



УДК 616.13: 616.77: 615.28

DOI 10.17802/2306-1278-2021-10-3-90-102

## СОСУДИСТЫЕ ПРОТЕЗЫ С ПРОТИВОМИКРОБНЫМ ПОКРЫТИЕМ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ РАЗРАБОТКИ И ВНЕДРЕНИЕ В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ

Е.О. Кривкина, В.Г. Матвеева, Л.В. Антонова

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

### Основные положения

- Представлен обзор экспериментальных исследований по разработке противомикробного покрытия для предотвращения инфицирования сосудистых протезов в послеоперационном периоде.

### Цель

Одна из проблем сердечно-сосудистой хирургии – инфицирование сосудистого протеза, сопровождающееся тяжелыми осложнениями и высокими показателями смертности. Создание сосудистых протезов с антимикробным покрытием, способным защитить имплантат от инфицирования, является очень актуальным направлением. В настоящем обзоре освещены причины возникновения антибиотикорезистентности, описаны основные существующие направления создания сосудистых протезов с противомикробным покрытием, обозначены перспективы использования антимикробных пептидов и катионных амфифилов при создании антимикробного покрытия, к которому у патогенных микроорганизмов не развивается резистентности.

### Ключевые слова

Сосудистые протезы • Антибиотики • Биodeградируемые полимеры • Серебро • Электроспиннинг • Амфифили

Поступила в редакцию: 09.04.2021; поступила после доработки: 12.05.2021; принята к печати: 01.08.2021

## ANTIMICROBIAL VASCULAR GRAFTS: EXPERIMENTAL DEVELOPMENT AND IMPLEMENTATION IN CLINICAL PRACTICE

E.O. Krivkina, V.G. Matveeva, L.V. Antonova

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

### Highlights

- The review presents an analysis of experimental studies on the development of an antimicrobial coating for the prevention of vascular graft infection in the postoperative period.

### Abstract

Prosthetic vascular graft infections, followed by severe complications and high mortality rates, remain one of the main issues in cardiovascular surgery. Therefore, the development of antimicrobial coating for vascular prostheses that is capable of preventing the infection is a very relevant field. This review outlines the main factors of development of antibiotic-resistant bacteria, the main directions in the development of vascular prostheses with an antimicrobial coating, and the prospects for the application of antimicrobial peptides and cationic amphiphiles as antimicrobial coating to develop an infection-resistant vascular prosthesis.

### Keywords

Vascular grafts • Antibiotics • Biodegradable polymers • Silver • Electrospinning • Amphiphiles

Received: 09.04.2021; received in revised form: 12.05.2021; accepted: 01.08.2021

Для корреспонденции: Евгения Олеговна Кривкина, leonora92@mail.ru; адрес: Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Россия, 650002

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

### Список сокращений

АМП – антимикробные пептиды

МРЗС – метициллин-резистентный золотистый стафилококк

Dacron – полиэтилентерефталат

PTFE – политетрафторэтилен

### Введение

Серьезной проблемой сердечно-сосудистой хирургии является инфицирование сосудистого протеза, влекущее за собой тяжелые осложнения и высокие показатели смертности [1]. Несмотря на размещение стерильного протеза в обработанном антисептиками операционном поле, около 20% шунтов инфицируются [2]. Стоит учесть, что заражение операционного поля практически неизбежно, поскольку микроорганизмы выживают на коже даже несмотря на оптимальную асептическую технику и процедуры стерилизации. Точную этиологию инфицирования сосудистого протеза установить сложно – в большинстве случаев она носит многофакторный характер. Обсеменение микроорганизмами сосудистого протеза может происходить как экзогенным, так и эндогенным путем (бактериемия) [3].

В ряде случаев патогенные бактерии способны заселять поверхность имплантированных устройств с образованием защитной биопленки. Биопленка представляет собой скопление адгезированных бактерий, окруженных полисахаридной капсулой, которая секретируется микроорганизмами самой биопленки. Полисахаридная капсула вместе с белками, нуклеиновыми кислотами и липидами образует защитное покрытие вокруг кластеров клеток – матрицу. Образование защитной биопленки также обеспечивает механическую стабильность и создание полимерной пространственной сети между отдельными бактериальными клетками. Биопленка препятствует проникновению внутрь колонии антибактериальных препаратов, при этом устойчивость бактерий к антибиотикам в биопленке может в разы превышать устойчивость одиночных бактерий. Кроме того, биопленка предохраняет колонии бактерий от взаимодействия с антителами хозяина, что тормозит запуск иммунного ответа. В клинической практике для профилактики инфицирования сосудистых протезов выполняют однократное внутривенное введение антибиотика непосредственно перед имплантацией с последующим пероральным приемом препарата и при тщательном соблюдении асептических условий [4]. Однако защитная биопленка не позволяет достичь необходимой местной концентрации препарата и такой способ профилактики становится неэффективным. Наиболее результативный метод предупреждения образования биопленки на поверхности протезного материала – предотвращение

адгезии бактериальных клеток на начальном этапе инфицирования протезного материала. Этого можно добиться путем замены привычных протезных материалов на антимикробные биосовместимые полимеры.

### Противомикробная обработка сосудистых протезов

В настоящее время стандартом для замены пораженных артерий являются существующие на рынке сосудистые протезы из полиэтилентерефталата (Dacron; DuPont; США) и политетрафторэтилена (PTFE). В ряде случаев регистрируется рост инфицирования синтетических протезов с последующими тяжелыми осложнениями (фатальными кровотечениями, сепсисом, кардиальными и тромбэмболическими осложнениями, полиорганной недостаточностью), обуславливающими высокую периоперационную и позднюю летальность [5]. Учитывая столь тяжелые последствия, особую актуальность приобретают исследования, направленные на дополнительную антибактериальную обработку каркасов.

