



УДК 616.13: 616.77: 615.273.53

DOI 10.17802/2306-1278-2021-10-2S-36-39

РЕЗУЛЬТАТЫ ДОЛГОСРОЧНОЙ ПРОХОДИМОСТИ БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ СОСУДИСТЫХ ПРОТЕЗОВ МАЛОГО ДИАМЕТРА С АТРОМБОГЕННЫМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПОКРЫТИЕМ НА МОДЕЛИ ОВЦЫ

Е.О. Кривкина, Л.В. Антонова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновы́й бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Актуальность	Проведены доклинические испытания биodeградируемых сосудистых протезов малого диаметра на модели овцы.
Цель	Оценка результатов долгосрочной проходимости и ремоделирование биodeградируемых сосудистых протезов на основе полигидроксibuтирата/валерата и поликапролактона с атромбогенным лекарственным покрытием на модели крупных лабораторных животных.
Материалы и методы	Исследованы сосудистые протезы из полигидроксibuтирата/валерата и поликапролактона (PHBV/PCL) диаметром 4 мм с послойно инкорпорированными в состав полимерного каркаса сосудистым эндотелиальным фактором роста, основным фактором роста фибробластов, хемоаттрактантной молекулой SDF-1a (GFmix) и дополнительной модификацией поверхности лекарственным покрытием, содержащим гепарин и илопрост (PHBV/PCL/GFmix/гепарин/илопрост). В группу сравнения вошли животные с имплантированными синтетическими сосудистыми протезами Gore-Tex диаметром 4 мм.
Результаты	Через сутки после имплантации проходимость биodeградируемых протезов PHBV/PCL/GFmix/гепарин/илопрост составила 62,5%, тогда как синтетические протезы Gore-Tex тромбированы в 100% случаев. При этом через 18 мес. после имплантации проходимость биodeградируемых сосудистых протезов PHBV/PCL/GFmix/гепарин/илопрост снизилась до 50%. Проходимые полимерные графты с лекарственным покрытием полностью резорбировались через 18 мес. после имплантации, а на их месте сформировалась аневризматически расширенная новообразованная сосудистая ткань.
Заключение	Сосудистые протезы из полигидроксibuтирата/валерата и поликапролактона показали лучшие результаты долгосрочной проходимости, чем синтетические протезы, используемые в клинической практике, однако требуется усиление внешнего каркаса протезов с целью предупреждения аневризм.
Ключевые слова	Сосудистые протезы • Атромбогенные препараты • Биodeградируемые полимеры • Электроспиннинг • Ростовые факторы

Поступила в редакцию: 30.04.2021; принята к печати: 20.06.2021

RESULTS OF LONG-TERM PATENCY OF SMALL-DIAMETER BIODEGRADABLE VASCULAR PROSTHESES WITH ATROMBOGENIC DRUG COATING OF SHEEP MODEL

E.O. Krivkina, L.V. Antonova

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

Background	Preclinical tests of biodegradable small diameter vascular prostheses on a sheep model have been carried out.
Aim	To assess the results of long-term patency and remodeling of biodegradable vascular

Для корреспонденции: Евгения Олеговна Кривкина, Leonora92@mail.ru; адрес: Сосновы́й бульвар, 6, Кемерово, Россия, 650002

Corresponding author: Evgeniya O. Krivkina, leonora92@mail.ru; address: 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

prostheses based on polyhydroxybutyrate / valerate and polycaprolactone with an atrombogenic drug coating in a large laboratory animal model.

Methods

We researched vascular prostheses made of polyhydroxybutyrate / valerate and polycaprolactone (PHBV/PCL) 4 mm in diameter with layer-by-layer vascular endothelial growth factor incorporated into the polymer framework, the main fibroblast growth factor, chemoattractant molecule containing SDF-1a (GFmix) surface, and additional modifying drug surface heparin and iloprost (PHBV/PCL/GFmix/Heparin/Iloprost). Animals with implanted synthetic Gore-Tex vascular grafts with a diameter of 4 mm were included into a comparison group.

Results

After one day of implantation it was revealed that the patency of biodegradable PHBV/PCL/GFmix/Heparin/Iloprost prostheses was 62.5%, while synthetic Gore-Tex prostheses were thrombosed in 100% of cases. At the same time, after 18 months of implantation, the patency of biodegradable vascular PHBV/PCL/GFmix/Heparin/Iloprost prostheses decreased to 50%. Passable drug-eluting polymer grafts were completely resorbed after 18 months of implantation, and aneurysmically expanded newly formed vascular tissue was formed in their place.

Conclusion

Vascular prostheses made of polyhydroxybutyrate/valerate and polycaprolactone showed better long-term patency results than synthetic prostheses used in the clinical practice. However, the strengthening of the external framework of the prostheses is required in order to prevent the formation of aneurysms.

