

УДК 616-77:615.46

DOI: 10.17802/2306-1278-2017-6-3-131-142

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ МОДИФИКАЦИИ ПОВЕРХНОСТИ МЕТАЛЛИЧЕСКИХ ЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ СТЕНТОВ В РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМЫ РЕСТЕНОЗОВ (ОБЗОР, 2 ЧАСТЬ)

А. И. ЛОТКОВ^{1,3}, В. Г. МАТВЕЕВА², Л. В. АНТОНОВА², О. А. КАШИН¹,
А. Н. КУДРЯШОВ⁴

¹*Институт физики прочности и материаловедения СО РАН, Томск, Россия*

²*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия*

³*Томский государственный университет, Томск, Россия*

⁴*ООО «Ангиолайн», Новосибирск, Россия*

модификации эндоваскулярных стентов

Резюме. Вторая часть обзора посвящена вариантам модификации металлических стентов для ускорения эндотелизации *in situ*. Представлены разработки, направленные на захват эндотелиальных прогениторных клеток из кровотока с помощью специфических антител. Описаны возможности улучшения адгезии и интеграции эндотелиальных клеток на поверхности за счет формирования сайтов клеточного распознавания и имитация структур внеклеточного матрикса. Проанализированы различные способы физической и химической модификации, способствующие созданию условий для скорейшего формирования функционально состоятельного эндотелиального слоя на искусственных поверхностях. Определен круг проблем и ограничений в использовании каждого из методов.

Ключевые слова: металлические стенты, рестеноз, модификация поверхности, эндотелизация.

SURFACE MODIFICATION OF BARE-METAL STENTS FOR PREVENTING RESTENOSIS (PART 2)

A. I. LOTKOV^{1,3}, V. G. MATVEEVA², L. V. ANTONOVA², O. A. KASHIN¹,
A. N. KUDRYASHOV⁴

¹*Institute of Strength Physics and Materials Science of Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia*

²*Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russia*

³*National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia*

⁴*LLC «Angiolyayn», Novosibirsk, Russia*

endovascular stents modification

Here we review the modifications of the metal stents to enhance *in situ* endothelialization, particularly antibody-mediated adhesion of endothelial progenitor cells. We focus on the strategies employing cell adhesion molecules and extracellular matrix proteins. We also encompass other physical and chemical approaches for surface biofunctionalization with their advantages and shortcomings.

Keywords: bare-metal stents, restenosis, surface modification, endothelialization

В предыдущей части были рассмотрены варианты антипролиферативных и антитромботических покрытий, связанных с нанесением лекарственных веществ на поверхность металла, а также ее эндотелизации *in vitro*. Эндотелизация стентов *in situ* не имеет ряда недостатков, характерных для предыдущих направлений, представляет собой наиболее приемлемый вариант для

экстренных сосудистых вмешательств и вызывает активный коммерческий интерес, поскольку такие стенты всегда готовы к использованию и не требуют проведения культуральных работ. В данном случае успешность процедуры имплантации напрямую связана со скоростью эндотелизации поверхности, и все методы модификации связаны с ускорением этого процесса.

Эндотелизация поверхности материала *in situ*

Индукция эндотелизации *in situ* может осуществляться несколькими способами:

- а) захват эндотелиальных прогениторных клеток из кровотока посредством поверхностной модификации материала с помощью специфических антител;
- в) имитация структур внеклеточного матрикса на поверхности металлических материалов;
- с) создание условий, способствующих скорейшему формированию функционально состоятельного эндотелиального слоя на искусственных поверхностях с использованием физической, химической модификации.

Эндотелизация *in situ* с помощью захвата эндотелиальных прогениторных клеток (EPCs)

Перспективным направлением в эндотелизации сосудистых стентов является захват из крови циркулирующих EPCs для ускорения эндотелиализации аутологичными клетками. Успех во многом зависит от правильного выбора иммобилизованных на поверхности материала молекул для захвата EPCs, которые должны обладать высокой специфичностью. Неспецифическое связывание с другими типами клеток или белками плазмы будет конкурировать за сайты связывания с EPCs, что в конечном итоге приведет к задержке эндотелизации [1].

В настоящее время для захвата из кровотока циркулирующих EPCs на поверхность стента с помощью спейсера (прокладки) иммобилизуют различные виды молекул, в том числе моноклональные антитела CD34, KDR/Flk-1 и CD133 [2-4]. Показано, что иммобилизация на внутренней поверхности имплантата CD34 антител заметно усиливает захват из кровотока EPCs. Так, на стентах из нержавеющей стали с иммобилизованными CD34- антителами полная эндотелизация наступала через 48 часов после имплантации, при этом значительно ингибировалась гиперплазия неоинтимы [2]. Однако в более длительном периоде наблюдения получены менее обнадеживающие результаты [5] ввиду формирования гиперплазии неоинтимы. Возможной причиной такой неудачи может являться неспецифическое связывание спейсера (прокладки) с белками плазмы. Использование полиэтилен-

гликоля в качестве спейсера при поверхностной иммобилизации биомолекул с целью снижения неспецифического взаимодействия дало положительные результаты. Был разработан метод ковалентного связывания полиэтиленгликоля с поверхностью титана и последующей иммобилизацией CD34 на поверхности [6]. Такая модификация поверхности способствовала адгезии EPCs и подавляла адгезию гладкомышечных клеток.

Способ иммобилизации CD34-антител на поверхности материала оказывает влияние на их биоактивность. Иммобилизованные антитела могут располагаться на поверхности материала либо случайным образом, либо иметь определенную пространственную ориентацию. Большинство иммобилизованных случайным образом антител, как правило, теряют свою активность и денатурируются [7, 8]. Причина данного феномена заключается в том, что возникают стерические препятствия для связывания рецепторов клеток с неправильно ориентированными на поверхности материала антителами, а также создаются помехи от смежно иммобилизованных антител. Поэтому для повышения биологической активности иммобилизованные антитела должны быть ориентированы таким образом, чтобы их антигенсвязывающие участки направлялись в сторону просвета сосуда [8]. Li и коллегами выполнена иммобилизация CD34- антител к поверхности титана с помощью системы авидин-биотин и дополнительной адсорбцией протеина-A, имеющего пространственно ориентированный Fab-фрагмент для связывания Fc-фрагмента анти-CD34 антител [9]. Данный способ иммобилизации антител способствовал хорошей адгезии EPC *in vitro*, а также почти полной эндотелизации поверхности через 2 часа после имплантации стентов животным.