Идеальное антимикробное покрытие должно соответствовать ряду определенных критериев. Так, используемые препараты должны обладать пролонгированным действием против патогенов, наиболее часто вызывающих инфицирование протезов и места имплантации. В большинстве случаев причиной раннего (<4 мес.) инфицирования сосудистых протезов является золотистый стафилококк (*S. aureus*) (32%), тогда как этиология более позднего (>4 мес.) инфицирования с последующей хронизацией процесса часто связана с эпидермальным стафилококком (*S. epidermidis*). В последнее время выросло количество сосудистых инфекций, запущенных метициллин-резистентным золотистым стафилококком (МРЗС), особенно среди пациентов с длительной госпитализацией (23–49%). Инфекция МРЗС инвазивна, тяжело поддается лечению и часто сопровождается сепсисом [6]. Грамотрицательные микроорганизмы, *E. coli*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter* и *Proteus*, хотя и относительно редкие возбудители инфекций трансплантата, представляют особую проблему из-за высокой вирулентности и тенденции разрушать стенку сосудов. Ключевым шагом для предотвращения начального и повторного инфицирования сосудистого протеза может быть уничтожение бактерий до того,

как они успеют прикрепиться к каркасу трансплантата. Соответственно, необходимо обеспечение постоянной стандартизированной дозы препарата в протезе на этот период. При этом активность противомикробного препарата должна быть высокой в периоперационном периоде, но не превышать нескольких дней, чтобы снизить риск возникновения резистентности. Хорошо известно, что при использовании антибиотиков формируются штаммы бактерий с высокой устойчивостью, например МРЗС [7].

Метод фиксации препарата к каркасу не должен менять химическую природу субстрата. При этом концентрация, применяемая локально на поверхности протеза, должна оказывать защитное антимикробное действие, не вызывая токсических или аллергических реакций на окружающие ткани и не нарушая процесс заживления после имплантации сосудистого протеза. Помимо вышесказанного стоит учесть необходимость быстрой и адекватной васкуляризации сосудистых протезов в процессе раннего заживления. Ранняя васкуляризация является обязательной для быстрой интеграции с окружающими тканями, что снижает риск инфицирования и способствует поддержанию проходимости протеза [8].

На данный момент основные способы противомикробной

обработки каркасов связаны с применением ионов серебра, противомикробных препаратов, в стадии разработки покрытия на основе антимикробных пептидов и катионных амфифилов (рисунк).

### Противомикробная обработка протезов ионами серебра

Серебро – бактериостатическое средство широкого спектра действия, которое в отличие от антибиотиков не дает появления резистентных штаммов бактерий. Антимикробный механизм действия ионов серебра состоит в способности менять клеточный метаболизм или биологические функции бактерий путем связывания с макромолекулами, такими как мембранные фосфолипиды, лизосомальные ферменты, нуклеиновые кислоты, а также с помощью активации ионных каналов или вторичных сигнальных путей, приводящих к гибели [9]. Антимикробное действие серебра проявляется отсроченно: по опубликованным данным, спустя 24 ч и позднее после начала воздействия [10]. Отмечают лучшую эффективность ионов серебра против грамотрицательных бактерий, таких как кишечная палочка, по сравнению с грамположительным золотистым стафилококком [11]. Предполагают, что