Keywords

Vascular prostheses • Atrombogenic drugs • Biodegradable polymers • Electro spinning • Growth factors

Received: 30.04.2021; accepted: 20.06.2021

Список сокращений

GFmix – комплекс биологически активных молекул PHBV – полигидроксибутират/валерат
PCL – поликапролактон

Введение

С каждым годом число хирургических вмешательств по причине поражения кровеносных сосудов при сердечно-сосудистых заболеваниях растет [1]. Разработка функционально активных биосовместимых тканеинженерных сосудистых протезов – перспективный способ устранения дефицита аутологичных кровеносных сосудов [2]. Данное направление позволяет создать функционально активный сосудистый протез, схожий по строению и функциям с нативным сосудом. Однако стоит отметить, что на сегодняшний день тканеинженерные протезы демонстрируют ряд недостатков, таких как тромбоз и гиперплазия неоинтимы. Инкорпорирование проангиогенных факторов (GFmix) в состав трубчатого каркаса для увеличения их биосовместимости, а также дополнительная модификация поверхности матриц антиагрегантами и антикоагулянтами может стать решением проблемы [3]. Таким образом, аналогом артерий и вен малого диаметра может быть функционально активный биодеградируемый сосудистый протез, обладающий пролонгированной резорбцией и способный замещаться во времени собственными клетками и тка-

нями пациента, формируя на месте каркаса новый сосуд [4].

Материалы и методы

Сосудистые протезы PHBV/PCL/GFmix Ø 4 мм изготовлены методом электроспиннинга на аппарате Nanon-01A (МЕСС, Япония) из раствора полимеров 10% поликапролактона (poly(ϵ -caprolactone), PCL) и 5% полигидроксибутирата/валерата (polyhydroxybutyrate/valerate, PHBV) в хлороформе с комплексом биологически активных молекул (GFmix): фактор роста эндотелия сосудов (VEGF; Sigma-Aldrich, США), основной фактор роста фибробластов (bFGF; Sigma-Aldrich, США) и хемоаттрактантная молекула (SDF-1 α ; Sigma-Aldrich, США). Для повышения тромборезистентных свойств графтов проведена дополнительная атромбогенная модификация поверхности части изготовленных протезов антиагрегантами (илопрост) и антикоагулянтами (нефракционированный гепарин) по собственной оригинальной методике [5]. В сонную артерию овец имплантированы следующие виды графтов: PHBV/PCL/GFmix (n = 5), срок имплантации – 12 мес.; PHBV/PCL/GFmix/гепарин/

илопрост ($n = 8$), срок имплантации – 18 мес.; синтетические сосудистые протезы Gore-Tex (Gore, США) ($n = 5$), срок имплантации – 6 мес. Группа овец с аутоартериальной имплантацией ($n = 8$) выступила контрольной, срок имплантации – 12 мес.

Результаты

Спустя 12 мес. после имплантации проходимость аутоартериальных трансплантатов составила 87,5%. Через сутки после имплантации у протезов PNBV/PCL/GFmix и Gore-Tex наблюдался 100% тромбоз, соответственно, проходимость протезов в данных группах составила 0%. Дополнительная обработка поверхности биodeградируемых протезов PNBV/PCL/GFmix гепарином и илопростом позволила достичь 62,5% проходимости через сутки после имплантации и 50% проходимости через 1,5 года. Спустя 1,5 года сосудистые протезы PNBV/PCL/GFmix/гепарин/илопрост полностью резорбировались с образованием аневризматически расширенной сосудистой ткани, свободной от кальцификации. В стенке протезов Gore-Tex отмечена массивная кальцификация, несмотря на отсутствие кровотока вследствие раннего тромбоза.

Обсуждение

Гидрогелевое покрытие из PVP с последующим присоединением гепарина и илопроста позволило усилить атромбогенность внутренней поверхности сосудистого протеза PNBV/PCL/GFmix/гепарин/илопрост вследствие высвобождения гепарина и илопроста из его стенок после имплантации в сосудистое русло. Однако из-за высокой скорости биорезорбции каркаса PNBV/PCL возникла про-

блема аневризмобразования. Таким образом, несмотря на то что биodeградируемый сосудистый протез PNBV/PCL/GFmix/гепарин/илопрост показал высокую биосовместимость и возможность замещения новообразованной сосудистой тканью без воспаления и кальцификации, разработанная конструкция требует укрепления внешнего каркаса и дополнительного повышения атромбогенных свойств внутренней поверхности для улучшения показателей долгосрочной проходимости.

Заключение

Биodeградируемые сосудистые протезы PNBV/PCL/GFmix/гепарин/илопрост обладают высокой долгосрочной проходимостью в сравнении с синтетическими протезами Gore-Tex и немодифицированными PNBV/PCL/GFmix. Отсутствие кальцификации стенки данных протезов спустя 1,5 года имплантации подтверждает их высокую биосовместимость и возможность формирования на их основе сосудистой ткани. Однако в связи с образованием аневризм необходимы дополнительное укрепление каркаса и повышение атромбогенных свойств внутренней поверхности протеза.

Конфликт интересов

Е.О. Кривкина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.В. Антонова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках программы НОЦ мирового уровня «Кузбасс».

