsky S.D. Stenting of the carotid arteries in the treatment of patients with high perioperative risk. *Bulletin of Pirogov national medical and surgical Centery*. 2022; 17(3):101-108. doi: 10.25881/20728255_2022_17_3_101 (In Russian)
3. Luo J., Wang T., Gao P., Krings T., Jiao L. Endovascular Treatment of Intracranial Atherosclerotic Stenosis: Current Debates and Future Prospects. *Front Neurol*. 2018; 9: 666. doi: 10.3389/fneur.2018.00666
4. Lin Y., Quan J., Dong J., Cong L., Yang L. The Midterm Outcomes of Endovascular Therapy for Femoropopliteal Lesions via Drug-Coated Balloon, Directional Atherectomy and Bare Metal Stent Angioplasty. *Rev Cardiovasc Med*. 2024;25(9):331. doi: 10.31083/j.rcm2509331.
5. Kim Y., Kim J. H., Kim J. H., Kim G. H., Ko H.-K., Chu H. H., Shin J. H., Gwon D.I., Ko G.-Y. Stent-Graft Placement for Hepatic Arterial Hemorrhage after Pancreaticobiliary Surgery: Long-Term Clinical Outcomes. *J Vasc Interv Radiol* 2024; 35:963–970. doi.org/10.1016/j.jvir.2024.03.020
6. Lemmert M.E., R.J., R., J.M., de Jaegere P.P., Zijlstra F., Daemen J., Van Mieghem N.M. Clinical Characteristics and Management of Coronary Artery Perforations: A Single-Center 11-Year Experience and Practical Overview. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(9):e007049. doi: 10.1161/JAHA.117.007049.
7. Harnek J., James S., Lagerqvist B. Coronary Artery Perforation and Tamponade — Incidence, Risk Factors, Predictors and Outcomes From 12 Years' Data of the SCAAR Registry. *Circulation Journal* 2020; 84: 43–53 doi:10.1253/circj.CJ-19-0757
8. Nagaraja V., Schwarz K., Moss S., Kwok C.S., Gunning M. Outcomes of patients who undergo percutaneous coronary intervention with covered stents for coronary perforation: A systematic review and pooled analysis of data. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020;96(7):1360-1366. doi: 10.1002/ccd.28646.
9. Pokalenko E.A., Dultsev K.N., Kulesh A.A., Drobakha V.E., Karakulov O.G., Shestakov V.V. Carotid artery stenting in cervical dissection. *Russian neurological journal*. 2019;(4):23-30. doi.10.30629/2658-7947-2019-24-4-23-30 (In Russian)
10. Klestov K.B., Kulikov Yu.V., Sultanov I.R., Komisarova N.V., Ivanov A.V., Matveev A.A., Morozov D.V. Complications of carotid stenting. *International Journal of Interventional Cardioangiography*. 2017; 48/49: 49-50. (In Russian)
11. Kokov L.S., Bolomatov N.V. Endovascular surgery – technology and practices. Moscow: RAS. 2021 (In Russian)
12. Parikh P., Banerjee K., Sammour Y., Ali A.F., Sankaramangalam K., Nair R, Ellis S., Raymond R., Tuzcu E.M., S. Utilization and outcomes of polytetrafluoroethylene covered stents in patients with coronary artery perforation and coronary artery aneurysm: Single center 15-year experience. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019;94(4):555-561. doi: 10.1002/ccd.28448
13. Nagaraja V., Schwarz K., Moss S., Kwok C.S., Gunning M. Outcomes of patients who undergo percutaneous coronary intervention with covered stents for coronary perforation: A systematic review and pooled analysis of data. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020;96(7):1360-1366. doi: 10.1002/ccd.28646.
