

УДК 57

ВЛИЯНИЕ БИОМЕХАНИЧЕСКОЙ СОВМЕСТИМОСТИ И ТРОМБОГЕННОСТИ НОВОГО СИНТЕТИЧЕСКОГО СОСУДИСТОГО ПРОТЕЗА НА ЕГО ИНТЕГРАЦИЮ В АРТЕРИАЛЬНОЕ РУСЛО (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

© 2021 г. Ю. М. Цыганков^{1,*}, А. А. Сергеев¹, Ш. Т. Жоржолиани¹, А. Д. Шепелев², С. В. Крашенинников², Т. Х. Тенчуринов², А. В. Агафонов¹, А. Ю. Городков¹, академик РАН Л. А. Бокерия¹

Поступило 18.05.2021 г.

После доработки 22.05.2021 г.

Принято к публикации 23.05.2021 г.

Общим недостатком современных синтетических сосудистых протезов являются тромбогенность и отсутствие биомеханической совместимости с протезируемым сосудом. Для выяснения роли этих факторов в процессах интеграции протеза методом электроспиннинга были изготовлены протезы из известных материалов: поликапролактона, полиуретана и смеси фторсодержащего синтетического каучука СКФ-26 с фторопластом Ф-26. Прорастание протезов сравнивали со стандартным протезом из пористого ПТФЭ при имплантации свиньям в инфраренальный отдел аорты. Упруго-деформационные свойства протезов исследовали методом эластометрии в физиологическом диапазоне нагрузок. Тромбогенность материалов определяли по количеству адгезированных тромбоцитов. Пройдяемость протезов проверяли по данным аортографии. Прорастание протезов оценивали по данным гистологического исследования. Показано, что при данном наборе материалов биомеханическая совместимость оказалась более важным фактором интеграции, чем тромбогенность материала.

Ключевые слова: эластичность, брюшной отдел аорты, пульсация, протез кровеносного сосуда, тромбогенность

Список сокращений: ПТФЭ – политетрафторэтилен, ПУ – полиуретан, ПКЛ – поликапролактон, ПКС – протез кровеносного сосуда

DOI: 10.31857/S2686738921050309

ВВЕДЕНИЕ

Развитие новой технологии электроформования методом электроспиннинга для изготовления протезов кровеносных сосудов (ПКС) позволяет создавать конструкции с заданными упруго-деформационными свойствами. Применение этой технологии с использованием традиционных синтетических материалов для изготовления изделий этого класса позволило разделить факторы эластичности и тромбогенности по их влиянию на процесс прорастания синтетического протеза при имплантации в артериальный сосуд.

Эластичность протеза является мерой биомеханической совместимости ПКС с отрезками нативного артериального сосуда. Биомеханически совместимый протез обеспечивает геометрический и гидродинамический континуум вдоль пути эволюции потока крови. При этом капсула, формируемая вокруг такого синтетического протеза, деформируется под действием пульсового давления, что неизбежно должно влиять на степень ее организации.

Тромбогенность материала протеза является мерой гемосовместимости и отражает комплекс процессов, происходящих на инородной поверхности при контакте с кровью реципиента. Для проверки тромбогенности оценивали степень адгезии тромбоцитов из нативной крови на поверхности материала в условиях *ex vivo* [1]. Этот метод показал свою релевантность в отношении материалов, контактирующих с потоком крови.

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия

² НИЦ «Курчатовский институт», Москва, Россия

*e-mail: tsigankov_yura@mail.ru

Целью работы было сравнение процессов вживления трубчатого синтетического матрикса, изготовленного из материалов, отличающихся по тромбогенности и упруго-деформационным свойствам, при имплантации в брюшную аорту свиней.

МЕТОДЫ

Для оценки тромбогенности цилиндрические камеры с 16 закрепленными образцами материалов перфузировали нативной кровью свиньи со сдвиговой скоростью 200 сек^{-1} в течение 1 мин. затем образцы промывали и окрашивали акридиновым оранжевым.

Подсчет тромбоцитов, адгезированных на поверхности материалов, проводили по микрофотографиям в ПО TopView, полученным на люминесцентном микроскопе в ультрафиолетовой зоне спектра (длина волны 330–400 нм). Абсолютным показателем тромбогенности является коэффициент отношения площади, покрываемой тромбоцитами, к общей площади поля, выраженный в процентах. Так как степень адгезии существенно зависит от состояния животного, итоговый результат был представлен в относительных единицах, относительно показателя адгезии тромбоцитов на контрольном образце из фторопласта медицинского класса (Ф-4).

