

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

# Особенности методики проведения доклинического эксперимента по имплантации окклюдера из $\beta$ -циркониевого сплава на свиньях как биологической модели



Ю. В. Паничкин<sup>1</sup>, И. А. Скиба<sup>2</sup>, В. П. Захарова<sup>1</sup>,  
В. М. Бешляга<sup>1</sup>, В. В. Соломон<sup>3</sup>, Ю. А. Ружин<sup>1</sup>,  
М. Л. Журавлёва<sup>1</sup>, Е. В. Бешляга<sup>1</sup>, В. В. Гайдукевич<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н. М. Амосова НАМН Украины», Киев

<sup>2</sup> Институт металлофизики имени Г. В. Курдюмова НАН Украины, Киев

<sup>3</sup> Национальный университет биоресурсов и природопользования Украины, Киев

<sup>4</sup> ЧП «Менский аграрник», Черниговская обл., Мена

**Цель работы** — исследовать возможность, безопасность и эффективность имплантации окклюдера отечественного производства для закрытия артериального протока на свиньях как биологической модели, изучить пригодность указанных животных для данного исследования, выявить особенности анестезиологического, инвазивного и диагностического обеспечения эксперимента.

**Материалы и методы.** Методику эндоваскулярной имплантации окклюдеров из низко модульного  $\beta$ -циркониевого сплава разработали на клинически здоровых свиньях массой ( $35,0 \pm 2,5$ ) кг в количестве 12 голов. Она включала острые и хронические эксперименты. Используя транскатетерную технику, в трабекулярную часть правого желудочка, в легочные и подвздошные артерии свиней были внедрены 14 цилиндрических спиралей (окклюдеров) диаметром 5–6 мм, длиной 6–9 мм. Животных вывели из эксперимента через 2, 4 и 6 мес после имплантации устройств. Образцы для макро- и микроскопического исследования были взяты из участков сосудов с окклюдерами и окружающими тканями.

**Результаты и обсуждение.** Анатомическая и физиологическая структура организма свиней (несмотря на схожесть с таковой у человека) имеет ряд особенностей, влияющих на эндоваскулярную имплантацию устройств в сосудистое русло животного. В большинстве случаев окклюдеры были внедрены эндоваскулярно под стандартным трансторакальным контролем с применением эхокардиографии. И только выполнение специальных внутрисердечных манипуляций (трансептальная пункция и др.) требовало других методов визуализации. Поэтому для селективного внедрения изделий в сосудистое русло подопытных животных (межпредсердная перегородка сердца или ушко левого предсердия и др.), кроме эхокардиографии, необходимо еще и рентгеноскопическое исследование. Особенности анестезиологического обеспечения касались положения животного на операционном столе, методики интубации и выбора медикаментозных средств. В целом, все животные легко перенесли процедуру и, оставаясь на свиноферме, продолжали нормальную жизнедеятельность вплоть до завершения эксперимента.

**Выводы.** Транскатетерная имплантация окклюдеров является возможной, эффективной и относительно безопасной методикой на животной модели. Некоторые сложности в технике проведения доклинического эксперимента на свиньях свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения ответа организма животного на внедрение инородного тела, в частности исследования гистотоксичности и совместимости окклюдеров с биологическими средами подопытного животного. При получении положительных результатов можно будет переходить к исследованиям на клиническом уровне.

**Ключевые слова:** открытый артериальный проток, сердечный окклюдер, биологическая модель,  $\beta$ -циркониевый сплав.

Стаття надійшла до редакції 13 грудня 2015 р.