14. Kufner S., Schaher N., Ferenc M.C. Hoppmann P., Abdel-Wahab M., Mayer K., Fusaro M., Byrne R.A., Kastrati A. Outcome after new generation single-layer polytetrafluoroethylene-covered stent implantation for the treatment of coronary artery perforation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019; 93(5): 912-920. doi: 10.1002/ccd.27979
15. Cassano R., Perri P., Esposito A., Intrieri F., Sole R., Curcio F., Trombino S. Expanded Polytetrafluoroethylene Membranes for Vascular Stent Coating: Manufacturing, Biomedical and Surgical Applications, Innovations and Case Reports. *Membranes*. 2023; 13(2): 240; doi.org/10.3390/membranes13020240
16. Secco G.G., Serdoz R., Kilic I.D., Caiazzo G., Mattesini A., Parisi R., De Luca G., Marino P.N., C. Indications and immediate and long-term results of a novel pericardium covered stent graft: Consecutive 5-year single center experience. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2015; 87(4): 712–719. doi:10.1002/ccd.26131
17. Kandzari D.E., Birkemeyer, R. PK Papyrus covered stent: Device description and early experience for the treatment of coronary artery perforations. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2019; doi:10.1002/ccd.28306
18. Glushkova T.V., Ovcharenko E.A., Sevostyanova V.V., Klyshnikov K.Yu. Features of Calcification of Valves Heart and Their Biological Prostheses: Composition, Structure and Localization of Calcifications. *Kardiologia*. 2018;58(5):72-81. doi.10.18087/cardio.2018.5.10110 (In Russian)
19. Wu C., An Q., Li D., Jing W. A novel heparin loaded poly(L-lactide-co-caprolactone) covered stent for aneurysm therapy. *Materials Letters*. 2014; 116: 39–42. doi:10.1016/j.matlet.2013.10.018
20. Nasr S.M., Rabiee N., Hajebi S., Ahmadi S., Fatahi Y., Hosseini M. Bagherzadeh M., Ghadiri A.M., Rabiee M., Jajarmi V., Webster T.J. Biodegradable Nanopolymers in Cardiac Tissue Engineering: From Concept Towards Nanomedicine/ *Int J Nanomedicine*. 2020;15:4205–4224. doi: 10.2147/IJN.S245936
21. Ulery B.D., Nair L.S., Laurencin C.T. Biomedical applications of biodegradable polymers. *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics*. 2011; 49(12): 832–864. doi:10.1002/polb.22259
22. Biocompatible materials: textbook. Eds V.I. Sevostyanov, M.P. Kirpichnikov. Moscow: LLC Publishing House “Medical Information Agency”; 2011. (In Russian)
23. Nagaraja V., Schwarz K., Moss S., Kwok C.S., Gunning M. Outcomes of patients who undergo percutaneous coronary intervention with covered stents for coronary perforation: A systematic review and pooled analysis of data/ *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020;96(7):1360-1366. doi.org/10.1002/ccd.28646
24. Kim H.I., Ishihara K., Lee S., Seo J-H., Kim H.Y., Suh D., Kim M.U., Konno T., Takai M., Seo J.-S. Tissue response to poly (L-lactic acid)-based blend with phospholipid polymer for biodegradable cardiovascular stents. *Biomaterials*. 2011;32(9):2241-2247. doi:10.1016/j.biomaterials.2010.11.067
25. Cai W., Chen E., Zheng H., Hu D., Wu L., Zeng X., Huang J., Chen L. Mid-Term Outcomes of Novel Covered Stent with Biodegradable Membrane in Porcine Coronary Artery Perforation. *Rev Cardiovasc Med*. 2023;24(7):197. doi: 10.31083/j.rcm2407197.
26. Maiborodin I.V., Kuznetsova I.V., Beregovoy E.A., Shevela A.I., Barannik M.I., Manayev A.A., Maiborodina V.I. Tissue reactions during the degradation of polylactide implants in the body. *Morphology*. 2013. 143 (3):59-65. (In Russian)
27. Parara S.M., Manios A., de Bree E., Tosca A., Tsiftsis D.D. Significant differences in skin irritation by common suture materials assessed by a comparative computerized objective method. *Plast. Reconstr. Surg*. 2011; 127, 3: 1191–1198. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182043aa6
28. Thomas V., Donahoe T., Nyairo E., Dean D.R., Vohra Y.K. Electrospinning of Biosyn(®)-based tubular conduits: structural, morphological, and mechanical characterizations. *Acta Biomater*. 2011;7(5):2070-9. doi: 10.1016/j.actbio.2011.01.008
29. Pamula E., Menaszek E. *In vitro* and *in vivo* degradation of poly (L-lactide-co-glycolide) films and scaffolds. *J Mater Sci: Mater Med* (2008) 19:2063–2070 doi 10.1007/s10856-007-3292-2

Для цитирования: Шабеев А.Р., Канонькина А.Ю., Богданов Л.А., Шишкова Д.К., Кудрявцева Ю.А. Выбор полимера для покрытия стент-графта с позиции биосовместимости и особенности биodeградации. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2024;13(4): 77-89. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-77-89

To cite: Shabaev A.R., Kanonykina A.Yu., Bogdanov L.A., Shishkova D.K., Kudryavtseva Yu.A. Selection of polymer for stent-graft coating in terms of biocompatibility and biodegradation characteristics. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2024;13(4): 77-89. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-77-89