Негативный момент использования CD34 для захвата EPCs из кровотока связан с тем, что этот рецептор не является специфичным для EPCs и представлен на поверхности ряда клеток-предшественников, в том числе гладкомышечных [10]. Упомянулось, что гладкомышечные клетки – главные участники процесса гиперплазии неоинтимы [11], поэтому неселективное связывание CD34 может являться основным фактором, способствующим одновременному захвату из крови предшественников гладкомышечных клеток и формированию рестеноза.

CD133 – более специфичный маркер, характеризующий зрелый фенотипа EPC [12]. Работа Xue Wu с соавторами демонстрирует, что иммобилизация на стентах из нержавеющей стали анти-CD34 и анти-CD133 антител в условиях *in vivo* дает различные результаты [4]. На стентах, покрытых анти-CD133, происходила более ранняя адгезия эндотелиальных клеток и более эффективное ингибирование рестеноза в отдаленные сроки имплантации (12 недель) по сравнению со стентами с анти-CD34 антителами [4].

Для повышения селективности связывания EPCs и снижения гиперплазии неоинтимы предлагается использовать рецептор KDR/Flk-1 (kinase insert domain receptor/fetal liver kinase-1), который экспрессируется на клетках с эндотелиальным потенциалом [13, 14]. В экспериментах *in vitro* показано, что иммобилизованные на твердой поверхности (стекло) рекомбинантные анти-KDR антитела позволяют с высокой селективностью связываться с KDR+ клетками. При этом пространственно ориентированные антитела демонстрируют значительно более эффективный захват клеток по сравнению с хаотично ориентированными [3]. Данный подход находится в стадии разработки, и в настоящее время отсутствие исследований *in vivo* не позволяет сделать однозначные выводы о его преимуществах. Кроме того, низкое содержание в периферической крови KDR+ клеток и их неоднородность также вызывают вопросы. Известно, что в периферической крови только 1% CD34+ клеток экспрессируют KDR рецептор, при этом только часть KDR+ клеток экспрессирует CD34+ [13, 15].

Неоднородность популяции EPCs значительно затрудняет выбор специфического маркера. Первоначально термин EPCs был предложен для обозначения циркулирующих в крови клеток костно-мозгового происхождения, обладающих способностью дифференцироваться в зрелые эндотелиальные клетки [16]. В настоящее время предложено два метода идентификации EPCs, которые стали универсальными:

1) с помощью специфических поверхностных маркеров,

2) идентификация клеток, которые дифференцируются в зрелые ECs при специфических условиях культивирования.

По функциональным и фенотипическим признакам EPCs можно разделить на ранние и поздние. Ранние EPCs экспрессируют на своей

поверхности CD14, CD45, CD34, CD133 и рецептор к VEGF (VEGFR). Поздние EPCs имеют все характеристики эндотелиальных клеток, экспрессируют CD34 и VEGFR, но на их поверхности не представлены рецепторы CD14, CD45 и CD133 [15, 17-20]. Эти два типа клеток обладают различным пролиферативным потенциалом. Для ранних EPCs характерна низкая пролиферативная активность, тогда как поздние EPCs способны к быстрому делению [21]. Ранние EPCs являются основными участниками репарации сосудистой стенки в случаях незначительных сосудистых повреждений [21]. Эти клетки способны усилить ангиогенез путем секреции проангиогенных цитокинов и, таким образом, обеспечить выживание резидентных эндотелиальных клеток и пролиферацию поздних EPCs. Поздние EPCs с высокой пролиферативной активностью, напротив, играют решающую роль в репарации обширных сосудистых повреждений [22]. Ввиду столь выраженных различий в функциональных и фенотипических характеристиках различных видов EPCs успех быстрой эндотелизации сосудистых имплантатов с помощью привлечения EPCs из кровотока напрямую зависит от понимания биологии этих клеток.

В отличие от ранних EPCs, поздние EPCs напрямую дифференцируются в эндотелиальные клетки и никогда не дифференцируются в гладкомышечные клетки, что дает основания для активного поиска новых методов с использованием аптамеров, полученных от поздних EPCs [1]. Аптамер представляет собой короткую олигонуклеотидную последовательность, которая связывается с соответствующими лигандами с высоким сродством и специфичностью [23]. Аптамеры могут специфически связываться с пептидами, белками, лекарственными препаратами, органическими и неорганическими молекулами и даже целыми клетками [24-27]. С помощью технологии систематической эволюции лигандов экспоненциальным обогащением SELEX (systematic evolution of ligands by exponential enrichment) получены аптамеры с высоким сродством к EPCs, которые после иммобилизации на полимерных дисках в экспериментах *in vitro* продемонстрировали эффективный захват EPCs, дифференцирующиеся в эндотелий-подобные клетки в течение 10 дней [28]. Однако эндотелиальные предшественники *in vitro* обладают различными паттернами экспрессии на клеточной поверх-

ности по сравнению с подобными клетками *in vivo*, что усложняет работу, поскольку аптамеры должны иметь нуклеотидную последовательность, идентичную паттернам поверхностных рецепторов клеток интереса [1]. Кроме того, *in vivo* аптамеры под действием ДНК-эндонуклеазы подвергаются деградации и быстро теряют свою активность [29]. Поэтому использование данной технологии находится в стадии изучения и еще далеко от клинического использования. Крайне низкое содержание поздних EPCs в циркулирующей крови ограничивает использование методов их связывания на поверхности имплантатов [19].

Таким образом, циркулирующие EPCs с высокой пролиферативной активностью являются идеальным источником аутологических клеток для эндотелизации сосудистых имплантатов *in vivo*. Большие перспективы использования специфических моноклональных антител в ускорении эндотелизации сосудистых стентов осложняются различными техническими проблемами, а также опасностью применения антител в силу недостаточности имеющихся знаний биологии EPCs. Использование факторов роста и агрессивных антипролиферативных препаратов в DES вызывает ряд осложнений, связанных с плеотропностью действия данных веществ. Поэтому исследования, направленные на ускорение эндотелизации без использования агрессивных биологически активных молекул, вызывают особый интерес. Одним из таких направлений является имитация структур внеклеточного матрикса на поверхности металлических материалов.

Имитация структур внеклеточного матрикса на поверхности металлических материалов

Исследования показали, что большинство металлических материалов не поддерживают клеточный рост в связи с отсутствием биораспознавания и специфического взаимодействия [30, 31]. Эндотелиальные клетки, культивируемые на нативном металле, меняют свой нормальный фенотип, снижают свои антитромботические свойства, что создает предпосылки для формирования тромбоза [31]. Эффективным методом, способствующим интеграции и адгезии клеток на металлических конструкциях, является использование на поверхности материала иммобилизирующих субстанций, таких как белки

внеклеточного матрикса или интегрин-связывающих сайтов, которые будут являться посредниками адгезии и миграции ECs.