Панічкин Юрій Володимирович, д. мед. н., проф., зав. відділу  
01030, м. Київ, вул. Б. Хмельницького, 42/11. Тел./факс (44) 275-43-11

© Ю. В. Панічкин, І. О. Скиба, В. П. Захарова, В. М. Бешляга, В. В. Соломон, Ю. О. Ружин, М. Л. Журавльова, Е. В. Бешляга, В. В. Гайдукевич, 2015

На рубеже XX и XXI веков в хирургии врожденных пороков сердца появилась возможность «бескровного» устранения открытого артериального протока транскатетерным методом (чрескожные коронарные вмешательства) с помощью специальных металлических устройств (окклюдеров) [4, 6]. Среди них наиболее распространенными являются спиральные окклюдеры MReye Embolization Coil (W. Cook, Европа), NitOcclud Coil PFM (Германия), MReye Flipper (COOK, Дания).

Большинство этих устройств выполнены на основе никель-титанового сплава (нитинола), который обладает уникальным свойством «памяти формы» или сверхпластичности. Нитинол широко применяют при изготовлении самораскрывающихся внутрисосудистых протезов. Высокие механические свойства сплава при растяжении обеспечивают низкий уровень его разрушения. Однако малая рентгеноконтрастность нитинолового сплава требует использования дополнительных маркеров из тяжелых металлов (золота, платины) для улучшения его позиционирования в полостях сердца. Кроме того, высокое содержание никеля в сплаве таит опасность высвобождения ионов металла за счет электрохимического взаимодействия имплантата с биологическими средами организма [9, 10]. Свободные ионы никеля могут вызывать токсические эффекты, в частности замедляют процесс образования неоинтимы [2, 7, 8]. В связи с этим, в последние годы усилия большинства исследователей были направлены на поиск металлических сплавов с усовершенствованными физико-механическими и биологическими свойствами [1, 3, 5, 8, 9].

Изучение возможности использования металлических устройств в сосудистой хирургии требует тщательной экспериментальной проверки взаимодействия материала и самого окклюдера с живым организмом. В то же время доклинические исследования — достаточно сложный и затратный, как с экономической, так и с научно-практической точки зрения, процесс, требующий правильного подхода к подбору экспериментальных животных и к оснащению самой лаборатории. При планировании эксперимента мы столкнулись с проблемой отсутствия в отечественных источниках какой-либо подробной информации об анестезиологическом и хирургическом обеспечении исследований, а также с проблемой получения и обработки гистологических срезов, включающих металлические фрагменты. В настоящей работе основное внимание направлено на возможность осуществления, безопасности и эффективности имплантации металлических изделий в сосудистое русло у свиней.

**Цель работы** — исследовать возможность, безопасность и эффективность имплантации окклюдера отечественного производства для закрытия артериального протока на свиньях как биологической модели, изучить пригодность указанных животных

для данного исследования, выявить особенности анестезиологического, инвазивного и диагностического обеспечения эксперимента.

## Материалы и методы

Моделирование влияния изделий из  $\beta$ -циркониевого сплава на человеческий организм выполнено на биологической модели (свиньях), имеющей схожую с таковой у человека анатомическую и физиологическую структуру. Доклинический этап апробации изделий из низкомолекулярного  $\beta$ -циркониевого сплава выполнен на клинически здоровых животных — свиньях («трехпородный гибрид» Йоркшир 1/3 x Ландрас 1/3 x Дюрок 1/3) массой  $(35,0 \pm 2,5)$  кг в количестве 12 голов. Проведенные исследования включали острые и хронические эксперименты. Они выполнялись с соблюдением требований Европейской комиссии по защите животных, а также закона Украины о гуманном обращении с животными. Условия содержания подопытных животных соответствовали действующим нормам — ВНТП — АПК-02.05 (Министерство аграрной политики Украины). Рацион кормления подопытных животных отвечал потребностям в качественных и биологически активных веществах.