Изготовление трубчатых волоконных сосудистых протезов проводили методом электроспиннинга на однокапиллярной лабораторной установке с высоковольтным источником Spellman SL130PN30/1005 в НИЦ “Курчатовский институт”. Для формования образца использовали капилляр конструкции “колокольчик” [2] с аэродинамическим сопротивлением 10 мм вод. ст. В качестве осадительного электрода использовали заземленный стальной цилиндр длиной 10 см и диаметром торцов 10.5 мм с чистотой поверхности 7. Электрод вращался со скоростью 50 об/мин и совершал возвратно-поступательные движения для получения более равномерного покрытия электрода.

Эластомерию образцов ПКС проводили на универсальной испытательной машине INSTRON 5965 при однократном растяжении с постоянной скоростью и при циклическом растяжении (50 тыс. циклов). Исходные размеры ПКС были подобраны с учетом растяжения протеза при физиологическом пульсирующем давлении [3].

Эксперименты проведены на 12 свиньях самках породы Ландрас. Операции были проведены в условиях ИВЛ, с внутривенной анестезией. Каждому животному в инфраренальный отдел аорты был имплантирован один образец ПКС (диаметр 10 мм, длина 30 мм). Доступ к аорте осуществляли забрюшинно слева. Всего было имплантировано 3 протеза из поликапролактона (ПКЛ), 3 протеза из полиуретана (ПУ), 4 протеза из смеси

СКФ–26 + Ф–26 и 2 стандартных протеза из пористого политетрафторэтилена (ПТФЭ, производства НПК “Экофлон”, Россия). Для повышения стабильности структуры матриксов из СКФ–26 + Ф–26 по отношению к длительным пульсирующим нагрузкам готовые матриксы подвергали радиационной обработке γ -облучением (источник Co^{60} ; поглощенная доза 0.3 МГр). Использованные синтетические материалы уже были применены в конструкциях экспериментальных ПКС [4] и в целом удовлетворяют требованиям, предъявляемым к материалам для эндопротезирования.

Контроль проходимости и пульсацию протезов проверяли на 3-й день и на 30-е сутки после имплантации с помощью аортографии. Степень прорастания протеза оценивали по данным гистологического исследования.

Все эксперименты проводили согласно этическим нормам, регламентирующим эксперименты на животных в соответствии с международными нормативно-правовыми документами [5, 6].

РЕЗУЛЬТАТЫ

По величине относительного показателя тромбогенности использованные материалы различались следующим образом: ПКЛ (0.065), ПУ (0.102), фторопласт Ф-4 (1.0) и СКФ–26 + Ф–26 (1.748). Таким образом, материал СКФ–26 + Ф–26 проявил максимальные, а материал ПКЛ – минимальные тромбогенные свойства.

Эластометрические исследования трубчатых матриксов из использованных материалов показали, что образцы из ПКЛ практически ригидны при физиологическом уровне нагрузок (податливость при пульсациях 50–150 мм рт.ст. составляла 0.07%/мм рт.ст.), образцы из ПУ обладали умеренной податливостью (0.12%/мм рт.ст.), а податливость образцов из СКФ–26 + Ф–26 была сравнима с податливостью нативной аортальной стенки (0.33%/мм рт.ст.).

Все образцы сосудистых протезов при имплантации в брюшную аорту сохранили проходимость в течение всего срока имплантации (1 мес).

По данным аортографии пульсация образцов протезов из ПКЛ и из ПТФЭ, имплантированных в брюшную аорту, отсутствовала, пульсация у образцов протезов из ПУ была минимальна (0.4%) и сохранялась только в первые сутки после операции. Пульсация образцов протезов из СКФ–26 + Ф–26 лишь немного ослабевала в течение срока имплантации. Систолическая податливость аорты при давлении (120/80 мм рт.ст.) проксимальнее протеза СКФ–26 + Ф–26, на 30-е сутки изменилась с 5.4 до 4.4%, а в средней части протеза податливость снизилась с 5.6 до 4.4%. В аорте, дистальнее протеза, податливость

