

Разработка и биологическое апробирование нового спирального окклюдера для эндоваскулярного закрытия артериального протока из низкомодульного бета-циркониевого сплава



Ю. В. Паничкин¹, И. О. Скиба², В. П. Захарова¹,
В. М. Бешляга¹, Е. В. Бешляга¹, Ю. А. Ружин¹,
В. Н. Шиванюк², М. В. Погорелов³

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

² Институт металлофизики имени Г. В. Курдюмова
НАН Украины, Киев

³ Сумской государственной университет

Цель работы — провести биологическое тестирование нового отечественного окклюдера для закрытия открытого артериального протока (ОАП), изготовленного на основе низкомодульного β -циркониевого сплава.

Материалы и методы. Доклинические исследования на механо- и биосовместимость окклюдера проведены на животной модели — 15 клинически здоровых свиньях (трехпородный гибрид йоркшир 1/3, ландрас 1/3, дюрок 1/3) с массой тела ($30,0 \pm 2,5$) кг. Окклюдеры имплантировали под общей анестезией путем пункции бедренной артерии или вены и далее в полость правого желудочка, в подвздошные или бедренные артерии свиней. Все внутрисосудистые и внутрисердечные манипуляции проводили под эхокардиографическим контролем. Животные были выведены из эксперимента через 1, 3 и 6 месяцев после постановки окклюдеров. При патологоанатомическом вскрытии у них проводили забор участков сосудов и окружающих тканей вместе с окклюдерами. По окончании стандартной гистологической проводки приготовлены срезы, обработанные гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону, фукселином по Вейгерту и методом ОКГ по Лукасевичу — Зербино. Препараты исследованы под световым микроскопом для определения степени эндотелизации, тромбообразования, воспаления, кальцификации и некроза.

Результаты и обсуждение. Макроскопическое исследование ткани в области имплантации показало, что устройства частично или полностью (в зависимости от срока после внедрения) покрыты эндотелием. Позиция каждого из устройств соответствовала первоначальному месту установки. Тромбов, вегетаций, аномальных структур не наблюдали ни в устройствах, ни в подлежащих тканях. Поломок и фрагментаций устройств также не обнаружено. При микроскопическом исследовании установлено, что имплантация окклюдеров в сосудистое русло свиней вызвала выраженную пролиферативную реакцию со стороны стенки сосуда. Выраженность ее проявлений зависела от силы механического влияния окклюдера на окружающие ткани и во многом определялась конструктивными особенностями изделия.

Выводы. Имплантация окклюдеров из β -циркониевого сплава в сосудистое русло свиней вызвала выраженную пролиферативную реакцию со стороны стенки сосуда. Пролiferация элементов неинтимы распространялась в дистальном от окклюдера направлении.

Ключевые слова: открытый артериальный проток, эндоваскулярный окклюдер, β -циркониевый сплав, биологическая модель.

Стаття надійшла до редакції 30 червня 2017 р.

Панічкін Юрій Володимирович, д. мед. н., проф., гол. наук. співр.
01030, м. Київ, вул. Б. Хмельницького, 42/11. Тел./факс (44) 275-43-11

© Ю. В. Панічкін, І. О. Скиба, В. П. Захарова, В. М. Бешляга, Е. В. Бешляга, Ю. О. Ружин, В. М. Шиванюк, М. В. Погорелов, 2017

В последние годы в кардиологии и кардиохирургии широкое распространение получили эндоваскулярные методы лечения с использованием стентов, окклюдеров, фильтров, эмболизирующих и других устройств, которые доставляются к сердцу под рентгеновским контролем с помощью специальных катетеров и систем. Ежегодно около двух миллионов больных сердечно-сосудистыми заболеваниями подвергаются эндоваскулярному лечению, в том числе и пациенты с открытым артериальным протоком (ОАП). Еще 20 лет назад лечение данной сердечной аномалии проводили только хирургическим путем. Сегодня этот порок в большинстве клиник устраняют исключительно эндоваскулярным способом.

Со времени первой успешной попытки транскатетерного устранения ОАП W. Portsmann в 1967 г. [21] предложено и усовершенствовано множество различных устройств (окклюдеров) для закрытия артериального протока [12–17, 19].

Поскольку окклюдеры для закрытия ОАП и другие внутрисердечные устройства вынуждены работать в условиях агрессивной среды (кровь) и постоянного, синхронного с сердцем сокращения, к ним предъявляют особые требования. Помимо необходимой биологической совместимости, материал окклюдера должен быть механически совместим с тканями организма. Ему должны быть присущи низкий модуль упругости, высокая обратимая деформация, а также достаточный уровень циклической прочности. При недостаточной механической совместимости значительно сокращается срок службы эндоваскулярного устройства в связи с возникновением ответных реакций организма на имплантат в виде некроза, тромбоза и стеноза. При низком показателе обратимой деформации она может ограничивать физиологические колебания сосуда, вызывая атрофию.

Кроме того, все эндоваскулярные устройства должны иметь достаточную рентгеновскую контрастность, которая необходима при большинстве интервенционных вмешательств, а также низкую магнитную восприимчивость, допускающую в дальнейшем проведение МРТ-диагностик.

Вживляемые окклюдеры должны обладать легкостью транспортировки и установки, а также устойчивостью к длительным циклическим нагрузкам. Это достигается инженерной конструкцией самого окклюдера и запирающего элемента в частности.