Исследования проведены в специально оборудованной ветлаборатории, обеспеченной всем необходимым для выполнения интервенционных вмешательств и индивидуального наблюдения за животными. Используя транскатетерную технику, в полость правого желудочка, межпредсердную перегородку, в подвздошные и легочные артерии свиней имплантировали 14 цилиндрических спиралей (окклюдеров) для закрытия открытого артериального протока диаметром 5–6 мм и длиной 6–9 мм. В течение всего периода эксперимента после эндоваскулярного вмешательства животные росли и развивались нормально, согласно физиологическим нормам, получая полный рацион питания. В дальнейшем (через 2, 4 и 6 мес) животных вывели из эксперимента, провели забор участков сосудов и окружающих тканей вместе с окклюдерами. Выведение животных из эксперимента производили путем эвтаназии, введением препаратов для наркоза с последующим обескровливанием. После вывода животных из эксперимента биологический материал подвергли рентгеноскопическому, макроскопическому и гистологическому исследованиям. Рентгеноскопическое и макроскопические исследования проводили для изучения стабильности и адекватности позиции устройств в полостях сердца и магистральных сосудах.

Подготовительные мероприятия включали перевод поросят из мест общего содержания в отдельный изолированный бокс, где проводили общее обследование животного (температура, масса тела,

пол, частота сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление (АД)) и вместе с ветеринарами выявляли возможные скрытые или явные заболевания. Не позднее чем за 12 ч до начала эксперимента свиней ограничивали в приеме пищи с сохранением достаточного количества воды для профилактики обезвоживания. Адекватная подготовка к операции требовала полного обездвиживания животного, что достигалось введением его в медикаментозный сон. Гигиеническая обработка предусматривала удаление загрязнений, а также первичную подготовку операционного поля (сбривание щетины в зоне вмешательства и обработку кожи моющими средствами и антисептиками). По окончании санитарно-гигиенической обработки свиней доставляли в операционный блок. Поддержание животного в состоянии медикаментозного сна до начала внутрисердечных манипуляций является важной и ответственной частью на этапе подготовительных мероприятий эксперимента.

При проведении эксперимента обнаружен ряд особенностей анатомической и физиологической структуры организма свиней (несмотря на схожесть с таковой у человека). Например, у свиней при значительной массе тела относительно малые размеры сердца, что само по себе, а также при отсутствии физиологического положения (на боку с опущенным головным концом) может привести к развитию острой недостаточности кровообращения. Поэтому для эксперимента были отобраны поросята в возрасте до 3 месяцев с массой тела до  $(35,0 \pm 2,5)$  кг, у которых размеры сердца соизмеримы с общей массой животного.

Челюсти свиньи сильно вытянуты вперед, поэтому для интубации трахеи необходим очень длинный прямой клинок ларингоскопа или мощный длинный металлический шпатель. Голосовая щель может легко спазмироваться, а сильно выраженное слюноотделение у свиней требует применения М-холинолитиков и местных анестетиков. Перед интубацией трахеи «седация» животного должна быть глубокой, поскольку свинья вполне способна нанести травму медицинскому персоналу.

Премедикацию проводили путем внутримышечной инъекции задней поверхности бедра (ацепромазин малеат 10 мг/кг, атропин 0,1 % 0,1 мл/10 кг). Вводный наркоз выполняли тиопенталом натрия (5 мг/кг) внутривенно (ушная вена). Общая неингаляционная анестезия с интубацией трахеи проведена у 5 и без интубации — у 7 поросят. Интубацию проводили на операционном столе в горизонтальном положении животного лежа на спине (поросята № 1–4), а затем лежа на боку (поросята № 5–12) с опущенным головным концом. Ларингоскопию выполняли с помощью прямого шпателя собственного производства шириной 3 см и длиной 45 см. Интубацию трахеи проводили стандартной трубкой 7,5 мм на спонтанном дыхании. По нашему

мнению, интубацию трахеи у свиней целесообразнее выполнять в положении лежа на боку, при котором улучшается визуализация надгортанника и голосовой щели. В течение всей манипуляции животные находились на самостоятельном дыхании, а в случае необходимости их переводили на искусственную вентиляцию с помощью мешка Амбу. Поддерживающий наркоз проводили пропофолом в стандартной дозировке 4 мг/кг на 1 ч, так как повторные дозы тиопентала натрия могут сопровождаться длительным посленаркозным сном, а иногда и гипертермической реакцией. Течение анестезии было гладким, без особенностей (ЧСС 85–125 за 1 мин, АД 125/70 мм рт. ст., сатурация 92–100 %). Наркотические анальгетики и миорелаксанты не применяли.