Внеклеточный матрикс (ВМ), окружающий зрелые EC, составляют два различных компартмента – базальная мембрана и интерстициальный матрикс. Базальная мембрана состоит из сети молекул, включающих коллаген IV типа, ламинин, гепарансульфат и протеогликан, в то время как типичными компонентами интерстициального матрикса являются фибриллярные коллагены и гликопротеины (фибронектин и витронектин). Многочисленные исследования были проведены с иммобилизацией адгезивных молекул, имитирующих ВМ, например, фибронектин, коллаген и ламинин [32-35]. Однако эти молекулы усиливали адгезию не только эндотелиальных клеток, но и тромбоцитов, а также стимулировали пролиферацию гладкомышечных клеток [36, 37]. Кроме того, оголенные белки ВМ активируют XII фактор и запускают каскад внутренней системы свертывания крови. С целью создания условий хорошей адгезии клеток и одновременного снижения прокоагулянтной активности проводится совместная иммобилизация белков ВМ и антикоагулянта гепарина.

Существует проблема снижения активности иммобилизованных на поверхности белков вследствие конформационных изменений и потери пространственной структуры [29]. В естественных условиях благодаря электростатическому взаимодействию белки образуют супрамолекулярные структуры, позволяющие поддерживать или сохранять конформацию «ключ-замок». Предложена методика, объединяющая электростатическое взаимодействие и ковалентную иммобилизацию, для того чтобы сформировать пленки гепарина и фибронектина (Hep/Fn) на аминосиланизированной поверхности Ti [38]. В этом методе гепарин и фибронектин сначала смешивались для образования супрамолекулярного комплекса, дальнейшую ковалентную иммобилизацию комплекса проводили на основе силана. Первоначальные исследования такой совместной иммобилизации показали сохранение активности как гепарина (связывание с антитромбином-III), так и фибронектина. Помимо этого, пленки Hep/Fn сохраняли биоактивность после пребывания в фосфатно-солевом буфере течение 5 дней. Однако необходимы дальнейшие, более длительные исследования адгезии тромбоцитов

и гемосовместимости таких покрытий.

Альтернативным вариантом создания супрамолекулярной пленки коллагена и гепарина на поверхности Ti является метод самоорганизующегося монослоя SAMs. Chen J и коллеги инициировали образование коллаген/гепаринового покрытия путем осаждения слоя поли-L-лизина на поверхности предварительно обработанного раствором NaOH отрицательно заряженного титана [39]. Затем с помощью электростатического взаимодействия отрицательно заряженного гепарина и положительно заряженного коллагена формировалась многослойная пленка. В результате коллаген проникал в слой гепарина и являлся преобладающим на поверхности Ti, что создавало условия для прикрепления и пролиферации EPC и снижения адгезии тромбоцитов. Через 3 суток культивирования EPCs на поверхности титана, покрытого коллаген/гепариновой пленкой, формировался монослой клеток, чего не наблюдалось в контрольных образцах без покрытия. Результаты исследования свидетельствуют о том, что создание на поверхности титана коллаген/гепариновой пленки способствует поддержанию жизнеспособности EPCs и повышает гемосовместимость [39].

Недостатком имитации внеклеточного матрикса является его упрощенный состав, который не обладает всеми свойствами естественного матрикса. Кроме того, искусственно сформированный слой внеклеточного матрикса является достаточно нежной структурой, которая может повреждаться и отслаиваться от поверхности при имплантации стента [40].

В структуре большинства белков внеклеточного матрикса (ЕСМ) (фибронектина, витронектина, фибриногена, фактор фон Виллебранда, коллагена, ламинина, остеопонтина, тенасцина и костного сиалопротеина) присутствуют RGD-пептиды, содержащие в себе последовательность Аргинин – Глицин – Аспарагиновая кислота. Данная последовательность определяет адгезионные свойства белков и представляет собой сайты для связывания с интегриновыми рецепторами клеток. В эксперименте *in vitro* показано, что биомиметическое покрытие поверхности титана RGD-пептидами улучшает адгезию и пролиферацию эндотелиальных клеток аорты человека [41]. Пространственная конфигурация иммобилизованных RGD-пептидов оказывает существенное влияние на эффективность адгезии

эндотелиальных клеток. При этом циклическая форма олигонуклеотида более благоприятна по сравнению с линейной, поскольку более полно имитирует конформацию нативного лиганда [41]. Экспериментальные данные *in vivo* подтверждают положительный эффект использования циклической формы RGD-пептидов для покрытия сосудистых стентов. Результаты длительной имплантации (12 недель) в коронарную артерию стентов, имеющих полимерное покрытие с иммобилизованными циклическими RGD-пептидами, показывают, что толщина сформированной неоинтимы и площадь стеноза достоверно ниже, а площадь эндотелизации выше по сравнению с аналогичными полимерными и металлическими стентами без обработки [42]. Таким образом, биофункционализация поверхности металлических стентов с помощью RGD-пептидов является перспективным направлением, позволяющим уменьшить процессы гипеплазии неоинтимы и ускорить эндотелизацию.

Повышение биосовместимости металлических поверхностей с помощью физической и химической модификации

За последние несколько десятилетий сделаны большие успехи в разработке биоматериалов, позволяющих достигать специфического клеточного ответа на молекулярном уровне [43]. Поколение биоматериалов, которые также называют биоматериалами третьего поколения, позволяют формировать прямые клеточные ответы в предсказуемом формате путем регулирования характеристик материала [43-45]. Известно, что большинство основных поверхностных свойств биоматериалов, в том числе химический состав, рельеф поверхности, смачиваемость, оказывают влияние на клеточные ответы [46, 47].

Различные плазменные покрытия, в том числе алмазоподобное карбоновое, углеродное, фторуглеродное, покрытие кристаллическим и аморфным оксидом титана, плазменными полимерными пленками способны улучшить механические и биологические свойства поверхности биоматериалов [48, 49]. Показана эффективность использования низкотемпературного метода радиочастотного магнетронного распыления для создания плазменного покрытия на поверхностях из NiTi с целью регулирования гидрофильных свойств, повышения клеточной адгезии и

улучшения биосовместимости [50, 51]. Важным преимуществом модификации поверхности методом плазменно-иммерсионной ионной имплантации и осаждения металлов (PPI&D) по сравнению с другими методами (механической, физической, химической) является способность избирательного изменения свойств поверхности в районе несколько сотен нанометров, в то время как характеристики основной площади материала остаются неизменными [52, 53]. Использование различных ионов в методе PPI&D позволяет регулировать свойства поверхности для создания благоприятных условий интеграции с теми или иными видами клеток.