И, наконец, существенное значение имеет цена устройства. Она напрямую зависит от себестоимости продукта, а также наличия различных промежуточных звеньев на пути устройства от производителя до покупателя. В настоящее время продажная цена одного комплекта окклюдера исчисляется тысячами гривен, и большинство этих устройств пациенты вынуждены оплачивать сами.

Большинство используемых в настоящее время окклюдеров изготовлены на основе никелида титана (нитинола), который обладает хорошей обратной деформацией и поэтому после снятия внешней нагрузки восстанавливает исходно приданную ему форму («эффект памяти»). Это позволяет широко применять нитинол для изготовления самораскрывающихся эндоваскулярных протезов. Однако недостаточная рентгеноконтрастность сплава требует использования специальных маркеров из других металлов (золото, платина) для улучшения его позиционирования, а повышенная магнитная восприимчивость затрудняет проведение последующих диагностических исследований с помощью МРТ. Кроме того, высокое процентное содержание никеля в этих сплавах таит опасность высвобождения его ионов при электрохимическом взаимодействии имплантата с биологическими средами организма [13, 18]. Свободные ионы никеля могут вызывать токсические эффекты, в частности, замедлять процесс образования неоинтимы [20, 22, 24].

Для замены нитинола в конструкциях окклюдеров усилия многих исследователей были направлены на создание новых специальных сплавов, которые обладали бы необходимой механической и биологической совместимостью с тканями организма, а вживляемые устройства, выполненные на их основе, были бы доступны по цене.

Необходимыми характеристиками обладает материал на основе β -циркониевого сплава (51Zr-31Ti-18Nb), разработанный в Институте металлофизики им. Г. В. Курдюмова НАН Украины. Создание сплава базируется на новых принципах адресного легирования сплавов на основе циркония [2–3]. Выбор соотношения Zr-Ti в сплаве обусловлен тем, что при взаимном легировании этих металлов существенно изменяются параметры кристаллической решетки α -фазы за счет значительной разницы в размерах атомов. Кроме того, с учетом размерного фактора вместо 18 ат. % Ti в состав сплава вводили 18 ат. % Nb для увеличения концентрации валентных электронов до стабилизации β -фазы при комнатной температуре [4]. В результате этих преобразований качественно изменились свойства материала — снизился модуль упругости сплава и повысилась степень его обратимой деформации. Кроме того, разработанный низко модульный β -циркониевый сплав имеет низкую магнитную восприимчивость и высокий уровень рентгеновской контрастности. Физико-механические свойства указанного сплава были исследованы одним из авторов этой статьи [10].

Тест на биосовместимость изделий из β -циркониевого сплава впервые был проведен в Институте химии высокомолекулярных соединений НАН Украины под руководством проф. Н. А. Галатенко [6]. Биосовместимость и гистотоксичность образцов сплава изучали на основе роста и развития клеточ-

ных элементов в подкожной клетчатке белых крыс. Показано, что имплантация образцов сплава в организм животного вызывала клеточную реакцию, которая является нормальным физиологическим ответом организма на внедрение инородного тела.

Исследования на механосовместимость нового сплава с костной тканью проведены также в Институте травматологии и ортопедии НАМН Украины доктором О. А. Юхимчуком под руководством проф. А. В. Калашникова [5]. Механосовместимость изучали на примере металлоостеосинтеза биомеханического перелома бедренной кости кроликов интрамедулярными стержнями с различными модулями упругости. Показано, что использование β -циркониевого низкомолекулярного сплава приближает регенерацию поврежденной костной ткани к восстановительным процессам нормальной кости.

Таким образом, новый низкомолекулярный β -циркониевый сплав демонстрирует высокую механическую стойкость и биосовместимость, что естественно, так как все компоненты данного сплава (Zr, Ti, Nb) относятся к биоинертным металлам (D. Kuroda и соавт.) [18]. Учитывая предшествующий позитивный опыт применения β -циркониевого сплава на животных, мы предложили использовать данный сплав при создании окклюдера для закрытия артериального протока и других патологических сообщений в кардиологии и кардиохирургии.

С учетом современных требований, предъявляемым к вживляемым металлическим конструкциям, ведущий инженер Института физики НАН Украины И. А. Скиба с профессором Ю. В. Паничкиным (Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии им. Н. М. Амосова НАМН Украины) предложили спиральную конструкцию окклюдера для закрытия артериального протока — «Скипан» (по первым буквам фамилий разработчиков), обеспечивающую легкость и надежность имплантации, хорошую визуализацию и стабильность положения в сосудах с разным давлением.

Новый окклюдер для закрытия ОАП представляет собой двуспиральную конструкцию из низкомолекулярного β -циркониевого сплава (рис. 1). Технологически изготовление окклюдера представляет собой сложный процесс со многими последовательно проводимыми звеньями. Слитки сплава были получены методом аргоно-дугового переплава на водоохлаждаемом медном поду массой до 30 г, которые потом подвергались горячей прокатке в ручьевых волоках диаметром до 6 мм. Затем была проведена холодная деформация методом волочения проволоки до окончательных размеров с промежуточными отжигами в электровакуумной печи. Спираль окклюдера первого порядка выполнена на спираленамоточной машине из проволоки диаметром 0,22 мм, размер колец 0,83 мм с учетом большой обратимой деформации. Спираль второго порядка получали на основе спирали первого

порядка с помощью специальных оправок, придавая ей необходимые формы, а затем всю конструкцию подвергали термической обработке в электровакуумной печи. Спираль второго порядка образована кольцами разного диаметра (от 5 до 10 мм) и состоит из трех частей. Собственно obturацию протока осуществляет средняя часть окклюдера, а первая и третья части обеспечивают хорошую визуализацию, легкость имплантации, механическую надежность установки и поддержание устойчивости в системе с разным давлением.