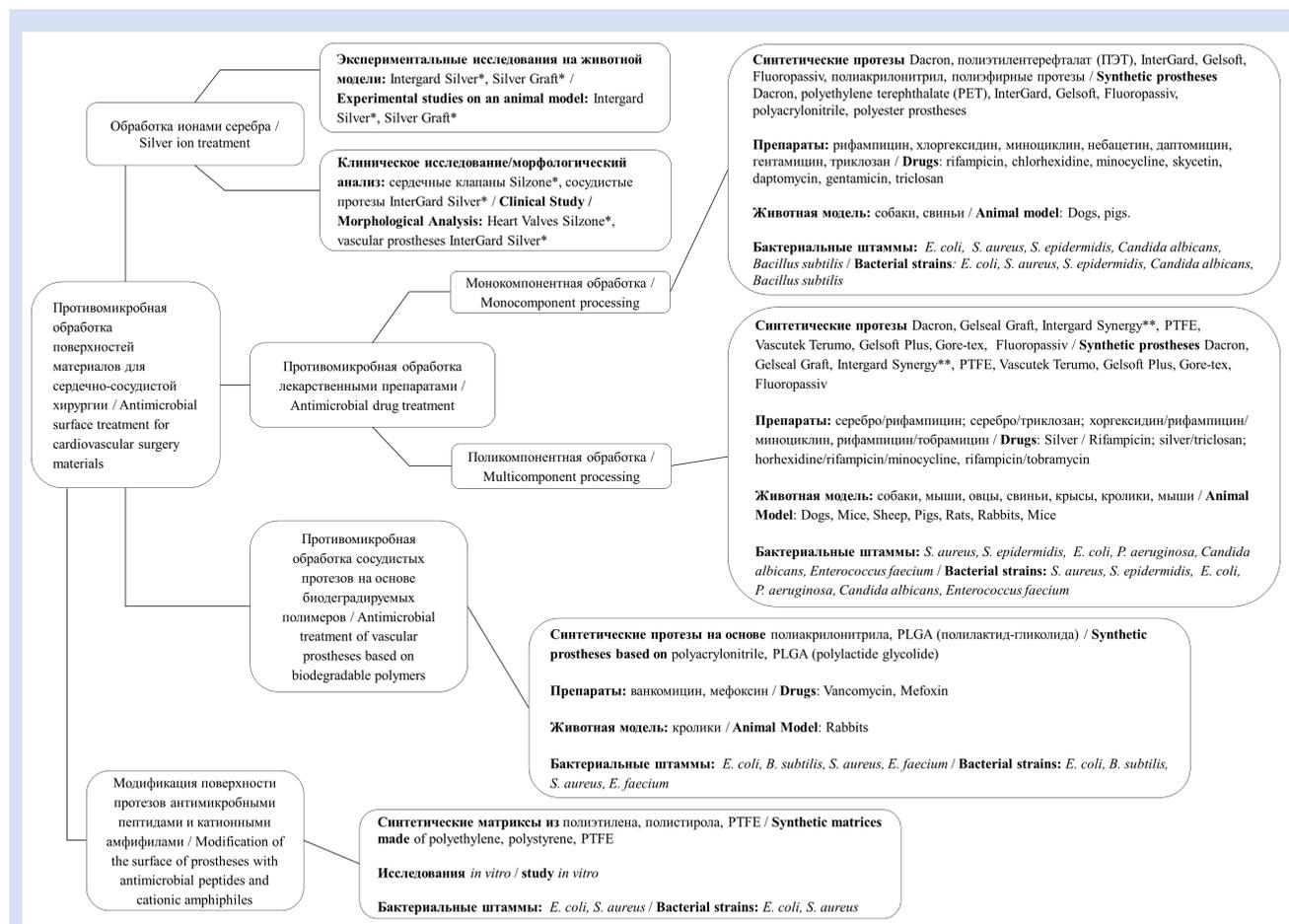


Схема основных направлений исследований антимикробной обработки различных материалов для сердечно-сосудистой хирургии  
**Примечание:** \* – коммерчески доступные материалы с обработкой ионами серебра; \*\* – коммерчески доступные материалы с обработкой триклозаном и серебром; ПЭТ – полиэтилентерефталат; PTFE – политетрафторэтилен.

Outline of the main lines of research related to the antimicrobial treatment of various materials for cardiovascular surgery  
**Note:** \* – commercially available materials treated with silver ions; \*\* – commercially available materials treated with triclosan and silver; PET – polyethylene terephthalate; PTFE – polytetrafluoroethylene.

это связано с различием в толщине слоя пептидогликана, который препятствует воздействию ионов серебра на бактериальную стенку.

На сегодняшний день в клинической практике используют два коммерческих сосудистых протеза на основе материала Dacron: с серебряным покрытием Intergard Silver (InterVascular, Франция) и дополнительно модифицированный триклозаном Intergard Synergy (Maquet, Франция). Серебро находится в ткани самого графта и коллагеновом слое, обеспечивая активное высвобождение сразу после имплантации и замедленное – в течение 30 дней. Однако результаты клинических исследований ставят под сомнение антибактериальную эффективность покрытия серебром, по крайней мере при определенных видах локализации протезов [12]. Ретроспективное сравнение результатов имплантации полиэфирного протеза Intergard Silver со стандартными протезами без покрытия показало отсутствие значимого влияния на риск инфицирования трансплантата. В то же время отмечены некоторые положительные результаты имплантации протезов с серебряным покрытием в аорто-подвздошно-бедренное положение [12].

Перед применением в клинической практике сосудистых протезов с тем или иным антимикробным покрытием необходимы предварительные экспериментальные исследования *in vitro* и *in vivo* для оценки не только антимикробных свойств, но и влияния таких покрытий на васкуляризацию протезов и биосовместимость. Помимо сомнительного антибактериального эффекта серебряного покрытия в литературе представлены противоречивые данные относительно его влияния на воспалительную реакцию окружающих тканей.

В работе Р. Jeanmonod и соавт. описаны положительный эффект ацетата серебра на биосовместимость и васкуляризацию материала Dacron при подкожной имплантации мышам, а также снижение местной воспалительной реакции по сравнению с необработанными аналогами [13]. Ограничением данных работ является, с одной стороны, несудистая локализация имплантации материалов, предназначенных для сосудистой имплантации, с другой стороны, использование мелких лабораторных животных, местная и общая реакция которых значительно отличается от реакций человека. Этим можно объяснить альтернативные результаты, полученные в клиническом исследовании.

J. Butanu и коллеги проанализировали биоматериал эксплантационных протезов клапанов сердца Silzone (St. Jude Medical, США), содержащих нитрат серебра. Эксплантацию проводили во время операции по поводу возникших осложнений и несостоятельности протеза, а также в случае летального исхода. На многих эксплантационных образцах в зоне пришивной манжеты определены

обширные области паннуса, грануляционной ткани и гнойного экссудата. Стимулирование местной воспалительной реакции и возможное токсическое действие протезов с серебряным покрытием на миокард подтверждено гистологической картиной стойкого лейкоцитарного воспаления в зоне имплантации, разрушением и гибелью эндотелиальных клеток [14].