В литературе имеются редкие разрозненные данные, касающиеся изучения влияния поверхностных характеристик металла на адгезионные, миграционные и пролиферативные свойства эндотелиальных клеток. Ранее упоминалось о неоднородности EPCs, функциональных и фенотипических различиях прогениторных и зрелых эндотелиальных клеток. Немногочисленные исследовательские работы проведены на разных типах клеток (EPC, HUVEC, EA.hy 926) [54-56], поэтому результаты не поддаются сравнению. Однако, при всех равных условиях, физические свойства поверхности металла, такие как гидрофильность и шероховатость, оказывают большое влияние на адгезию и функциональные характеристики культивируемых на поверхности металла эндотелиальных клеток [54]. Показано, что одни и те же поверхностные характеристики металла (рельеф поверхности, смачиваемость) по-разному влияют на функциональные свойства различных типов эндотелиальных клеток.

Работа Shen Y. и соавторов посвящена влиянию гидрофобных/гидрофильных свойств поверхности на адгезию и миграцию ECs [56]. С помощью плазменного нанопокртия SiOx:H, позволяющего хорошо контролировать уровень смачиваемости, выполнена обработка металлической поверхности образцов (краевой угол смачивания составил диапазон от 98.5+2.38о до 26.3+4.08о). В качестве ECs использовали культуру EA.hy926, являющуюся гибридомой HUVEC и клеток карциномы легкого человека. EA.hi926 лучше адгезировались к гидрофильной поверхности (краевой угол смачивания 29,3+2,58о и 26,3+4,08о), в то же время миграция происходила активнее на гидрофобной (краевой угол 82,3+3,58о). Это позволило сделать важный

вывод о том, что сильная адгезия клеток к подложке удерживает клетки от дальнейшей миграции.

В других работах было проведено сравнительное изучение комбинированного влияния структуры (гладкая и шероховатая) и гидрофильных свойств поверхности титана на адгезионные и пролиферативные свойства зрелых эндотелиальных клеток HUVEC и прогениторных эндотелиальных клеток *in vitro* [54, 55]. На гладких поверхностях клетки HUVEC быстро формировали большое количество кластеров и хорошо мигрировали, при этом наиболее раннее формирование кластеров происходило на гладкой и гидрофильной поверхности. На шероховатых поверхностях клетки имели округлую форму, медленно мигрировали и редко образовывали кластеры [55]. Результаты свидетельствуют об ингибирующем эффекте грубой шероховатой топографии поверхности на активность и силу межклеточных контактов HUVEC. Считается, что сформированные межклеточные контакты могут служить индикатором биосовместимости имплантата [57, 58], в то время как формирование клеточных кластеров является функциональным показателем межклеточных и молекулярных взаимодействий [55]. Поэтому грубая шероховатая поверхность имплантатов будет иметь более низкую биосовместимость по сравнению с гладкой.

Ziebart с коллегами показали, что поведение EPCs на поверхностях титана с различной степенью шероховатости и смачиваемости имеет свои особенности [54]. Подобно зрелым эндотелиальным клеткам пролиферация EPCs выше на гладкой поверхности по сравнению с шероховатой. Однако, при всех равных условиях, количество EPCs, прикрепившихся к гидрофобной поверхности, оказалось больше. Данные противоречат результатам исследований, полученным на культуре зрелых эндотелиальных клеток HUVEC [55] и гибридоме EA.hy 926 [56], которые лучше адгезировались на гидрофильной поверхности, и демонстрируют различные предпочтения клеток одной линии, но различной степени зрелости. Морфологический анализ показал, что грубые поверхности титана способствовали образованию у клеток псевдоподий, тогда как на гладких поверхностях EPC псевдоподий не формировали. Кроме того, различные поверхности оказывали существенное влияние на фенотип EPC. На гладкой поверхности формировался более диффе-

ренцированный фенотип с высокой экспрессией eNOS/iNOS и постоянной стабильной скоростью пролиферации. Грубые титановые поверхности способствовали формированию недифференцированного фенотипа с низким уровнем пролиферации и экспрессии eNOS/iNOS [59].

Проведен сравнительный анализ уровня пролиферации и скорости миграции сосудистых ECs человека и гладкомышечных клеток на аморфных и кристаллических поверхностях тонких пленок из NiTi [60]. Кристаллические поверхности способствовали лучшей миграционной активности гладкомышечных клеток и ECs по сравнению с аморфным состоянием. При этом уровень пролиферации ECs был выше, а скорость миграции ниже, чем у гладкомышечных клеток.

Современные технические возможности позволяют изменять рельеф поверхности на наноразмерном уровне. Представляется перспективным подход, связанный с созданием наноразмерной конфигурации поверхности металлического стента, имитирующей естественную структуру здоровой стенки сосуда. Choudhary S. и соавторы показали, что на металлической поверхности со случайным наноструктурным рисунком адгезируется большее количество эндотелиальных клеток [61].

Учитывая, что в структуре сосудистой стенки EC имеют правильную пространственную ориентацию и удлиненную форму, было выполнено создание рельефа поверхности с помощью параллельных дорожек. Проведено изучение адгезии, пролиферации и морфологии EC на узорчатой титановой поверхности с параллельными дорожками шириной от 750 нм до 100 мкм и таким же расстоянием между ними [62]. На этих поверхностях ECs адгезировались в углублениях дорожек и имели правильную вытянутую форму и ориентацию. Кроме того, уменьшение размеров рисунка до нанометрового размера улучшало адгезию, увеличивало скорость пролиферации и приводило к формированию более правильной пространственной ориентации эндотелиальных клеток.

Схожие результаты получены на поверхностях из NiTi, имеющих параллельные микродорожки размером 1, 3, 15 и 22 мкм. Формирование микродорожек позволило повысить скорость миграции эндотелиальных клеток на 64,6% по сравнению с гладкой поверхностью [63].

Стальные поверхности (сталь 316L) продемонстрировали примерно двукратное усиление миграционной активности эндотелиальных клеток при формировании микродорожек шириной 7, 10, 15 и 20 мкм. Через неделю инкубации обработанные поверхности были эндотелизированы на 69%, в то время как эндотелизация на контрольных образцах составила 36%. При этом поверхности с микродорожками шириной 15 мкм демонстрировали лучшие показатели [64]. С учетом этих положительных результатов в дальнейших экспериментах *in vivo* для обработки стентов из стали 316L использовали дорожки шириной 15 мкм. Это позволило увеличить скорость миграции ECs аорты человека *in vitro* примерно в 2 раза по сравнению с гладкими поверхностями [65]. Кроме того, мигрирующие на рифленой поверхности ECs артерий имели лучшие функциональные показатели (высокие темпы пролиферации и синтеза NO, низкие уровни апоптоза) по сравнению с клетками на гладких поверхностях и поддерживали противовоспалительный фенотип (низкая VCAM-1 и TNF- α). После имплантации стентов в коронарную артерию свиней выявлено, что через 3 дня имплантации эндотелизация обработанных стентов составила 81,3%, тогда как гладкие поверхности стентов оставались эндотелизированными только на 67,5%. При этом увеличение скорости восстановления интактного эндотелия на рифленых поверхностях стентов *in vivo* ассоциировалось со снижением гиперплазии неоинтимы [65].