Все внутрисердечные вмешательства проводили под контролем эхокардиографии (ЭхоКГ) на портативном ультразвуковом аппарате Esoate MyLab Alpha (Италия). Неинвазивное мониторирование АД, электрокардиографию и пульсоксиметрию выполняли с помощью отечественного кардиомонитора Utas. Для профилактики тромбообразования всем животным однократно болюсно вводили гепарин в дозе 200 ЕД/кг, а в дальнейшем поросят переводили на антиагреганты (100 мг ацетилсалициловой кислоты 1 раз в сутки). Для предупреждения инфекционных осложнений подопытным животным вводили антибиотик (цефтриаксон 1 г внутривенно). В течение 3 последующих дней животные также получали антибиотикотерапию внутримышечно.

При достижении достаточной глубины анестезии выполняли основной этап вмешательства. Для этого в подвздошные артерии или вены свиньи (в зависимости от вида имплантации) путем пункции сосуда по Сельдингеру вводили интродьюсер 6 или 7 F. Необходимо отметить, что подвздошные сосуды у свиньи расположены глубоко в межфасциальном пространстве, пульсация артерий «разлитая», поэтому не всегда удавалось их быстро пунктировать. Более результативно эту манипуляцию проводили в боковом положении животного с отведенной вверх контралатеральной конечностью. Кроме того, следует учитывать повышенное время свертываемости крови у свиней, что также затрудняло манипуляцию.

В дальнейшем проведение катетеров, систем доставки и самих окклюдеров в сосудистое русло свиней проходило без особых трудностей. Тем не менее, несмотря на то, что расположение органов грудной полости у подопытных животных идентично человеческому организму, анатомо-физиологические особенности свиней (килевидная грудная клетка, небольшие размеры сердца, повышенная физиологическая температура тела) не позволяли с помощью только ЭхоКГ-контроля в полном объеме визуализировать положение эндоваскуляр-

ных устройств в полостях сердца и магистральных сосудах. В остальном ультразвуковые анатомические особенности сердца свиньи практически не отличались от таковых сердца человека. Однако имели место особенности выведения стандартных позиций ЭхоКГ. Уже при проведении трансторакальной ЭхоКГ наблюдали затруднения визуализации полостей сердца вследствие килевидного строения грудной клетки и загрудинного положения сердца животного. Из стандартных позиций были доступны только парастеральная по длинной и короткой осям и косая верхушечная, а наиболее информативная для оценки анатомических особенностей межпредсердной перегородки — субкостальная позиция — была недоступна. Кроме того, при длительном (> 30 с) исследовании транспищеводный датчик быстро нагревался до температуры тела животного (39—39,5 °С) и для предупреждения термического повреждения пищевода автоматически отключался.

В качестве статистической обработки полученных результатов использовали описательную статистику материала и методы оценки гипотез.

## Результаты и обсуждение

Изначально предполагалось имплантировать окклюдеры трансвенозным доступом и установить их в области овальной ямки по обе стороны от межпредсердной перегородки. Однако вследствие нечеткого позиционирования трансептальной иглы в области овальной ямки происходило «скольжение» кончика иглы по перегородке в сторону крыши правого предсердия и не наблюдалось натяжения и выбухания перегородки в сторону левого предсердия в момент пункции, что является необходимым условием успешного ее выполнения. Поэтому трансептальную пункцию удалось выполнить только у одного из пяти подопытных животных. Большая часть (7 из 14) окклюдеров имплантирована в полость правого желудочка или ветви легочной артерии, и только одно устройство внедрено непосредственно в межпредсердную перегородку. Остальные окклюдеры поставлены в подвздошные артерии свиней эндovasкулярно или хирургически. Длительность манипуляции составила от 1 до 2 ч. По окончании операции интродьюсер удаляли, а кровотечение из места прокола артерии или вены останавливали 15-минутным прижатием области внедрения.