### Противомикробная обработка протезов антибактериальными лекарственными препаратами

Альтернативой покрытия ионами серебра в целях снижения риска постимплантационного инфицирования является иммобилизация на поверхности протезов антибиотиков [15]. Теоретически огромное количество различных антибиотиков можно использовать для создания антимикробного покрытия сосудистых протезов. Однако лекарственные препараты, применяемые для модификации графтов, должны соответствовать описанным выше требованиям. Кроме того, с коммерческой точки зрения противомикробное соединение должно быть легко доступным, недорогим, простым в обращении, способным выдерживать процесс стерилизации и иметь хорошо изученные химические и физические характеристики. При соблюдении этих критериев лишь немногие противомикробные соединения остаются потенциальными кандидатами для создания антимикробной защиты сосудистым трансплантатам. Наиболее часто используемым противомикробным препаратом в сосудистых протезах является рифампицин, который демонстрирует явное преимущество по сравнению с ионами серебра в отношении МРЗС [16], *S. aureus*, *S. epidermidis* [17].

### Монокомпонентная антибактериальная обработка протезов

Для формирования каркаса протезов сосудов используют различные материалы (Dacron, PTFE, PCL, PHBV, PL и т. д.) и методы (плетение, вязание, электроспиннинг, заливка, аэродинамическое формование и т. д.). В зависимости от этого полученные продукты имеют свои особенности. Протезы Dacron состоят из полиэфирного волокна, из которого создают либо плетеные каркасы, либо вязаные. Плетеные каркасы Dacron имеют меньшую пористость, что снижает риск кровотечения при имплантации, при этом характеризуются более низким прорастанием клеток в структуру, чем вязаные Dacron. Вязаный Dacron удобен в обращении – более гибкий и меньше подвержен деградации. Однако высокая пористость вязаного Dacron способствует просачиванию крови через стенку, особенно в случаях высокого давления внутри протеза при артериальных реконструкциях. Для закрытия поверхностных пор каркасы Dacron импрегнируют

собственной плазмой пациента, коллагеном, желатином и фибрином. Подобная процедура также позволяет не только герметизировать стенку протеза, но и иммобилизовать антибиотики к поверхности каркаса. В 1983 г. Т.В. Powell с соавт. одними из первых иммобилизовали рифампицин с помощью плазмы крови во время процедуры импрегнирования вязаного каркаса Dacron. Полученный протез имплантировали в инфраренальный отдел аорты модельным животным. Эксплантированные протезы сохраняли антибактериальную активность против *S. aureus* более 24 ч после имплантации [18].

Кроме плазмы крови широкое распространение получили варианты иммобилизации антибиотиков на поверхности протезов с помощью желатина, коллагена и фибрина. Это связано с хорошим пропитыванием, отсутствием токсичности, предсказуемой скоростью деградации этих белков-герметиков, а также простой процедурой стерилизации. Такой вид иммобилизации способствует удержанию и пролонгированной элиминации рифампицина в протезах за счет формирования ионной связи между отрицательно заряженными карбоксильными группами белков (желатин, коллаген, фибрин) и положительно заряженными радикалами рифампицина. Следует отметить, что покрытие рифампицином не оказывало негативного влияния на раннюю васкуляризацию протезов, пролиферацию клеток и воспалительный ответ [19].

Проведен ряд успешных экспериментов на собаках с заменой аорты на коммерческие протезы Dacron, покрытые желатином с рифампицином. Протезы контаминировали культурами МРЗС или *S. epidermidis* [20, 21]. Обработанные образцы отличались устойчивостью к инфекции по сравнению с образцами без модификации. Схожее исследование по протезированию сонной артерии выполнено на овцах [22] с высокой выживаемостью животных с протезами Dacron, обработанными рифампицином.

Аналогичные результаты получены при использовании других материалов на основе каркаса. В экспериментальном исследовании были протестированы рифампицин-желатиновые протезы из полиэстера Gelseal Graft (Vascutek Ltd., Шотландия) в отношении нескольких групп вирулентных организмов (*S. epidermidis*, МРЗС и кишечной палочки *E. coli*) [23]. Рифампицин-желатиновые каркасы подавляли рост *S. epidermidis*, однако против *E. coli* и МРЗС оказались недостаточно эффективны, при этом зачастую наблюдались тромбозы. В данном исследовании невосприимчивость *E. coli* и МРЗС к рифампицину, с одной стороны, связана с особенностями антибактериального спектра препарата, с другой – относительно низкой концентрацией (1 мг/мл). В большинстве случаев для формирования антибактериального покрытия протезов используют концентрации рифампицина в диапазоне 13–60 мг/

мл [16, 19, 24, 25]. Показано, что динамика высвобождения рифампицина (30 мг/мл) из протезов на основе полиэстера обеспечивает хорошую элиминацию и высокую антимикробную активность вблизи протеза в течение 5–7 дней после имплантации [16]. Однако этого может быть недостаточно для подавления бактерий, сформировавших биопленку, вирулентных бактерий MRSA, обитающих в близлежащих тканях, которые в конечном итоге заселяют протез.

Формирование устойчивости МРЗС к рифампицину представляет собой серьезную проблему, отмеченную уже в ранних исследованиях. Еще в 1995 г. группа ученых продемонстрировала устойчивость штамма МРЗС к рифампицину (1,2 мг/мл) через 3 нед имплантации овцам сосудистого протеза Dacron. В процессе эксперимента наблюдались абсцессы, разрывы анастомоза и тромбоз, при этом все протезы были инфицированы одним и тем же штаммом МРЗС [26]. В эксперименте *in vitro* потеря противомикробной активности и формирование устойчивых к рифампицину штаммов *S. epidermidis* зарегистрировано уже через 7 дней инкубации с образцом [10].

Подводя небольшой итог, стоит отметить, что пропитывание рифампицином является наиболее популярным способом противомикробной обработки сосудистых протезов за счет лучшего связывания с поверхностью имплантата по сравнению с другими антибиотиками и отсутствия токсичности. Однако ограниченный спектр антимикробной активности (в основном грамположительные организмы) и способность формировать устойчивые штаммы микроорганизмов стимулируют к поиску других вариантов противомикробной защиты протезов.