Исследуются различные формы наноструктурного рельефа поверхности (островки, ямки, столбики), в том числе без определенной геометрической формы. В настоящее время активно изучается влияние наноразмерной шероховатости поверхности металлов на поведение различных видов клеток, в том числе – эндотелиальных. Формирование мелкозернистой (<60 мкм) и грубозернистой (<100 мкм) наноразмерной шероховатости на поверхности никелида титана показало, что адгезия и пролиферация эндотелиальных клеток аорты крысы выше на мелкозернистой поверхности (по сравнению с крупнозернистым рельефом и контрольными образцами) [66]. В таблице 1 представлены сводные данные по влиянию топографии металлической поверхности на адгезию, ориентацию и пролиферацию ECs.

Таблица 1.

Влияние топографии металлической поверхности на адгезию, ориентацию и пролиферацию эндотелиальных клеток

Особенности геометрии поверхности	Характеристики размеров	Техника изготовления	Материал	Ответ эндотелиальных клеток	Лучшие результаты
Дорожки	Ш: 1, 3, 15, 22 мкм [63]		Ni-Ti	Правильная ориентация, удлиненная форма и усиление миграции	1 мкм
	Ш: 750 нм-100 мкм; Г: 750 нм; Р: 750 нм, 2, 5, 75 и 100 мкм [62]	Сухое травление на плазменной основе	Ti	Усиление клеточной адгезии, удлиненная форма	750 нм
	Ш: 7, 10, 15 и 20 мкм [64, 65]	Химическое травление	SS 316L	Усиление миграции и эндотелизации поверхности	15 мкм
Шероховатость	Мелкозернистая (<60 мкм) и грубозернистая (<100 мкм) наноразмерная шероховатость [66]	Порошковая металлургия, компактный гидравлический пресс	Ni-Ti	Усиление клеточной адгезии и пролиферации на мелкозернистой поверхности	<60 мкм
	Наноразмерная Ti 11,9±2.2 нм CoCrMo 14,1±2,5 нм по сравнению с необработанной поверхностью [67]	Порошковая металлургия, компактный гидравлический пресс	Ti, CoCrMo	Усиление клеточной адгезии и распластывания	Наноструктурированная
	Наноразмерная и по сравнению с необработанной поверхностью [68]		Ti	Усиление эндотелизации	Наноразмерная
	Субмикронная (>100 нм) и нанометровая (<100 нм) [69]	Электронный лучевой испаритель	Ti	Усиление клеточной адгезии	Нанометровая более эффективна
	Нанотрубки TiO ₂ [70]	Анодное окисление	Ti	Усиление клеточной адгезии	Нанотрубки

В работе Shen Y. и коллег проведена сравнительная оценка влияния различных видов микроструктурированной поверхности NiTi (гладкая, микродорожки, микропоры, сочетание микродорожек и микропор) на скорость и качество эндотелизации поверхности *in vitro* [71]. В эксперименте использовали зрелые эндотелиальные клетки аорты быка, которые культивировали на различных поверхностях в течение 5 дней. Рельефные поверхности обладали лучшими адгезивными свойствами по сравнению с гладкими, а эндотелизация микропористых образцов происходила быстрее, чем микродорожек. Одна из причин лучшей адгезии ECs на поверхности

нитинола с наноразмерными рисунками, такими как микропоры и микродорожки, может быть связана с наличием большого количества контактных сайтов для адгезии [71]. Взаимодействие клеток с субстратом зависит от организации цитоскелета и возможности связывания с трансмембранными интегриновыми рецепторами. Микроструктурированные поры действуют как благоприятная окружающая среда, стимулирующая привлечение и прикрепление эндотелиальных клеток. Микродорожки способствуют активации контактных факторов, усилению миграции и направленной ориентации эндотелиальных клеток вдоль дорожек.

Таким образом, формирование поверхности с субмикронным и наномикронным рисунком, позволяет имитировать рельеф здоровой сосудистой стенки и способствовать скорейшей эндотелизации внутренней поверхности имплантированных сосудистых стентов. Сочетание микроструктурирования с плазменным нанопокрывтием металла (NiTi) значительно улучшает адгезию и пролиферацию ECs по сравнению с изолированным использованием каждого варианта обработки [71] и расширяет возможности комбинирования различных покрытий и микроструктур на одной поверхности.

Заключение

Продолжается поиск новых подходов в модификации поверхности металлических стентов с целью надления конструкций антитромботическими и антипролиферативными свойствами с сохранением возможности полноценной эндотелизации поверхности стента после его имплантации в организм. Определены базовые характеристики топографии поверхности металлов, способствующие ускоренной эндотелизации. Показано, что наноразмерный рисунок на поверхности различных металлов, в том числе и никелида титана, способствует оптимальной адгезии, ориентации и пролиферации эндотелиальных клеток. Изучаются различные способы и режимы плазменной обработки металлов, их способность изменять свойства поверхности для лучшей интеграции с эндотелиальными клетками. Проводятся попытки биофункционализации поверхности металлов с помощью иммобилизации моноклональных антител, специфичных для определенного вида клеток, а также имитации структуры и функции внеклеточного матрикса.