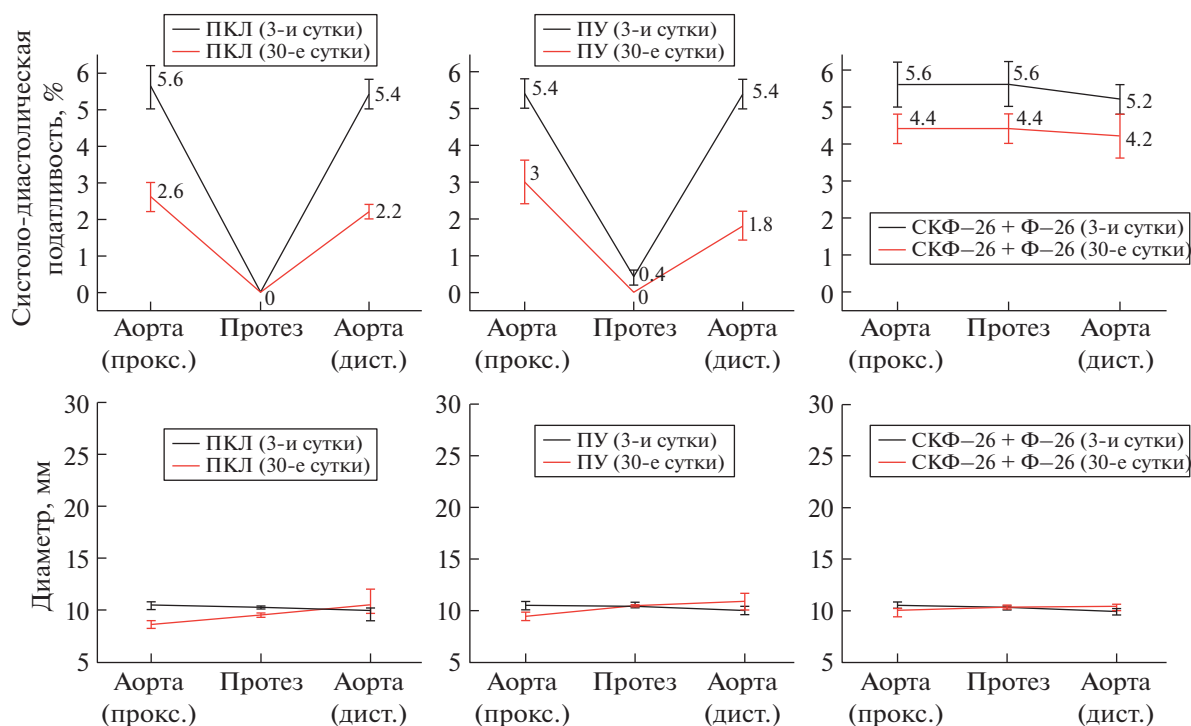


Рис. 1. Систоло-диастолическая податливость и диаметр аорты и ПКС из ПКЛ (слева), ПУ (в центре) и СКФ-26 + Ф-26 (справа) при давлении в аорте 120/80 мм рт.ст. на 3-и и 30-е сутки по данным аортографии. Данные для образца протеза из пористого ПТФЭ совпадают с данными для ПКЛ.

уменьшилась с 5.2 до 4.2%. Средний диаметр протеза СКФ-26 + Ф-26, аорты проксимальнее и дистальнее протеза на 30-е сутки увеличились менее, чем на 2% от первоначальных значений (рис. 1).

По данным гистологического исследования через 1 мес после имплантации капсула образцов протезов из ПКЛ и из ПТФЭ состояла из фиброзной ткани с хаотично расположенными клетками фибробластического ряда и воспалительными инфильтратами. Относительно тонкая капсула образцов протезов из ПУ содержала клетки фибробластического ряда так же без четкой структурной организации.

Капсула образцов протезов из СКФ-26 + Ф-26 имела слоистую структуру. Наружная капсула протеза представлена соединительной тканью. Во внутренней капсуле ближе к просвету сосуда гладкомышечные клетки ориентированы продольно, а гладкомышечные клетки, расположенные ближе к протезу, — поперечно, внутренняя поверхность капсулы протеза покрыта тонкой псевдоинтимой. Строма протеза пронизана соединительной тканью (рис. 2).

По критерию тромбогенности материал СКФ-26 + Ф-26 проявил себя хуже других материалов, тогда как по критерию прорастания трубчатые образцы из этого материала проявили высокую степень интеграции с признаками структурной

дифференциации тканей в составе капсулы. При этом вновь сформированная стенка сосуда имеет слоистую структуру и напоминает строение нативной аорты. Ремоделирование проточного канала аорты вблизи проксимального и дистального анастомозов при имплантации эластичных образцов из СКФ-26 + Ф-26 также было минимальным по сравнению с протезами из других материалов.