Одно из направлений связано с изучением эффективности иммобилизации других видов антибиотиков на поверхности полимерных материалов. Проведена попытка иммобилизации ванкомицина на поверхности коммерческих материалов Dacron и expanded PTFE. Сравнение результатов подкожной имплантации образцов, обработанных ванкомицином и рифампицином, при контаминации МРЗС оказалось не в пользу ванкомицина [27].

Антимикробное покрытие небацетином показало преимущество перед рифампицином. Т. Bisdas с соавт. использовали коммерческие велюровые графты двойного переплетения Unigraft (B Braun, Германия) на основе полиэфирных волокон. На протезы с помощью абсорбируемого покрытия желатином иммобилизовали рифампицин, даптамицин или небацетин. Сравнили эффективность обработки против штаммов *S. epidermidis*, *S. aureus*, синегнойной палочки (*P. aeruginosa*) и *E. coli*. Небацетин – комбинированный антибактериальный препарат, состоящий из неомицина сульфата и бацитрацина, проявил эффективность как в отношении грамположительных, так и грамотрицательных патогенов [28].

Отмечен положительный эффект использования гентамицина, включенного в состав фибриново-го покрытия. Обработка проведена на сосудистых протезах Dacron и протестирована на крупных лабораторных животных. Авторы отмечали высокий уровень выхода лекарства в течение недели [29]. Однако эффективность гентамицина ограничена в основном аэробными грамотрицательными микроорганизмами.

Даптомицин – относительно новый антибиотик из группы циклических липопептидов – проявляет бактерицидную активность в отношении чувствительных грамположительных микроорганизмов. Описана высокая антибактериальная активность обработки даптомицином против *S. aureus* по сравнению с немодифицированными аналогами. Эксперимент выполнен на кроликах, которым в брюшную аорту имплантировали протезы из полиэтилентерефталата, обработанные и необработанные даптомицином. Побочных эффектов от предварительной обработки протезов даптомицином в виде токсических или воспалительных реакций не обнаружено [30].

Учитывая возможность изолированной и сочетанной контаминации микроорганизмами поверхности протеза и окружающих тканей, улучшить результаты имплантации и расширить спектр антимикробного действия может сочетание местной антибактериальной обработки протеза и системного введения антибиотика [27, 31]. F.J. Lehnhardt и коллеги имплантировали протезы Dacron в инфраренальный отдел аорты собак, показав положительный эффект использования местной обработки протеза рифампицином и системной профилактики цефамандолом при инокуляции *E. coli* [31]. Аналогичные выводы представлены в эксперименте с местным применением рифампицина и системным введением ванкомицина [27].

Триклозан представляет собой синтетическое органическое соединение широкого спектра действия, обладающее не только антибактериальной, но и противогрибковой активностью. В 1996 г. S. Manouguian впервые сообщил о клиническом использовании триклозана, связанного непосредственно с полиэфирным материалом в протезе Intergard. Описана успешная замена инфицированного сосудистого протеза на протез, покрытый триклозаном [32]. Особенности иммобилизации и кинетика высвобождения триклозана представлены в работе T. Hernández-Richter и коллег [33]. Отмечена способность триклозана связываться с синтетическими материалами без использования промежуточных сшивающих или связывающих веществ, однако эффективность зависит от вида материала. Максимально эффективное связывание наблюдалось с трансплантатами Intergard, в меньшей степени с Fluoropassiv (Vascutek Ltd., Scotland), в

котором полиэфирное волокно покрыто молекулами фторполимера, и практически отсутствовало с материалом Gore-tex. Элиминацию триклозана из материала Intergard в эксперименте *in vitro* регистрировали в течение 4 нед, при этом кинетика не отличалась в статических и динамических условиях перфузии. Что касается протезов Fluoropassiv и Gore-tex, то низкий коэффициент связывания препарата приводил к быстрой элиминации в течение первого часа, что ограничивает использование триклозана в данных материалах. Триклозан в протезах Intergard активно подавляет рост *S. aureus* и *E. faecium*, слабо воздействует на *Candida albicans* (минимальная ингибирующая концентрация 10–2 г/л) и не действует на *P. aeruginosa* [33]. Однако при сравнении с рифампицином обработка триклозаном показала меньшую эффективность в отношении *S. aureus* [17]. К сожалению, в последние годы триклозан входит в состав многих моющих и чистящих средств, в том числе средств гигиены. Его повсеместное использование привело к формированию триклозан-резистентных штаммов бактерий, а также снижению восприимчивости к клинически важным противомикробным препаратам за счет механизмов перекрестной или ко-резистентности.

#### Комбинированная антибактериальная обработка протезов

Следующее направление повышения эффективности антимикробной защиты протезов связано с использованием одновременно комбинации различных групп антибактериальных препаратов.

Положительный эффект сочетанного покрытия рифампицином и ионами серебра вызывает сомнения, поскольку в ряде работ описано усиление антибактериального эффекта серебра, но не рифампицина [11, 34]. Например, в экспериментальной работе F. Schneider и коллег выполнена имплантация собакам модифицированных и немодифицированных протезов из полиэфира. Зарегистрировано усиление антибактериального эффекта в отношении MRSA и *E. coli* при комбинированной обработке протезов рифампицином/серебром по сравнению с серебром, однако не достигнуто статистически значимых различий с группой, имевшей покрытие одним рифампицином [34]. Схожие результаты получены группой исследователей под руководством S. Honig в краткосрочном (1 ч) эксперименте *in vitro* по отношению к стандартным штаммам *S. epidermidis*, МРЗС, *P. aeruginosa* и *E. coli* [11].