Однако существуют определенные проблемы и ограничения в использовании различных методов, что стимулирует активный поиск новых и коррекцию имеющихся способов улучшения биосовместимости используемых металлов, создание более эффективных технологий с учетом новых знаний о биологии клеток.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Luo C., Zheng Y., Diao Z., Qiu J. and Wang G. Research Progress and Future Prospects for Promoting Endothelialization on Endovascular Stents and Preventing Restenosis. *J. Med. and Biol. Engin.* 2011; 31(5): 307-316
2. Aoki J., Serruys P. W., Beusekom H. et al. Endothelial progenitor cell capture by stents coated with antibody against CD34. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 1575-1597.
3. Markway B.D., McCarty O.J., Marzec U.M., Courtman D.W., Hanson S.R., Hinds M.T. Capture of flowing endothelial cells using surface-immobilized anti-kinase insert domain receptor antibody. *Tissue Eng Part C Methods.* 2008 Jun; 14(2):97-105. doi: 10.1089/ten.tec.2007.0300
4. Wu X., Yin T., Tian J., Tang C., Huang J., Zhao Y. et al. Distinctive effects of CD34- and CD133-specific antibody-coated stents on re-endothelialization and in-stent restenosis at the early phase of vascular injury. *Regen Biomater.* 2015; 2(2): 87–96. doi: 10.1093/rb/rbv007
5. Rotmans J.I., Heyligers J.M., Verhagen H.J., Velema E., Nagtegaal M.M., de Kleijn D.P. et al. In vivo cell seeding with anti-CD34 antibodies successfully accelerates endothelialization but stimulates intimal hyperplasia in porcine arteriovenous expanded polytetrafluoroethylene grafts. *Circulation.* 2005 Jul 5;112(1):12-8.
6. Chen J. L., Cao J. J., Wang J., Chen Z. Y., Zhao Y. C., Li Q. et al. Investigation on hemocompatibility and endothelialization of titanium vascular implants modified by PEG and CD34 antibody. *J. Colloid Interface Sci.* 2012; 368: 636–647. doi:10.1016/j.jcis.2011.11.039
7. Butler J.E., Ni L., Brown W.R., Joshi K.S., Chang J., Rosenberg B., Voss E.W. The immunochemistry of sandwich ELISAs-VI. Greater than 90% of monoclonal and 75% of polyclonal anti-fluorescyl capture antibodies (CAbs) are denatured by passive adsorption. *Mol. Immunol* 1993;30:1165–1175.
8. Lu B, Smyth MJ, Kennedy RO. Oriented immobilization of antibodies and its applications to immunoassays and immunosensors. *Analyst* 1996;121:29R–32R
9. Li Q.L., Huang N., Chen C., Chen J.L., Xiong K.Q., Chen J.Y. et al. Oriented immobilization of anti-CD34 antibody on titanium surface for self-endothelialization induction. *J Biomed Mater Res A.* 2010 Sep 15; 94(4):1283-93. doi: 10.1002/jbm.a.32812
10. Simper D., Stalboerger P. G., Panetta C. J., Wang S. H. and Caplice N. M.. Smooth muscle progenitor cells in human blood. *Circulation* 2002;

106: 1199-1204

11. Sata M., Saiura A., Kunisato A. et al. Hematopoietic stem cells differentiate into vascular cells that participate in the pathogenesis of atherosclerosis. *Nat. Med.* 2002; 8: 403-409

12. Fadini G.P., Losordo D., Dimmeler S. Critical Reevaluation of Endothelial Progenitor Cell Phenotypes for Therapeutic and Diagnostic Use. *Circulation Research.* 2012; 110: 624-637 doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.243386

13. Romagnani, P., Annunziato, F., Liotta, F., Lazzeri, E., Mazzinghi, B., Frosali, F. et al. CD14+CD34^{low} cells with stem cell phenotypic and functional features are the major source of circulating endothelial progenitors. *Circ Res.* 2005; 97: 314,

14. Friedrich E.B., Walenta K., Scharlau J., Nickenig G., and Werner N. CD34-/CD133+/VEGFR-2+ endothelial progenitor cell subpopulation with potent vasoregenerative capacities. *Circ Res.* 2006; 98: e20,

15. Peichev M., Naiyer A. J., Pereira D. et al. Expression of VEGFR-2 and CD133 by circulating human CD34(+) cells identifies a population of functional endothelial precursors. *Blood.* 2000; 95: 952-958.

16. Asahara T., Murohara T., Sullivan A. et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science.* 1997; 275: 964-967

17. Gehling U. M., Ergun S., Schumacher U., et al. In vitro differentiation of endothelial cells from CD133 positive progenitor cells," *Blood.* 2000; 95: 3106-3112.

18. Casamassimi A., Balestrieri M. L., Fiorito C. et al. Comparison between total endothelial progenitor cell isolation versus enriched CD133+ culture. *J. Biochem.* 2007; 141: 503-511.

19. Hristov M. and Weber C. Endothelial progenitor cells: characterization, pathophysiology, and possible clinical relevance. *J. Cell. Mol. Med.* 2004; 8: 498-508.

20. Yang J., Li M., Kamei N. et al. CD34+ Cells Represent Highly Functional Endothelial Progenitor Cells in Murine Bone Marrow. *Plos one.* 2011; 6 (5): e20219

21. Zampetaki A., Kirton J. P. and Xu Q. Vascular repair by endothelial progenitor cells. *Cardiovasc. Res.* 2008; 78: 413-421

22. Schatteman G. C., Dunnwald M. and Jiao C. Biology of bone marrow derived endothelial cell precursors. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*

2007; 292: H1-H18

23. Breaker R. R. Natural and engineered nucleic acids as tools to explore biology," *Nature.* 2004; 432: 838-845

24. Guo K.T., Schafer R., Paul A., Gerber A., Ziemer G., Wendel H.P. A new technique for the isolation and surface immobilization of mesenchymal stem cells from whole bone marrow using high-specific DNA aptamers. *Stem Cells.* 2006; 24 (10): 2220-2231.

25. Ohuchi S. P., Ohtsu T. and Nakamura Y.. Selection of RNA aptamers against recombinant transforming growth factor-beta type III receptor displayed on cell surface. *Biochimie.* 2006; 88:897-904.

26. Mallikaratchy P., Tang Z., Kwame S., Meng L., Shangguan D. and Tan W. Aptamer directly evolved from live cells recognizes membrane bound immunoglobulin heavy mu chain in Burkitt's lymphoma cells. *Mol. Cell Proteomics.* 2007; 6: 2230-2238.

27. Raddatz M. S., Dolf A., Endl E., Knolle P., Famulok M. and Mayer G. Enrichment of cell-targeting and population-specific aptamers by fluorescence-activated cell sorting," *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2008; 47: 5190-5193

28. Hoffmann J., Paul A., Harwardt M.J. et al. Immobilized DNA aptamers used as potent attractors for porcine endothelial precursor cells. *J. Biomed. Mater. Res. A.* 2008; 84: 614-621

29. Weng Y., Chen J., Tu Q. et al. Biomimetic modification of metallic cardiovascular biomaterials: from function mimicking to endothelialization in vivo. *Interface focus.* 2012; doi:10.1098/rsfs.2011.0126

30. Gupta A., Majumdar P., Amit J., Rajesh A., Singh S. B. Chakraborty M. Cell viability and growth on metallic surfaces: in vitro studies. *Trends Biomater. Artif. Organs.* 2006; 20: 84-89.

31. Prasad C. K. & Krishnan L. K. Regulation of endothelial cell phenotype by biomimetic matrix coated on biomaterials for cardiovascular tissue engineering. *Acta Biomater.* 2008; 4: 182-191

32. Volcker N., Klee D., Hocker H. & Langefeld S. Functionalization of silicone rubber for the covalent immobilization of fibronectin. *J. Mater. Sci.: Mater. Med.* 2001; 12: 111-119.