Послеоперационное наблюдение осуществляли непосредственно в операционном блоке в течение первых 3—4 ч. Полное просыпание и двигательная активность при поддержке анестезии пропофолом возобновлялись на протяжении ближайшего часа, а при использовании повторных доз тиопентала натрия адекватная активность восстанавливалась в течение 5 ч. После восстановления адекватного

самостоятельного дыхания (сатурация не менее 90—94 % и систолическое АД не ниже 100 мм рт. ст.) животных переводили в индивидуальный бокс. В дальнейшем поросята оставались на свиноферме и продолжали нормальную жизнедеятельность до окончания эксперимента. В процессе макроскопического и рентгеноскопического исследования биологического материала подопытных животных установлено, что все внедренные устройства локализованы в месте первичной имплантации.

Летальность составила 8,3 %. Одно животное погибло в результате тампонады сердца, возникшей при выполнении трансептальной пункции на этапе освоения технологии проведения эксперимента. Нами получен уникальный опыт, позволяющий правильно спланировать или видоизменить эксперимент, рассчитать возможные осложнения и предотвратить их. Сроки наблюдения после операции составили от 2 до 6 мес.

Таким образом, транскатетерная методика внедрения спирального окклюдера на основе β-циркониевого сплава в сосудистое русло свиней показывает хорошую возможность для имплантации, относительную безопасность, механическую стабильность и клиническую эффективность на биологических моделях. Некоторые сложности в технике проведения доклинического эксперимента на свиньях свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения ответа организма животного на внедрение эндovasкулярных устройств, в частности исследования гистотоксичности материала окклюдеров и их совместимости с биологическими средами подопытного животного. При получении положительных результатов можно будет переходить к исследованиям на клиническом уровне.

## Выводы

Свинья как наиболее близкая с точки зрения анатомического строения биологическая модель человека может быть использована для проведения доклинического эксперимента по изучению поведения новых материалов для имплантируемых изделий.

Чрескожная имплантация эндovasкулярных устройств (окклюдеров) из металлических сплавов является возможной, эффективной и относительно безопасной методикой на животной модели.

При проведении экспериментальных исследований на свиньях необходимы знания о возможных вариантах воздействия на животное фармацевтических средств, особенностях выполнения эндovasкулярных манипуляций и вероятности развития потенциальных осложнений.

Транскатетерная имплантация окклюдеров в сосудистое русло свиней, а также ответная реакция животного организма на внедрение инородного тела требуют дальнейшего изучения.