Антимикробная эффективность комбинации триклозана и серебра представлена в ряде работ, выполненных *in vitro* [10, 35]. Материал Intergard обрабатывали комбинацией триклозан/серебро и сравнивали результаты с покрытием одним рифампицином [10], триклозаном или серебром [10, 35]. В краткосрочных (24 ч) и более длительных экспериментах (7 сут) [10]

со штаммами *S. epidermidis*, MRSA, *E. coli* и *Candida albicans* отмечено преимущество комбинированной обработки по сравнению с монокомпонентной. Покрытие триклозан/серебро позволило избежать появления резистентных штаммов изучаемых бактерий, а также усиливало противогрибковую активность [10]. Однако, поскольку данные работы выполнены *in vitro*, окончательный вывод можно будет сделать после проведения долгосрочных экспериментов *in vivo*. Примечательно, что для проявления антимикробных свойств серебру требуется более длительное время контакта с патогенами, при этом серебро выделяется медленнее триклозана и, соответственно, антимикробный эффект обработки отсроченный и длительный. В настоящее время комбинацию триклозан/серебро используют в коммерческих протезах Intergard Synergy.

Другим вариантом улучшения противомикробной защиты и расширения спектра воздействия на микроорганизмы является обработка несколькими антибиотиками. Положительный эффект отмечен при обработке коммерческих протезов из полиэстера Gelsoft Plus (Vascutek Ltd., Шотландия) комбинацией рифампицин/тобрамицин [25]. Протезы имплантировали в аорту собакам и контаминировали *S. aureus*. Комбинированное покрытие подавляло развитие инфекции и профилактировало осложнения, вызванные *S. aureus* (перипротезные гематомы и аневризмы) [25].

Сравнение эффективности антибактериальной обработки хлоргексидином и комбинацией хлоргексидина и метронидазола протезов из лавсана проведено группой отечественных исследователей во главе с Г.С. Авхутской. В экспериментальном исследовании использовали широкий спектр бактериальных штаммов: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Bacteroides* spp., *Fuzobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp). Показана лучшая активность композиции хлоргексидин/метронидазол в отношении *S. aureus* и *S. epidermidis* по сравнению с монообработкой хлоргексидином [36].

Хорошие результаты получены при сочетании трех противомикробных препаратов (рифампицин, миноциклин и хлоргексидин). Исследование выполнено на протезах Dacron, которые вшивали в инфраренальный отдел брюшной аорты свиней и инокулировали *S. aureus*. Тяжелые инфекционные осложнения развивались во всех случаях имплантации протезов без лекарственного покрытия, тогда как протезы с тройным антимикробным компонентом продемонстрировали синергетический эффект, уменьшили или предотвратили прямое периоперационное бактериальное заражение [37, 38]. Эффективность данной комбинации антимикробных препаратов подтвердила другая группа исследователей, которая помимо *S. aureus* дополнила микробный спектр воздействия *P. aeruginosa*. Модифици-

рованные протезы показали хорошую полимикробную устойчивость к *S. aureus* и подавление роста *P. aeruginosa* в течение трех недель, а также лучшую проходимость и отсутствие тромбоза по сравнению с немодифицированными аналогами [24].

### Особенности противомикробной обработки протезов на основе биodeградируемых полимеров

Биodeградируемые полимеры представляют альтернативу традиционным синтетическим матрицам. Возможность формировать наноразмерные волокна с помощью электроспиннинга позволяет не только имитировать структуру естественного внеклеточного матрикса и облегчать клеточные взаимодействия, но и формировать систему доставки с высокой сохранностью и стабильностью лекарственного вещества. Различные биоактивные молекулы, включая противомикробные агенты, можно локализовать внутри каркаса или иммобилизовать на его поверхности для контролируемой доставки лекарства [39].

Группа ученых во главе с D.G. Yu покрыла нановолокна полиакрилонитрила наночастицами серебра, используя модифицированный процесс коаксиального электроспиннинга, и добилась высокой антимикробной активности против сенной палочки (*Bacillus subtilis*) и *E. coli*. Авторы отметили, что использование коаксиального электроспиннинга помогло улучшить антибактериальный эффект серебра за счет изменения распределения его на поверхности нановолокон [40].

К. Kim с соавт. продемонстрировали успешное включение и пролонгированное высвобождение гидрофильного антибиотика мефоксина (цефокситин натрия, MSD, США) из нановолокнистых каркасов на основе полилактид-гликолида без изменения свойств структуры и биоактивности. Водный раствор лекарственного препарата вводили в раствор полимера, затем методом электроспиннинга изготавливали нановолокнистый протез. Результаты спектрометрии показали сохранность химической структуры мефоксина в полимере, полученного методом электроспиннинга. Встраивание антибиотика в волокна полимера замедляло процесс высвобождения, что является несомненным преимуществом. Модифицированный матрикс подавлял рост *S. aureus* в течение 48 ч как в статической, так и динамической среде [41].

Доказательства сохранности и пролонгированного высвобождения ванкомицина из полилактид-гликолида при введении антибиотика в состав полимера представлены K.S. Liu и коллегами [42]. При подкожной имплантации в течение 35 дней в подкожной клетчатке кроликов регистрировали высокие концентрации ванкомицина при низком содержании в циркулирующей крови, что свидетельствует о локальной и устойчивой доставке противомикробных агентов [42].