Цель работы — провести биологическое тестирование нового отечественного окклюдера для закрытия открытого артериального протока (ОАП), изготовленного на основе низкомолекулярного β -циркониевого сплава.

Материалы и методы

Доклинические исследования на биомеханическую совместимость и гистотоксичность нового окклюдера для закрытия ОАП, изготовленного на основе низкомолекулярного β -циркониевого сплава, проведены на биологической модели — 15 клинически здоровых свиньях (трехпородный гибрид йоркшир 1/3, ландрас 1/3, дюрок 1/3) с массой тела ($30,0 \pm 2,5$) кг. Работу выполняли с соблюдением требований Европейской конвенции по защите позвоночных животных, которые используются для экспериментов и других научных целей (Страсбург, 1986 г.) и постановления Европейского парламента и ЕС от 22.09.2010 г. об «Общих этических принципах экспериментов на животных». Планирование и сам эксперимент проводили с разрешения комиссий по биомедицинской этике Национального института сердечно-сосудистой хирургии им. Н. М. Амосова НАМН Украины и Национального университета биоресурсов и природопользования Украины.

Под эхокардиографическим контролем посредством транскатетерной техники в полость правого желудочка, в подвздошные или бедренные артерии свиней были имплантированы 19 цилиндрических и дисковых спиралей из β -циркониевого сплава диаметром 5–6 мм и длиной 6–9 мм. По окончании эндоваскулярного этапа и в дальнейшем течении всего периода исследования животные росли и развивались согласно физиологическим нормам. Подробнее методика эксперимента описана ранее [8]. После выведения свиней из эксперимента (через 1, 3 и 6 месяцев) биологический материал был подвергнут рентгеноскопическому, макроскопическому и гистологическому исследованию. Фиксированные в 10% нейтральном формалине участки сосудов, а также другие места имплантации окклюдеров измеряли и фотографировали. Для гистологического исследования из них вырезали фрагменты артерии проксимальнее, на уровне

и дистальнее окклюдера. Из-за повышенной прочности материала обработка препаратов на уровне окклюдера была затруднена. Их приходилось извлекать из образца с максимальной осторожностью, но избежать частичного повреждения не удавалось. Поэтому в дальнейшем для получения адекватных гистологических препаратов использовали Z-образный β -циркониевый стент-модуль длиной 8–10 мм. Гистологические срезы выполняли таким образом, чтобы в получаемом фрагменте не оказывалось переплетений и изгибов элементов конструкции устройства, а прямые металлические нити аккуратно извлекали из образца с помощью глазного пинцета. Вырезанные участки по стандартной технологии обезживали и заливали в парафин. Из парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 5–8 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином (ГЭ) для обзорной микроскопии, пикрофуксином по ван Гизону для дифференцирования коллагеновых волокон и гладкомышечных клеток (ГМК), а также фукселином по Вейгерту для оценки состояния эластического каркаса сосудистой стенки и методом ОКГ по Лукасевичу–Зербино на фибрин. Микроскопию выполняли на микроскопе Olympus BX 41 с цифровой фотоприставкой SP-500 UZ, соединенной с компьютером по программе Quick PHOTO micro 2.3.

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

Целью эксперимента являлось изучение ответной реакции стенки сосуда животного на внедрение инородного тела — окклюдера, а также состояния самих эндovasкулярных устройств после длительного пребывания их в живом организме.

Результаты и обсуждение

При рентгеноскопии, проведенной в различные сроки от начала эксперимента, отмечено, что большинство имплантируемых окклюдеров находилось в зоне их первичной локализации. Два устройства, изначально внедренные в правый желудочек, мигрировали с током крови и оказались соответственно в правой и левой ветвях легочной артерии. Все окклюдеры были механически стабильны, поломок и фрагментирования не выявлено.

При патологоанатомическом вскрытии у подопытных животных не выявлено признаков общей или местной инфекции. На секции внутренние органы поросят (сердце, печень, селезенка, почки, легкие) имели достаточное развитие, нормальную массу тела и конфигурацию в соответствии с возрастом животного. Окклюдеры, внедренные в трабекулярную часть правого желудочка, частично были покрыты бледной гладкой блестящей тканью через 2 месяца после имплантации, почти полностью покрыты эндотелием через 4 месяца и доста-

точно толстой соединительнотканной капсулой к концу 6-го месяца от начала эксперимента (рис. 2). При имплантации эндovasкулярных устройств в бедренные или подвздошные артерии они располагались эксцентрично, занимая 2/3 просвета сосуда (рис. 3). Ни в соединительнотканной капсуле, образующейся вокруг внедренного устройства, ни в окружающей его ткани не выявлено участков некроза, тромбов или вегетаций.