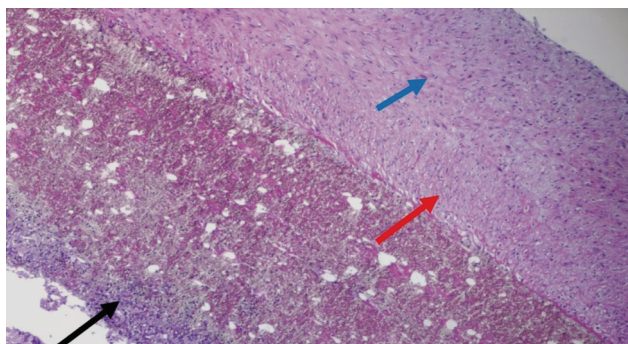


Рис. 2. Микрофотография образца протеза СКФ-26 + Ф-26. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$. Во внутренней капсуле протеза определяется слоистость структуры, которая проявляется в продольном (синяя стрелка) и поперечном (красная стрелка) расположении гладкомышечных клеток относительно оси сосуда. Видны участки заселения клетками стромы протеза (черная стрелка).

Таким образом, показано, что биомеханическая совместимость имеет более существенное влияние на интеграцию синтетического сосудистого протеза при его имплантации в артериальное сосудистое русло, чем тромбогенность материала. Вероятно, адекватная физиологическая нагрузка пульсовым давлением и функциональная деформация ткани формируемой капсулы в большей степени позволяют обеспечить адекватное качество прорастания синтетического протеза.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 16-15-00109).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дюрова Н.Б., Носкова Т.И., Новикова С.П. и др. Сборник методических рекомендаций по оценке биосовместимых свойств искусственных материалов, контактирующих с кровью. — Москва, Комитет по новой медицинской технике Минздрава СССР 1991 С. 70.
2. Дружинин Э.А. Производство и свойства фильтрующих материалов Петрянова из ультратонких полимерных волокон. М.: ИздАТ, 2007. 280 с.
3. Zhorzholiani Sh.T., Talygin E.A., Krashennnikov S.V., Tsigankov Y.M., Agafonov A.V., Gorodkov A.Yu. et al. Elasticity change along the aorta is a mechanism for supporting the physiological self-organization of tornado-like blood flow. // Human Physiology. 2018. V. 44. № 5. P. 532–540.
4. Попова И.В. Экспериментальное изучение сосудистого протеза, изготовленного методом электроспиннинга, 14.01.26, ФГБУ “ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина” Минздрава России. 29.06.2016.
5. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes EST № 123, Strasbourg, 18.03.1986.
6. Euroguide on the accommodation and care of animals used for experimental and other scientific purposes. 2007. FELASA: Federation of European Laboratory Animal Science Associations, 25 Shaftesbury Avenue, London W1D 7EG, UK.

THE EFFECT OF MECHANICAL COMPATIBILITY AND OF THROMBOGENICITY ON THE INGROWTH OF A NEW SYNTHETIC VASCULAR PROSTHESIS (EXPERIMENTAL STUDY)

Y. M. Tsigankov^{a, #}, A. A. Sergeev^a, Sh. T. Zhorzholiani^a, A. D. Shepelev^b, S. V. Krashennnikov^b, T. Kh. Tenchurin^b, A. V. Agafonov^a, A. Yu. Gorodkov^a, and academician of the RAS L. A. Bockeria^a

^a Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

^b National Research Center Kurchatov Institute, Moscow, Russian Federation

[#]e-mail: tsigankov_yura@mail.ru

Common disadvantages of modern synthetic vascular prostheses are thrombogenicity and lack of biomechanical compatibility with the prothesized vessel. To elucidate the role of these factors in the prosthesis integration, prostheses specimens were made by the electrospinning from the known materials: polycaprolactone, polyurethane and a mixture of fluorine-containing synthetic rubber FKM-26 with fluoroplastic F-26. The germination of the prostheses was compared with standard e-PTFE prosthesis in the pigs' infrarenal aorta. The elastic properties of prostheses were studied by elastometry under the physiological range of loads. The thrombogenicity of the materials was determined by the number of platelets adhered to material surface exposed to native blood. The patency of the prostheses was checked by aortography. The germination of prostheses was assessed in the histological examination. It has been shown that with this set of materials, biomechanical compatibility turned out to be a more important factor of integration than the material thrombogenicity.

Keywords: elasticity, abdominal aorta, pulsation, vascular prosthesis, thrombogenicity