### Применение антимикробных пептидов и катионных амфифилов

Несмотря на успехи применения фармацевтических препаратов для предотвращения инфицирования протезного материала, использование антибиотиков приводит к быстрому развитию резистентности микроорганизмов. Для преодоления проблемы лекарственной устойчивости необходимо применение новых противомикробных агентов, резистентность к которым не будет формироваться либо будет развиваться медленнее. Хорошую перспективу представляет использование антимикробных пептидов и катионных амфифилов для создания эффективного противомикробного покрытия у сосудистых протезов.

Известно, что мембраны бактериальных клеток (как грамположительные, так и грамотрицательные) образованы фосфолипидами и тейхоевыми кислотами с отрицательным суммарным поверхностным зарядом. Следовательно, полимеры, несущие положительно заряженные функциональные группы, способны лучше взаимодействовать со стенкой бактериальной клетки по сравнению с полимерами с нейтрально или отрицательно заряженной поверхностью [43]. Присутствие на поверхности четвертичных солей аммония, например поливинилбензиламмонийхлорида, продемонстрировало высокую антибактериальную активность [44]. Третичные аминогруппы, подвергающиеся протонированию в физиологических условиях, будучи введенными в структуру полимера, также придают последнему антибактериальные свойства. Выполнен синтез широкого спектра полимеров, содержащих третичные аминогруппы, на основе полистирола [45] и диметиламиноэтилметакрилата [46], материалы обладали высокой антибактериальной активностью.

Еще одним перспективным направлением борьбы с бактериальными биопленками и штаммами, устойчивыми к антибиотикам, являются антимикробные пептиды (АМП) [47]. О взрывном характере роста интересе к АМП может свидетельствовать тот факт, что количество уникальных последовательностей АМП, собранных в базе данных с открытым доступом (DRAMP, <http://dramp.cpubioinform.org/>), содержащей общие, патентные и клинические антимикробные пептиды, увеличилось с 4,5 тыс. в 2016 г. [48] до более чем 14 тыс. к середине 2019 г. [49]. К началу сентября 2020 г. DRAMP содержит информацию о 5 877 статьях, 14 739 патентах и 76 клинических испытаний АМП.

Считается, что в основе механизма действия большинства антимикробных пептидов лежит нарушение целостности бактериальной мембраны [50]. При этом АМП, по аналогии с антибиотиками, также могут блокировать некоторые ферменты, нарушать функции РНК и ДНК, повреждать мембраны субклеточных компартментов [51, 52]. Разрушение

бактериальной стенки делает менее вероятным развитие устойчивости патогенов к АМП, чем к традиционным антибиотикам. Тем не менее описан ряд механизмов, делающих патогены устойчивыми к катионным АМП и четвертичным солям аммония, например за счет снижения общего отрицательного заряда поверхности бактерий [53].

Катионные амфифилы – молекулы с одной или несколькими положительно заряженными группами и липофильными фрагментами. Данные соединения являются синтетическими аналогами катионных природных АМП, для которых бактериальная мембрана считается основной мишенью. АМП способны вызывать нарушение трансмембранного потенциала бактериальной мембраны, утечку цитоплазматического содержимого и в конечном итоге гибель бактериальной клетки [54]. В то же время данные соединения являются четвертичными аммониевыми солями и полимерные материалы с привитыми четвертичными солями аммония можно рассматривать как частный случай катионных амфифилов, иммобилизованных на поверхность [55].

### Заключение

Подводя итог проанализированной литературы, можно отметить, что все экспериментальные исследования имеют ряд ограничений.

Во-первых, при использовании мелких лабораторных животных в качестве экспериментальной модели сосудистой имплантации при оценке эффективности матриц с лекарственным покрытием стоит учитывать, что результаты нельзя полностью экстраполировать на человеческий организм из-за серьезных функциональных и анатомических различий, к тому же эти животные более устойчивы к инфекции. В большинстве случаев эксперименты на мелких лабораторных животных ограничены подкожной имплантацией и имеют короткий временной период наблюдения, поэтому отдаленные результаты сосудистой имплантации, как правило, неизвестны. Сосудистые имплантации на крупных лабораторных животных на длительный период более репрезентативны, но все же имеют отличия от человеческих реакций организма и другую временную шкалу заживления.

Во-вторых, каждый вид иммобилизации антимикробных агентов (импрегнирование; пропитывание фибрином, коллагеном, желатином; иммобилизации на полимерах внутри полого волокна, в общей структуре с полимером или фиксация на поверхности) обладает различной скоростью высвобождения противомикробных агентов, которые необходимо определять и учитывать. Согласно большинству данных, инфицирование чаще всего происходит в течение недели после имплантации, поэтому выход препаратов должен происходить непрерывно как минимум в течение этого периода. Локализация протеза

также имеет значение, поскольку скорость кровотока в различных сосудах отличается и существенно влияет на скорость элиминации препарата. Поэтому ряд исследователей поддерживают идею сопутствующего парентерального введения антибиотиков и долгосрочное стабильное связывание антибиотика в структуре протеза для профилактики инфицирования сосудистого протеза.

В-третьих, несмотря на то что серебро, как противомикробное средство, имеет ряд преимуществ перед антибиотиками, включая широкую антимикробную активность и отсутствие развития резистентности, данные ряда исследований показывают значимо меньшую или даже сомнительную эффективность ионов серебра в защите протезов от инфицирования. При этом использование антибиотиков приводит к быстрому развитию устойчивости микроорганизмов. Для преодоления проблемы лекарственной устойчивости необходимо применение новых противомикробных агентов, устойчивость к которым не

будет формироваться либо будет развиваться медленнее. Использование антимикробных пептидов и катионных амфифилов для создания противомикробного покрытия сосудистых протезов с низким риском возникновения устойчивых штаммов является перспективной стратегией взамен стандартным антимикробным лекарственным средствам.