При гистологическом исследовании через 1 месяц после имплантации просвет артерий проксимальнее окклюдера был несколько сплюснен (5500–4470 мкм \times 2000–2700 мкм). Толщина стенок артерий колебалась в пределах 458–783 мкм. В непосредственной близости к окклюдеру отмечали признаки асимметричной пролиферации неоинтимы (рис. 4). Для сравнения интактная подвздошная артерия была округлой формы, диаметром 3502 мкм с шириной просвета 2604 мкм и толщиной стенки 410 мкм.

В области локализации окклюдеров артерии деформированы, диаметр их в некоторых участках достигал 5200 мкм. Стенка сосуда, прилежащая к устройству, резко истончена (20–30 мкм) и фиброзирована. На внутренней ее поверхности видны вмятины от элементов эндovasкулярного устройства (рис. 5). В зонах, где контур окклюдера неплотно прилегал к стенке сосуда, свободные пространства были выполнены грануляционной тканью со значительным количеством лимфоцитов и макрофагов, в том числе и многоядерных. На фоне грануляций отмечались глыбчатые скопления инородного материала черного цвета, а также небольшие очаги некротизированной ткани (рис. 6). Поверхность устройства, обращенная в просвет сосуда, покрыта тонким слоем неоинтимы. На свободном участке стенки артерии видны признаки спазма в виде резкой гофрированности внутренней эластической мембраны (рис. 7).

Через 3 месяца после имплантации просвет артерий проксимальнее окклюдера был несколько сплюснен. Толщина стенок артерий колебалась в пределах 450–780 мкм. На срезах видна очаговая пролиферация неоинтимы (рис. 8). Просвет сосуда в зоне имплантации неправильной формы, редуцирован, в значительной степени выполнен фиброзной тканью, инкапсулирующей элементы окклюдера. Между петлями устройства наблюдали скопления частиц инородного материала (рис. 9). Дистальнее места имплантации в просвет артерии на 1320–1211 мкм своеобразным горбом выступало образование, состоящее из элементов интимы: ГМК, фибробластов и коллагеновых волокон. У основания таких неоинтимальных выростов локализовались округлые полости, заполненные гемосидерином и клетками лимфоидного и макрофагального рядов, а также вкраплениями чужеродного материала, описанного выше (рис. 10).



Рис. 1. Новый отечественный окклюдер для лечения ОАП из низкомолекулярного β -циркониевого сплава

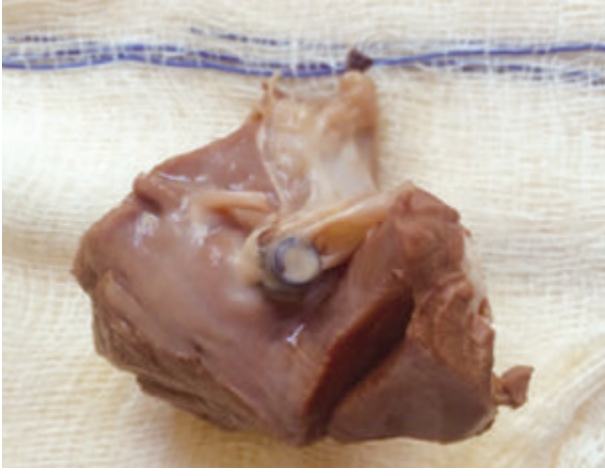


Рис. 2. Макропрепарат окклюдера в полости правого желудочка через 6 месяцев после имплантации



Рис. 3. Окклюдер в подвздошной артерии через 4 месяца после имплантации

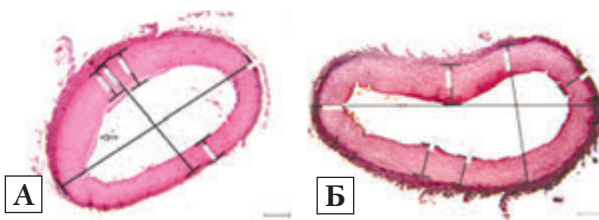


Рис. 4. Участок подвздошной артерии проксимальнее окклюдера через 1 мес после имплантации. Окраска ГЭ, $\times 200$. Видна асимметрия пролиферации неоинтимы (А); неизменная стенка контралатеральной артерии (Б)

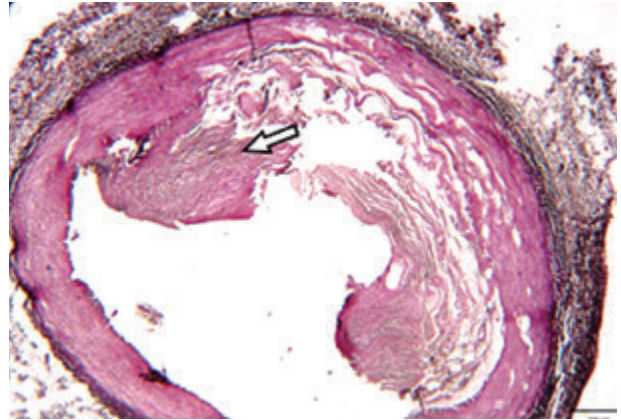


Рис. 5. Участок подвздошной артерии в зоне постановки окклюдера через 1 мес после имплантации. Окраска по Вейгерту, $\times 20$. Видны истончение и повреждение стенки сосуда под окклюдером