33. Zhang Y., Wang W., Feng Q., Cui F. & Xu Y. A novel method to immobilize collagen on polypropylene film as substrate for hepatocyte culture. *Mater. Sci. Eng.* 2006; 26: 657-663.

34. Ge S. N., Chen J. Y., Leng Y. X. & Huang N. Laminin immobilized on titanium oxide films for enhanced human umbilical vein endothelial cell adhesion and growth. *Key Eng. Mater.* 2007; 342–343: 305–308.
35. Zhang Y., Chai C., Jiang X. S., Teoh S. H. & Leong K. W. Fibronectin immobilized by covalent conjugation or physical adsorption shows different bioactivity on aminated-PET. *Mater. Sci. Eng.* 2007; 27: 213–219.
36. Beumer S., Heijnen-Snyder G. J., IJsseldijk M. J., de Groot P. G. & Sixma J. J. Fibronectin in an extracellular matrix of cultured endothelial cells supports platelet adhesion via its ninth type III repeat: a comparison with platelet adhesion to isolated fibronectin. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 16–25.
37. Hirst S. J., Twort C.H.C. & Lee T.H. Differential effects of extracellular matrix proteins on human airway smooth muscle cell proliferation and phenotype. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2000; 23: 335–344
38. Li G. C., Yang P., Qin W., Maitz M. F., Zhou S. & Huang N. The effect of coimmobilizing heparin and fibronectin on titanium on hemocompatibility and endothelialization. *Biomaterials.* 2011; 32: 4691–4703. doi:10.1016/j.biomaterials
39. Chen, J. L., Chen, C., Chen, Z. Y., Chen, J. Y., Li, Q. L. & Huang, N. Collagen/heparin coating on titanium surface improves the biocompatibility of titanium applied as a blood-contacting biomaterial. *J. Biomed. Mater. Res. A.* 2010; 95: 341–349. doi:10.1002/jbm.a.32847
40. Nagai N, Nakayama Y, Nishi S, Munekata M. Development of novel covered stents using salmon collagen. *J Artif Organs.* 2009; 12: 61–66
41. Kämmerer P.W., Heller M., Brieger J., Klein M.O., Al-Nawas B. and Gabriel M. Immobilisation of linear and cyclic RGD-peptides on titanium surfaces and their impact on endothelial cell adhesion and proliferation. *European cells and Materials.* 2011; 21: 364-372
42. Rüdiger Blindt, Felix Vogt, Irina Astafieva et al. A Novel Drug-Eluting Stent Coated With an Integrin-Binding Cyclic Arg-Gly-Asp Peptide Inhibits Neointimal Hyperplasia by Recruiting Endothelial Progenitor Cells. *J. American College of Cardiology.* 2006; 47 (9): 1786-1795.
43. Hench L. L. & Polak J. M. Third-generation biomedical materials. *Science.* 2002; 295: 1014–1017
44. Narayan R. J. The next generation of biomaterial development. *Phil. Trans. R. Soc. A.* 2010; 368: 1831–1837.
45. Griffith L. G. & Naughton G. Tissue engineering: current challenges and expanding opportunities. *Science.* 2002; 295: 1009–1014.
46. Gittens R. A., McLachlan T., Olivares-Navarrete R., et al. The effects of combined micron-/submicron-scale surface roughness and nanoscale features on cell proliferation and differentiation. *Biomaterials.* 2011; 32: 3395–3403.
47. Lim J. Y., Shaughnessy M. C., Zhou Z., Noh H., Vogler E. A. & Donahue H. J. Surface energy effects on osteoblast spatial growth and mineralization. *Biomaterials.* 2008; 29: 1776–1784.
48. Ikenaga N., Sakudo N., Awazu K., Yasui H., Hasegawa Y. Study on hybrid nanodiamond films formed by plasma chemical vapor deposition (CVD). *Vacuum* 2006; 80: 810–3. Chu PK. Enhancement of surface properties of biomaterials using plasma-based technologies. *Surf Coat Technol.* 2007; 201: 8076–82.
49. Haidopoulos M., Turgeon S., Laroche G., Mantovani D. Chemical and morphological characterization of ultra-thin fluorocarbon plasma polymer deposition on 316 stainless steel substrates: a first step toward the improvement of the long-term safety of coated-stents. *Plasma Process Polym.* 2005; 2: 424–40
50. Wang G.X., Shen Y., Zhang H., Quan X.J., Yu Q.S. Influence of surface micro-roughness induced by plasma deposition and chemical erosion plus TiO₂ coating on anticoagulation, hydrophilicity, and corrosion resistance of NiTi alloy stents. *J Biomed Mater Res A.* 2008; 85(4): 1096–102.
51. Wang G.X., Shen Y., Cao Y., Yu Q.S., Guidoin R. Biocompatibility study of plasma coated nitinol (NiTi Alloy) stents. *IET Nanobiotechnol.* 2007; 1(6): 102–6
52. Chu P.K. Recent applications of plasma-based ion implantation and deposition to microelectronic, nanostructured, and biomedical materials. *Surf. Coat. Technol.* 2010; 204: 2853–2863.
53. Tian X. B., Chu P. K., Fu R. & Yang S. Q. Hybrid processes based on plasma immersion ion implantation: a brief review. *Surf. Coat. Technol.* 2004; 186: 190–19
54. Ziebart T., Schnell A., Walter C. et al. B. Interactions between endothelial progenitor cells (EPC) and titanium implant surfaces. *Clin Oral*

Investig. 2013; 17(1): 301-309,

55. An N., Schedle A., Wieland M., Andrukhov O., Matejka M., Rausch-Fan X. Proliferation, behavior, and cytokine gene expression of human umbilical vascular endothelial cells in response to different titanium surfaces. *J Biomed Mater Res.* 2010; 93: 364–372.

56. Shen Y., Wang G., Huang X. et al. Surface wettability of plasma SiO_x:H nanocoating-induced endothelial cells' migration and the associated FAK-Rho GTPases signalling pathways. *J. R. Soc. Interface.* 2012; 9:, 313–327. doi:10.1098/rsif.2011.0278

57. Kirkpatrick C.J., Fuchs S., Iris Hermanns M., Peters K., Unger R.E. Cell culture models of higher complexity in tissue engineering and regenerative medicine. *Biomaterials.* 2007; 28: 5193–5198.