## Литература

1. Bass J. L., Wikson N. Transcatheter occlusion of the patent ductus arteriosus in infants. experimental testing of a new amplatzer device // *Catheter Cardiovasc. Intervnt.* — 2014. — Vol. 83. — P. 250–255.
2. Burian M., Neumann T., Weber M. et al. Nickel release, a possible indicator for the duration of antiplatelet treatment, from a nickel cardiac device in vivo: a study in patients with atrial septal defects implanted with an Amplatzer occlude // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* — 2006. — Vol. 44. — P. 112.
3. Caojin Zhang, Yigao Huang, Bertog S. et al. Experimental study of the spider tm patent foramen ovale occluder // *Cerebrovascular Diseases.* — 2011. — Vol. 32. — P. 51–56.
4. Celiker A., Ayrap E., Karagoz T. et al. Transcatheter closure of patent ductus arteriosus with Nit-Occlud coils // *Catheter Cardiovasc. Interv.* — 2005. — Vol. 53. — P. 569–576.
5. Gruenstein D. H., Bass J. L. Experimental tvaluation of a new articulated Amplatzer ductal occlude device without fabric // *Catheter Cardiovasc. Interv.* — 2009. — Vol. 74. — P. 482–487.
6. Masura J., Walsh K. P., Thanopoulos B. et al. Catheter closure of moderate- to large- new Amplatzer duct occluder: immediate and short-term results // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1998. — Vol. 31. — P. 878.
7. Parsson H., Jundzill W., Johansson K. et al. Healing characteristics of polymer-эcoated or collagen-treated Dacron grafts an experimental porcine study // *Cardiovasc. Surg.* — 1994. — Vol. 2. — P. 242–248.
8. Prager M. R., Hoblaj T., Nanobashvili J. et al. Collagen- versus gelatine-coated Dacron versus stretch PTFE bifurcationgrafts a prospective, randomized multicenter trial // *Surgery.* — 2003. — P. 134.
9. Ryhanen J., Niemi E., Serlo W. et al. Biocompatibility of nickel-titanium shape memory metal and its corrosion behavior in human cell cultures // *J. Biomed. Mater. Res.* — 1997. — Vol. 35. — P. 451.
10. Trepanier C., Venugopalan R., Messer R. Z.J., Pelton A. R. Effect of Passivation treatments on nickel release from nitinol // *Society for Biomaterial, 6th World Biomaterials Congress.* — Transactions. — 2000. — P. 1043.

## Особливості методики проведення доклінічного експерименту з імплантації оклюдера з $\beta$ -цирконієвого сплаву на свинях як біологічній моделі

Ю. В. Панічкін<sup>1</sup>, І. О. Скиба<sup>2</sup>, В. П. Захарова<sup>1</sup>, В. М. Бешляга<sup>1</sup>, В. В. Соломон<sup>3</sup>,  
Ю. О. Ружин<sup>1</sup>, М. Л. Журавльова<sup>1</sup>, Є. В. Бешляга<sup>1</sup>, В. В. Гайдукевич<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М. М. Амосова НАМН України», Київ

<sup>2</sup> Інститут металофізики ім. Г. В. Курдюмова НАН України, Київ

<sup>3</sup> Національний університет біоресурсів та природокористування України, Київ

<sup>4</sup> ПП «Менський аграрник», Чернігівська обл., Мена

**Мета роботи** — дослідити можливість, безпечність та ефективність імплантації оклюдера вітчизняного виробництва на свинях як біологічній моделі для закриття артеріальної протоки, вивчити придатність зазначених тварин для цього дослідження, виявити особливості анестезіологічного, інвазивного та діагностичного забезпечення експерименту.

**Матеріали і методи.** Методику ендоваскулярної імплантації оклюдерів з низькомодульного  $\beta$ -цирконієвого сплаву розробили на клінічно здорових свинях масою ( $35,0 \pm 2,5$ ) кг у кількості 12 голів. Методика охопила гострі та хронічні експерименти. Використовуючи транскатетерну техніку, в трабекулярну частину правого шлуночка, у легеневі та клубові артерії свиней імплантували 14 циліндричних спіралей (оклюдерів) діаметром 5–6 мм, довжиною 6–9 мм. Тварин вивели з експерименту через 2, 4 та 6 міс після імплантації пристроїв. Зразки для макро- і мікроскопічного дослідження були взяті з ділянок судин з оклюдером і навколишніми тканинами.

**Результати та обговорення.** Анатомічна і фізіологічна структура організму свиней (попри подібність до такої в людини) має низку особливостей, що впливають на ендоваскулярну імплантацію пристроїв у судинне русло. У більшості випадків оклюдери були імплантовані ендоваскулярно під стандартним трасторакальним контролем із застосуванням ехокардіографії. Лише виконання спеціальних внутрішньосерцевих маніпуляцій (транссептальна пункція тощо) вимагало інших методів візуалізації. Тому для селективного впровадження оклюдерів у судинне русло піддослідних тварин (міжпередсердна перегородка або вушко лівого передсердя та ін.), крім ехокардіографії, необхідно ще й рентгеноскопічне дослідження. Особливості анестезіологічного забезпечення експерименту стосувалися положення тварини на операційному столі, методики інтубації та підбору медикаментозних засобів. У цілому всі тварини легко перенесли процедуру і, залишаючись на свинофермі, вели нормальне життя аж до завершення експерименту.