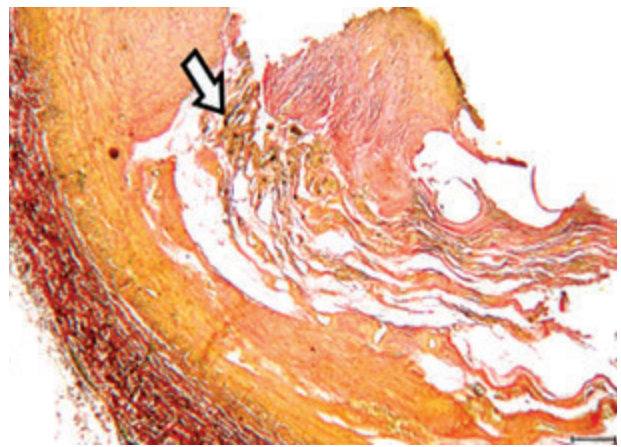


Рис. 6. Подвздошная артерия в зоне постановки окклюдера через 1 мес после имплантации. Окраска по ван Гизону, $\times 100$. Видна капсула вокруг элементов окклюдера, состоящая из грануляционной ткани с включением гранул инородного материала

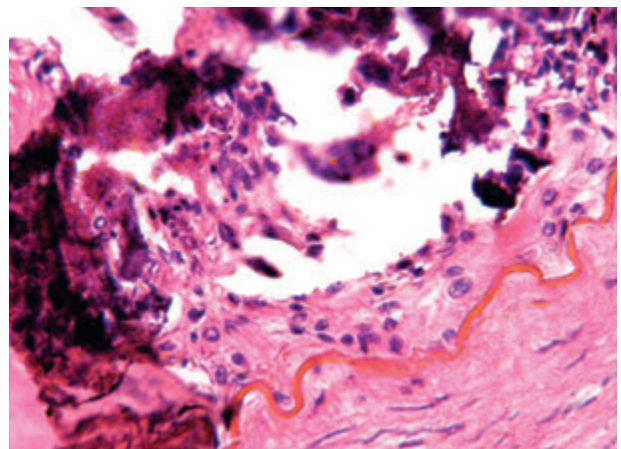


Рис. 7. Подвздошная артерия в зоне постановки окклюдера через 1 мес после имплантации. Окраска ГЭ, $\times 400$. Видны признаки спазма в виде резкой гофрированности внутренней эластической мембраны

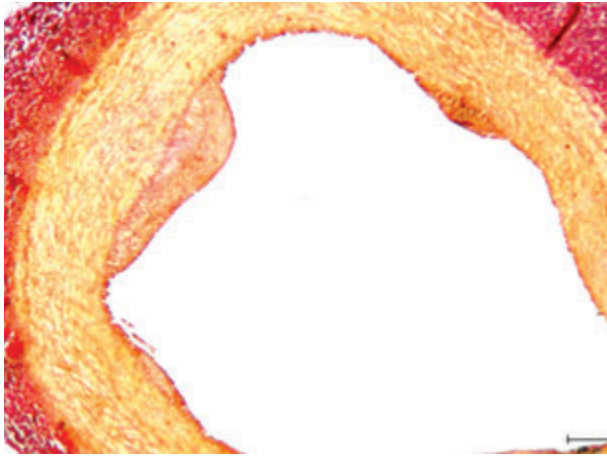
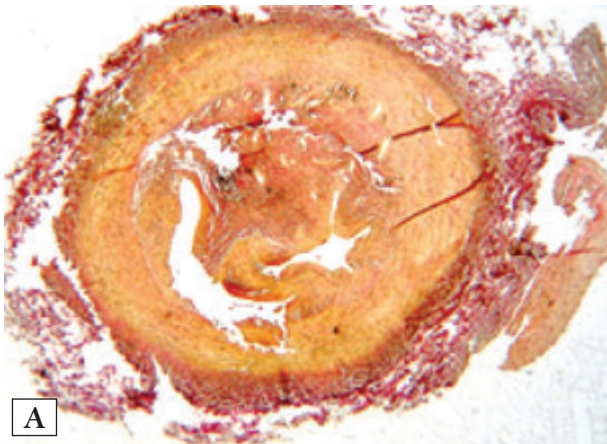
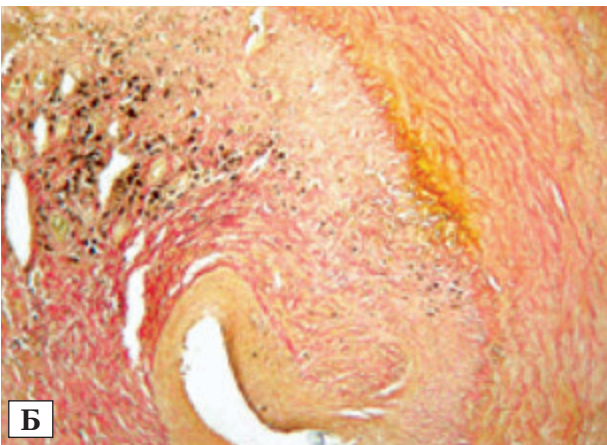


Рис. 8. Участок подвздошной артерии дистальнее постановки окклюдера через 3 мес после имплантации. Видны единичные очаги неоинтимы



А



Б

Рис. 9. Подвздошная артерия в зоне постановки окклюдера через 3 мес. Окраска ГЭ, $\times 200$. Просвет сосуда в зоне имплантации редуцирован, неправильной формы, выполнен фиброзной тканью, инкапсулирующей элементы окклюдера (А). Между петлями окклюдера наблюдается скопление зерен инородного материала (Б)