58. Peters K., Unger R.E., Gatti A.M., Sabbioni E., Tsaryk R., Kirkpatrick C.J. Metallic nanoparticles exhibit paradoxical effects on oxidative stress and pro-inflammatory response in endothelial cells in vitro. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2007; 20: 685–695

59. Ruygrok P.N., Muller D.W., Serruys P.W. Rapamycin in cardiovascular medicine. *Int. Med. J.* 2003; 33(3): 103-109. Sehgal S.N. Sirolimus: its discovery, biological properties, and mechanism of action. *Transplant Proc.* 2003; 35(3 Suppl): 7S-14S

60. Menchaka L., Lam H., Leong I., Li S., Johnson D. Endothelial and smooth muscle cell growth on titanium nickel thin film. In: *Proceedings of international conference on shape memory and superelastic technologies.* Germany: Baden–Baden; 2004. p. 381–6

61. Choudhary S., Berhe M., Haberstroh K.M., Webster T.J. Increased endothelial and vascular smooth muscle cell adhesion on nano-structured titanium and CoCrMo. *Int J Nanomed.* 2006; 1: 41–49.

62. Lu J., Rao M.P., MacDonald N.C, Khang D., Webster T.J. Improved endothelial cell adhesion and proliferation on patterned titanium surfaces with rationally designed, micrometer to nanometer features. *Acta Biomaterialia.* 2008; 4: 192–201.

63. Palmaz J.C., Benson A., Eugene A.. Influence of surface topography on endothelialization of intravascular metallic material. *J Vasc Interv Radiol.* 1999; 10(4): 439–44

64. Bailey S.R., Fuss C., Palmaz J.C., Sprague E.A. Surface micro grooves (MG) improve endothelialization rate in vitro and in vivo. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37: 70A

65. Sprague E. A., F. Tio, Ahmed S. H., Granada J.F. and Bailey S.R.. Impact of Parallel Micro-Engineered Stent Grooves on Endothelial Cell Migration, Proliferation, and Function. An In Vivo Correlation Study of the Healing Response in the Coronary Swine Model. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012; 5: 499-507

66. Harry D Samaroo, Jing Lu., and Thomas J. Webster. Enhanced endothelial cell density on NiTi surfaces with sub-micron to nanometer roughness. *Int J Nanomedicine.* 2008; 3(1): 75–82.

67. Choudhary S., Berhe M., Haberstroh K.M., Webster T.J. Increased endothelial and vascular smooth muscle cell adhesion on nano-structured titanium and CoCrMo. *Int J Nanomed.* 2006; 1: 41–49.

68. Choudhary S., Haberstroh K.M., Webster T.J. Enhanced functions of vascular cells on nanostructured Ti for improved stent applications. *Tissue Eng.* 2007; 13: 1421–1430.

69. Khang D., Lu J., Yao C., Haberstroh K.M., Webster T.J. The role of nanometer and sub-micron surface features on vascular and bone cell adhesion on titanium. *Biomaterials.* 2008; 29: 970–983.

70. Peng L., Eltgroth M.L., LaTempa T.J., Grimes C.A., Desai T.A.. The effect of TiO₂ nanotubes on endothelial function and smooth muscle proliferation. *Biomaterials.* 2009; 30: 1268–1272.

71. Shen Y., Wang G., Chen L., Li H. et al. Investigation of surface endothelialization on biomedical nitinol (NiTi) alloy: Effects of surface micropatterning combined with plasma nanocoatings. *Acta Biomaterialia.* 2009; 5: 3593–3604.

Статья поступила 28.09.2016

Для корреспонденции:

Антонова Лариса Валерьевна
Адрес: 650002, г. Кемерово,
Сосновый бульвар, д. 6
Тел. 8 (3842) 64-42-38,
E-mail: antolv@kemcardio.ru

For correspondence:

Antonova Larisa
Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo,
650002, Russian Federation
Tel. +7 (3842) 64-42-38,
E-mail: antolv@kemcardio.ru

ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И ПРОФИЛАКТИКА СПАЕЧНОГО ПРОЦЕССА

Д. К. ШИШКОВА, М. В. НАСОНОВА, Ю. А. КУДРЯВЦЕВА

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

В обзоре представлена актуальная тема, связанная с риском образования спаек в послеоперационном периоде. Рассмотрены и описаны аспекты патогенеза спаечного процесса, а также связанных с ним факторов риска, освещены методы профилактики. Отдельно отмечен метод электроспиннинга, позволяющий создавать противоспаечные барьеры на основе биodeградируемых полимеров с добавлением лекарственного вещества, что является перспективным направлением в создании мембран для предотвращения спаечного процесса.

Ключевые слова: повторные операции, спаечный процесс, противоспаечные мембраны.

ETIOLOGY, PATHOGENESIS AND PREVENTION OF ADHESIVE DISEASE

D. K. SHISHKOVA, M. V. NASONOVA, Y. A. KUDRYAVTSEVA

Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russia

Here we review the recent literature on adhesive disease, a common complication of surgery. In particular, we focus on drug-eluting electrospun adhesion barriers fabricated of biodegradable polymers. This can be a promising approach for the development of novel adhesion barriers.

Key words: reoperations, adhesive process, adhesion barriers.

В двадцатых годах прошлого столетия Рене Лериш называл спайки страшным бичом полостной хирургии. Это утверждение не утратило своей актуальности до нашего времени. Несмотря на значительные успехи эндоваскулярного лечения, открытые операции на сердце занимают значительную часть оперативного вмешательства [1], увеличивается число рестернотомий, и спаечный процесс играет такую же роковую роль, как и сто лет назад. По специфике кардиохирургического воздействия повторные вмешательства являются необходимыми и предсказуемыми. Они происходят в таких случаях, как репротезирование клапанов сердца вследствие их дисфункции, «старение» шунтов после реваскуляризации миокарда, осложнения первичных операций, таких как инфекционный эндокардит, несостоятельность вальвулопластики; экстренные операции по поводу нестабильной стенокардии, острого расслоения аорты. В детской кардиохирургии выполняются плановые отсроченные операции при сложных врожденных пороках сердца, требующих этапного подхода. Также могут встречаться осложнения, связанные с реканализацией

септальных дефектов, сохранение градиента после устранения стенозов и другие причины [2]. Повторный доступ вследствие спаечного процесса является травматичным, нарушается визуализация органов средостения, возникает риск массивного кровотечения вследствие выделения сердца и крупных сосудов от спаек [3,4,5,6,7].

Большая частота развития спаечных осложнений вызывает непрерывный поиск способов борьбы со спайкообразованием. До настоящего момента количество публикаций по этиологии и патогенезу спаечного процесса грудной полости было ограничено, но в последние годы появилось большое количество работ, посвященных этой проблеме [2,8]. Возможно, понимание особенностей сердечно-сосудистой хирургии (влияние искусственного кровообращения, наличие крови в грудной полости) станет основой для дальнейшего поиска новых патогенетических механизмов спайкообразования и, соответственно, базой для разработки средств и мер профилактики. В то же время общность реакций серозных оболочек различной локализации (плевры, перикарда, брюшины), обусловленная их единым мезодер-