**Висновки.** Транскатетерна імплантація оклюдерів — можлива, ефективна й відносно безпечна методика на тваринній моделі. Деякі складнощі техніки виконання операції на моделі свиней свідчать про необхідність подальшого дослідження, а також вивчення відповіді організму тварини на впровадження чужорідного тіла, зокрема дослідження гістотоксичності й сумісності оклюдерів з біологічними середовищами піддослідних тварин. У разі отримання позитивних результатів можна буде переходити до досліджень на клінічному рівні.

**Ключові слова:** відкрита артеріальна протока, серцевий оклюдер, біологічна модель,  $\beta$ -цирконієвий сплав.

## Features of preclinical experimental technique of $\beta$ -zirconium alloy occluder implantation in pigs

Yu. V. Panichkin <sup>1</sup>, I. O. Skyba <sup>2</sup>, V. P. Zakharova <sup>1</sup>, V. M. Beshliaha <sup>1</sup>, V. V. Solomon <sup>3</sup>,  
Yu. O. Ruzhyn <sup>1</sup>, M. L. Zhuravlova <sup>1</sup>, Ye. V. Beshliaha <sup>1</sup>, V. V. Haidukevych <sup>4</sup>

<sup>1</sup> SI «M. M. Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of NAMS of Ukraine», Kyiv

<sup>2</sup> G. V. Kurdyumov Institute for Metal Physics of the NAS of Ukraine, Kyiv

<sup>3</sup> National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine, Kyiv

<sup>4</sup> Mena Agrarian, Chernihiv region, Mena

**The aim** – to explore the possibility, safety and efficacy of implantation of occluder of domestic production in pigs as biological models for the closure of the arterial duct, to examine the suitability of these animals for this study, to identify the characteristics of anesthesia, invasive and diagnostic provision of the experiment.

**Materials and methods.** Technique of endovascular implantation of low modulus  $\beta$ -zirconium alloy occluders was conducted on clinically healthy pigs, weight 30–35 kg, in the number of 12. It included acute and chronic experiments. 14 cylindrical helices (occluders) of 5–6 mm in diameter, 6–9 mm in length were implanted in the trabecular portion of the right ventricle, into the pulmonary and iliac arteries of pigs with the use of transcatheter technique. The animals were removed from the experiment in 2, 4 and 6 months after implantation. The samples for macro- and microscopic examination were taken from portions of vessels with occluders and surrounding tissues.

**Results and discussion.** Anatomical and physiological structure of the pig body (despite similarities to that of humans) has a number of specific features that affect the implantation of endovascular devices in the vascular bed. In most cases, endovascular occluders were implanted under standard transthoracic control with the use of echocardiography. Only performance of special intracardiac manipulations (transseptal puncture, etc.) required other imaging techniques. Therefore, selective implementation of occluders in vascular bed of laboratory animals (interatrial septum or left atrial appendage, etc.) required roentgenoscopy in addition to echocardiography. Features of provision of the experiment with anesthesia were related to the position of the animal on the operating table, intubation techniques and selection of drugs. In general, all animals underwent the procedure easily and while staying on the pig farm, lived a normal life until the end of the experiment.

**Conclusions.** Transcatheter occluders implantation is possible, effective and relatively safe technique on animal model. Some difficulties of the operation technique in pigs suggest the need for further research and study of the response of the animal to the introduction of a foreign body, in particular, the histotoxicity and compatibility of occluders with biological environment of experimental animals. In case of receiving positive results we can move on to research at the clinical level.

**Key words:** open arterial duct, heart occluder, biological model,  $\beta$ -zirconium alloy.