При исследовании участка подвздошной артерии дистальнее окклюдера через 6 месяцев после имплантации обнаружено, что диаметр сосуда сужен до

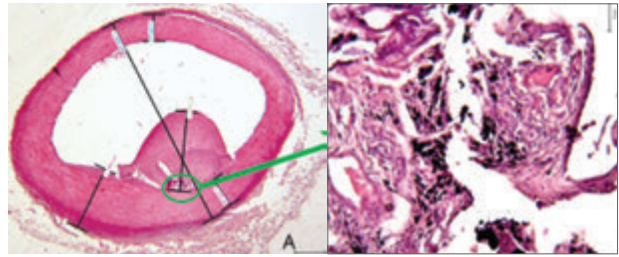


Рис. 10. Подвздошная артерия дистальнее имплантации окклюдера через 3 мес. Видны выраженное (бугристое) разрастание неоинтимы (А), скопление инородного материала черного цвета (Б). Окраска по ван Гизону, $\times 20$ (А); $\times 100$ (Б)

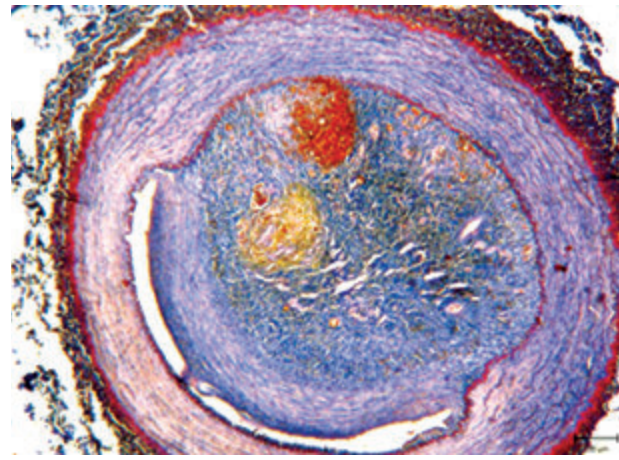


Рис. 11. Участок подвздошной артерии дистальнее окклюдера через 6 мес после имплантации. Окраска MSB, $\times 40$

2945–3635 мкм, а просвет его почти полностью закрыт разрастаниями грануляционной ткани и фиброзирующей неоинтимы. Внутри его также видны скопления инородного материала и гематомы различной давности (рис. 11). При этом признаки лейкоцитарной инфильтрации были минимальными.

Таким образом, гистологическое изучение участков подвздошных артерий, проведенное в разные сроки от начала эксперимента, показало, что в зоне имплантации окклюдеров и дистальнее ее на фоне грануляционной ткани и неоинтимы отмечались скопления лимфоцитов и макрофагов, что, скорее всего, было проявлением реакции организма на внедрение инородного тела. Кроме того, на всех срезах в области имплантации устройств наблюдались включения частиц чужеродного материала черного цвета. Такие же включения локализовались и дистальнее окклюдеров. Можно предположить, что они поступали сюда с током крови. Нахождение их в стенке сосуда не предусмотрено экспериментом и поэтому требует дальнейшего исследования. Незначительные пролиферативные изменения интимы проксимальнее окклюдера можно связать с травмирующим действием турбулентных потоков крови.

Результаты эксперимента показывают, что все окклюдеры в итоге были покрыты биологической тканью невоспалительного генеза, хотя на ранних этапах исследования наблюдали агрегацию лимфоцитов и клеточную воспалительную реакцию, которая уменьшалась с увеличением срока после вмешательства и дистанции от места имплантации. Эти данные совпадают с результатами других авторов [11–13, 22, 24]. К концу 6-го месяца наблюдения эти изменения были уже незаметны. Данные клинического, физиологического и патологоанатомического наблюдений позволяют утверждать, что устройства из β -циркониевого сплава показывают хорошую возможность для имплантации, относительную безопасность, механическую стабильность и клиническую эффективность на биологических моделях. Тем не менее, наличие в препаратах дисперсного материала требует дальнейшего изучения.

Выводы

Окклюдеры для закрытия артериального протока, выполненные на основе низкомолекулярного β -циркониевого сплава, соответствуют требованиям, предъявляемым к эндоваскулярным конструкциям данного вида, и обеспечивают хорошую

Конфликта интересов нет.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста — Ю. П.; изготовление окклюдера — И. С.; проведение операции — В. Б., Ю. Р.; проведение исследований — В. З., Е. Б., В. Ш., М. П.