Информация об авторах

Кривкина Евгения Олеговна, младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2500-2147

Антонова Лариса Валерьевна, доктор медицинских наук заведующая лабораторией клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8874-0788

Author Information Form

Krivkina Evgeniya O., a junior research assistant at the Laboratory of Cell Technologies, the Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2500-2147

Antonova Larisa V., PhD, Head of the Laboratory of Cell Technologies, the Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8874-0788

Вклад авторов в статью

KEO – получение и анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ALB – получение и анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

KEO – data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

ALV – data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hiob M.A., She S., Muiznieks L.D., Weiss A.S. Biomaterials and Modifications in the Development of Small-Diameter Vascular Grafts. *Biomater. Sci. Eng.* 2017. 3(5): 712-723. doi: 10.1021/acsbiomaterials.6b00220.
2. Mallis P., Kostakis A., Stavropoulos-Giokas C., Michalopoulos E. Future Perspectives in Small-Diameter Vascular Graft Engineering. *Bioengineering*, 2020, 7, 160; doi:10.3390/bioengineering70401.
3. Антонова Л.В., Сильников В.Н., Ханова М.Ю., Королева Л.С., Серпокрьлова И.Ю., Великанова Е.А., Матвеева В.Г., Сенокосова Е.А., Миронов А.В., Кривкина Е.О., Кудрявцева Ю.А., Барбараш Л.С. Оценка адгезии, пролиферации и жизнеспособности эндотелиальных клеток пупочной вены человека, культивируемых на поверхности биodeградируемых нетканых матриц, модифицированных RGD-пептидами. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019; 21 (1): 142-152. doi: 10.15825/1995-1191-2019-1-142-152
4. Pashneh-Tala S., MacNeil S., Claeysens F. The Tissue-Engineered Vascular Graft-Past, Present, and Future. *Tissue Eng Part B Rev.* 2016 22(1):8-100. doi: 10.1089/ten.teb.2015.0100
5. Антонова Л.В., Севостьянова В.В., Резвова М.А., Кривкина Е.О., Кудрявцева Ю.А., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Технология изготовления функционально активных биodeградируемых сосудистых протезов малого диаметра с лекарственным покрытием: пат. 2702239. Заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ) (RU); № 2019119912; заявл. 25.06.2019; опубл. 07.10.2019, Бюл. № 28.

REFERENCES

1. Hiob M.A., She S., Muiznieks L.D., Weiss A.S. Biomaterials and Modifications in the Development of Small-Diameter Vascular Grafts. *Biomater. Sci. Eng.* 2017. 3(5): 712-723. doi: 10.1021/acsbiomaterials.6b00220.
2. Mallis P., Kostakis A., Stavropoulos-Giokas C., Michalopoulos E. Future Perspectives in Small-Diameter Vascular Graft Engineering. *Bioengineering*, 2020, 7, 160; doi:10.3390/bioengineering70401.
3. Antonova L.V., Silnikov V.N., Khanova M.Yu., Koroleva L.S., Serpokrilova I.Yu., Velikanova E.A., Matveeva V.G., Senokosova E.A., Mironov A.V., Krivkina E.O., Kudryavtseva Yu.A., Barbarash L.S. Adhesion, proliferation and viability of human umbilical vein endothelial cells cultured on the surface of biodegradable non-woven matrices modified with rgd peptides. *Vestnik Transplantologii i Iskusstvennykh Organov* 2019; 21 (1): 142-152. doi: 10.15825/1995-1191-2019-1-142-152 (In Russian)
4. Pashneh-Tala S., MacNeil S., Claeysens F. The Tissue-Engineered Vascular Graft-Past, Present, and Future. *Tissue Eng Part B Rev.* 2016 22(1):8-100. doi: 10.1089/ten.teb.2015.0100
5. Antonova L.V., Sevost'janova V.V., Rezvova M.A., Krivkina E.O., Kudrjavceva Ju.A., Barbarash O.L., Barbarash L.S. Tehnologija izgotovlenija funkcional'no aktivnykh biodegradiruemykh sosudistykh protezov malogo diametra s lekarstvennym pokrytiem: pat. 2702239. Zajavitel' i patentoobladatel' Federal'noe gosudarstvennoe bjudzhetnoe nauchnoe uchrezhdenie «Nauchno-issledovatel'skij institut kompleksnykh problem serdechno-sosudistykh zaboolevanij» (NII KPSSZ) (RU); № 2019119912; zajavl. 25.06.2019; opubl. 07.10.2019, Bjul. № 28. (In Russian)

Для цитирования: Кривкина Е.О., Антонова Л.В. Результаты долгосрочной проходимости биodeградируемых сосудистых протезов малого диаметра с атромбогенным лекарственным покрытием на модели овцы. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2021;10(2S): 36-39. DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-2S-36-39

To cite: Krivkina E.O., Antonova L.V. Results of long-term patency of small-diameter biodegradable vascular prostheses with atrombogenic drug coating of sheep model. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2021;10(2S): 36-39. DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-2S-36-39