Литература

1. Бокерия Л. А., Алекян Б. Г., Подзолков В. П. Эндоваскулярное закрытие открытого артериального протока окклюдером Амплатера // Российский журнал педиатрии. — 2003. — № 5. — С. 31–36.
2. Ивасишин О. М., Карасевская О. П., Марковский П. Е., Скиба И. А. Возможности создания нового биосовместимого низкомолекулярного сплава на основе Zr и Ti // Материалы международной конференции, 25–28 апреля, 2011, Львов, Украина, ИМФ НАН Украины. — Львов, 2011. — С. 166–172.
3. Ивасишин О. М., Попов А. А., Карасевская О. П. и др. Фазовые и структурные превращения в низкомолекулярном Zr, Ti, Nb-сплаве при дополнительном легировании Hf // Вісник Українського матеріалознавчого товариства. — 2011. — Вып. 4. — С. 20–30.
4. Ивасишин О. М., Карасевська О. П., Скиба І. О. Біосумісний сплав із низьким модулем пружності на основі системи цирконій — титан // Патент України № 102466 від 10.07.2013, Бюл. № 13.
5. Калашніков А. В., Юхимчук О. А., Федоренко Ю. О. та ін. Біомеханічне обґрунтування низкомолекулярного β (Zr-Ti) сплаву в ортопедії та травматології // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання травматології та остеосинтезу». — К., 2013. — С. 64.
6. Кулеш Д. В., Скиба І. О., Карасевська О. П. та ін. Мікроструктура, механічні властивості та біосумісність Zr-Ti-Nb нового сплаву // Пластична та реконструктивна хірургія. — 2011. — № 2 (XVII). — С. 44–50.
7. Панічкін Ю. В., Скиба І. А., Захарова В. П. и др. Морфологические изменения стенок подвздошных артерий свиней после имплантации спирального устройства для закрытия артериального протока из β -циркониевого сплава (предварительное сообщение) // Серце і судини. — 2016. — № 4 (56). — С. 39–44.

механическую стабильность и биосовместимость на животных моделях.

Имплантация окклюдеров из β -циркониевого сплава в сосудистое русло свиней вызывала выраженную пролиферативную реакцию со стороны стенки сосуда. Пролиферация элементов неоинтимы распространялась в дистальном от окклюдера направлении.

Выраженность проявлений зависела от механического влияния окклюдера на подлежащие ткани и во многом определялась конструктивными особенностями изделия. Формирование неоинтимы потенцирует окклюзирующий эффект спирального устройства.

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

Благодарность

Авторы выражают благодарность руководителю ЧП «Менский аграрник» (Черниговская обл., г. Мена) Гайдукевичу Валерию Владимировичу за помощь в проведении доклинических исследований по имплантации нового отечественного устройства для закрытия артериального протока.

8. Панічкін Ю. В., Скиба І. А., Захарова В. П. и др. Особенности методики проведения доклинического эксперимента по имплантации окклюдера из бета-циркониевого сплава на свиньях как биологической модели // Серце і судини. — 2015. — № 4 (52). — С. 25–30.
9. Панічкін Ю. В., Черпак Б. В., Дитковский И. А. и др. Эндоваскулярное лечение открытого артериального протока // Сердечно-сосудистая хирургия. — 2010. — № 3 (18). — С. 462–465.
10. Попов А. А., Ивасишин О. М., Илларионов Г. и др. Влияние термической обработки и пластической деформации на структуру и модуль упругости биосовместимого сплава на основе циркония и титана // ФММ. — 2012. — Т. 113, № 4. — С. 404–412.
11. Скиба І. А., Карасевська О. П., Мордюк Б. Н. и др. Влияние индуцируемого деформацией бета-гамма превращения на механическое поведение бета-сплавов титана и циркония // Металлофиз. Новейшие технол. — 2009. — Т. 31, № 11. — С. 1573–1586.
12. Bass J. I., Wilson N. Transcatheter occlusion of the patent ductus arteriosus in infants. Experimental testing of a new Amplatzer device // Catheter Cardiovasc. Intervent. — Vol. 83. — P. 250–255.
13. 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 patients with atrial septal defects implanted with an Amplatzeroccluder // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. — 2006. — Vol. 44. — P. 107–112.
14. Cambier P. A., Kirby W. C., Wortham D. C., Moore J. W. Percutaneous closure of small (< 2.5 mm) patent ductus arteriosus using coil embolization // Am. J. Cardiol. — 1992. — 69. — P. 815–816.
15. Celiker A., Aypar E., Karagoz T. et al. Transcatheter closure of patent ductus arteriosus with Nit-Occlud coils // Catheter. Cardiovasc. Interv. — 2005. — Vol. 65. — P. 569–576.
16. Faella H. J., Hijazi Z. M. Closure of the patent ductus arteriosus with amplatzerPDA devise: Immediate results of international clinical trial // Cardiovasc. Intervent. — 2000. — Vol. 51. — P. 50–54.

17. Gruenstein D.H., Bass J.L. Experimental Aevaluation of a new articulated Amplatzer ductal occlude device without fabric // Catheter. Cardiovascular. Interventional. – 2009. – Vol. 74. – P. 482–487.
18. Kuroda D., Ninomi M., Morinaga M. et al. Design and Mechanical properties of new beta type titanium alloys for implant materials // Mater. Sci. Eng. – 1998. – Vol. A243. – P. 244.
19. Masura J., Walsh K. P., Thanopoulous 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. 878–882.
20. Niinomi M. Mechanical biocompatibilities of titanium alloys for biomedical applications // J. Mech. Behav. Biomed. Mater. – 2008. – Vol. 1. – P. 30–42.
21. Portsmann W., Wierny L., Warnke H. Catheter closure of patent ductus arteriosus: 62 cases treated without thoracotomy // Radiol. Clin. North Am. – 1971. – Vol. 9. – P. 203–218.
22. 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. 451–457.
23. Sigler M., Jux C. Biocompatibility of septal defect closure devices // Heart. – 2007. – Vol. 93. – P. 444–449.
24. 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.

Розробка і біологічне випробування нового спірального оклюдера для ендovasкулярного закриття артеріальної протоки з низькомодульного бета-цирконієвого сплаву

**Ю. В. Панічкін¹, І. О. Скиба², В. П. Захарова¹, В. М. Бешляга¹,
Є. В. Бешляга¹, Ю. О. Ружин¹, В. М. Шиванюк², М. В. Погорелов³**

¹ ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», Київ

² Інститут металофізики імені Г. В. Курдюмова НАН України, Київ

³ Сумський державний університет

Мета роботи — провести біологічне тестування нового вітчизняного оклюдера для закриття відкритої артеріальної протоки (ВАП), виготовленого на основі низькомодульного β-цирконієвого сплаву.

Матеріали і методи. Доклінічні дослідження механо- і біосумісності оклюдера проведені на біологічній моделі — 15 клінічно здорових свинях (трипородний гібрид — йоркшир 1/3, ландрас 1/3, дюрок 1/3) з масою тіла (30,0 ± 2,5) кг. Оклюдери імпантували під загальною анестезією тварин шляхом пункції стегнової артерії або вени з подальшою імпантацією виробів у порожнину правого шлуночка, клубові та стегові артерії свиней. Усі внутрішньосудинні та внутрішньосерцеві маніпуляції здійснювали з ехокардіографічним контролем. Тварин вивели з експерименту через 1, 3, 6 місяців, після чого взяли ділянки судин і навколишніх тканин разом з оклюдером. Після закінчення стандартної гістологічної проводки приготували зрізи, оброблені гематоксиліном та еозином, пікрофуксином за ван Гізеном, фукселіном за Вейгертом і методом ОЧГ за Лукасевичем — Зербіно. Препарати досліджували за допомогою світлового і растрового мікроскопів для визначення ступеня ендотелізації, тромбоутворення, запалення, кальцифікації та некрозу.

Результати та обговорення. Макроскопічні дослідження тканин у ділянці імпантації показали, що пристрої частково або повністю (залежно від терміну після впровадження) вкриті ендотелієм. Позиція кожного з пристроїв відповідала первинному місцю встановлення. Тромби, вегетації, аномальні структури не спостерігали ні в пристроях, ні в навколишніх тканинах. Виходу з ладу або фрагментації пристроїв також не виявлено. Мікроскопічні дослідження показали, що імпантація оклюдерів у судинному руслі свиней викликає виражену проліферативну реакцію з боку стінки судини. Виразність виявів залежала від механічного впливу оклюдера на навколишні тканини й багато в чому визначалася конструктивними особливостями виробу.

Висновки. Імпантація оклюдера з β-цирконієвого сплаву в судинні русла свиней викликає виражену проліферативну реакцію з боку стінки судини. Проліферація елементів неointими поширюється в дистальному від оклюдера напрямку.

Ключові слова: відкрита артеріальна протока, ендovasкулярний оклюдер, β-цирконієвий сплав, біологічна модель.

Development and biological testing of new spiral occluder made on the basis of low modulus beta-zirconium alloy for ductus arteriosus endovascular closure

**Yu. V. Panichkin¹, I. O. Skiba², V. P. Zakharova¹, V. M. Besleaga¹,
E. V. Besleaga¹, Yu. O. Ruzhin¹, V. M. Shivanyuk², M. V. Pogorelov³**

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

² G. V. Kurdyumov Institute for Metal Physics of NAS of Ukraine, Kyiv

³ Sumy National University

The aim — the development and biological testing of the new domestic occluder for closing a patent ductus arteriosus, made on the basis of low modulus of beta-zirconium alloy.

Materials and methods. Preclinical studies of mechanical and bio-compatibility of the occluder were performed on the biological model — 15 clinically healthy pigs (three-pedigree hybrid Yorkshire 1/3, Landrace 1/3, Duroc 1/3), weight 35.0 ± 2.5 kg. Experimental implantation of occluders (19 pieces) was performed under general anesthesia by puncture of the femoral artery or vein, followed

by implantation of articles into the cavity of the right ventricle, iliac and femoral arteries. All intravascular and intracardiac manipulations were echocardiography monitored. The starting dates of the study were 1, 3 and 6 months from the start of the experiment. Then the animals were excluded from the experiment, vessels specimen and surrounding tissue sections were taken together with the occluder. After the standard histological wiring sections were prepared and treated with hematoxylin and eosin, picro fuchsin according to van Gison, fuchselin according to Weigert and method of laser by Lukasiewicz – Zerbino. The specimens were examined under a microscope to determine the extent of endothelization, thrombus formation, inflammation, necrosis and calcification.

Results and discussion. Macroscopic tissue examinations in the area of implantation demonstrated that occluders were partially or completely (depending on a term of implantation) covered with endothelium. The position of every device corresponded the initial positioning. Clots, vegetations, abnormal structures were not found either in devices or surrounding tissues. The breakages or fragmentation of devices was not observed. Microscopic examinations demonstrated that the implantation of foreign bodies (occluders) of β -zirconium alloy in the bloodstream of pigs caused pronounced proliferative response on the part of the vessel wall. Intensity of manifestations depended on the the mechanical effect of the occluder on the underlying tissues and it is largely determined by structural features of the product.

Conclusions. Implantation of the occlude, made on the basis of low modulus tsirkonievogo beta alloy, into pigs' vessels caused marked proliferative reaction from walls of vessels. Proliferation of neointimal elements extends distally from the occluder.

Key words: patent ductus arteriosus, heart occluder, β -zirconium alloy, biological model.