### Конфликт интересов

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

### Финансирование

Работа выполнена в рамках гранта РНФ № 20-15-00075 «Разработка биodeградируемого сосудистого протеза малого диаметра с атромбогенным и противомикробным покрытием».

### 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

*Матвеева Вера Геннадьевна*, кандидат медицинских наук старший 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** 0000-0002-4146-3373

*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.*, Junior Researcher at the Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2500-2147

*Matveeva Vera G.*, Ph.D., Senior Researcher at the Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4146-3373

*Antonova Larisa V.*, Ph.D., Head of the Laboratory of Cell Technologies, 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

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

*ALV* – 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

*MVG* – 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. Pelletier-Galarnau M., Juneau D. Vascular graft infection: Improving diagnosis with functional imaging. *J. Nucl. Cardiol.* 2020: 1–5. DOI: 10.1007/s12350-020-02269-z.

2. Phang D., Smeds M.R., Abate M., Ali A., Long B., Rahimi M., Giglia J., Bath J. Revascularization with Obturator or Hemi-neoaortoiliac System for Partial Aortic Graft Infections.

- Ann Vasc Surg. 2019; 54: 166–175 DOI: 10.1016/j.avsg.2018.06.012.
3. Gentili A., Di Pumpo M., La Milia D.I., Vallone D., Vangi G., Corbo M.I., Berloco F., Cambieri A., Damiani G., Ricciardi W., Laurenti P. A Six-Year Point Prevalence Survey of Healthcare-Associated Infections in an Italian Teaching Acute Care Hospital. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(21): 7724. DOI: 10.3390/ijerph17217724.
  4. Ulloa E.R., Singh K.V., Geriak M., Haddad F., Murray B.E., Nizet V., Sakoulas G. Cefazolin and Ertapenem Salvage Therapy Rapidly Clears Persistent Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus Bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(6): 1413–1418. DOI: 10.1093/cid/ciz995.
  5. Siracuse J.J., Nandivada P., Giles K.A., Hamdan AD, Wyers MC, Chaikof EL, Pomposelli FB, Schermerhorn ML. Prosthetic graft infections involving the femoral artery. *J Vasc Surg*. 2013; 57(3):700–705. DOI: 10.1016/j.jvs.2012.09.049.
  6. Andercou O., Marian D., Olteanu G., Stancu B., Cucuruz B., Noppeney T. Complex treatment of vascular prostheses infections. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(27): e11350. DOI: 10.1097/MD.00000000000011350.
  7. Livermore D.M. Has the era of untreatable infections arrived? *J Antimicrob Chemother*. 2009; 64: 29–36. DOI: 10.1093/jac/dkp255.
  8. Menger M.D., Hammersen F., Messmer K. In vivo assessment of neovascularization and incorporation of prosthetic vascular biografts. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1992; 40(1): 19–25. DOI: 10.1055/s-2007-1020105.
  9. Mouriño V., Cattalini J.P., Boccaccini A.R. Metallic ions as therapeutic agents in tissue engineering scaffolds: an overview of their biological applications and strategies for new developments. *J R Soc Interface*. 2012; 9(68): 401–419. DOI: 10.1098/rsif.2011.0611.
  10. Berard X., Puges M., Pinaquy J.B., Cazanave C., Stecken L., Bordenave L., Pereyre S., M'Zali F. In vitro Evidence of Improved Antimicrobial Efficacy of Silver and Triclosan Containing Vascular Grafts Compared with Rifampicin Soaked Grafts. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019; 57(3):424–432. DOI: 10.1016/j.ejvs.2018.08.053.
  11. Honig S., Seeger P., Rohde H., Kölbel T., Debus E.S., Diener H. Efficacy of antiseptic impregnation of aortic endografts with rifampicin compared to silver against in vitro contamination with four bacteria that frequently cause vascular graft infections. *JVS: Vascular Science*. 2020; 1: 181–189. DOI: 10.1016/j.jvssci.2020.06.003.
  12. Larena-Avellaneda A., Russmann S., Fein M., Debus E.S. Prophylactic use of the silver-acetate-coated graft in arterial occlusive disease: a retrospective, comparative study. *J Vasc Surg*. 2009; 50(4):790–798. DOI: 10.1016/j.jvs.2009.05.003.
  13. Jeanmonod P., Laschke M.W., Gola N., von Heesen M., Glanemann M., Menger M.D., Moussavian M.R. Early host tissue response to different types of vascular prostheses coated with silver acetate or vaporized metallic silver. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014; 47(6): 680–688. DOI: 10.1016/j.ejvs.2014.03.006.
  14. Butany J., Leask R.L., Desai N.D., Jegatheeswaran A., Silversides C., Scully H.E., Feindel C. Pathologic analysis of 19 heart valves with silver-coated sewing rings. *J Card Surg*. 2006; 21(6): 530–538. DOI: 10.1111/j.1540-8191.2006.00323.x.
  15. Qiao M., Ying G.G., Singer A.C., Zhu Y.G. Review of antibiotic resistance in China and its environment. *Environ Int*. 2018; 110:160–172. DOI: 10.1016/j.envint.2017.10.016.
  16. Schmach D., Armstrong P., Johnson B., Pierre K., Back M., Honeyman A., Cuthbertson D., Bandyk D. Graft infectivity of rifampin and silver-bonded polyester grafts to MRSA contamination. *Vasc Endovascular Surg*. 2005; 39(5): 411–420. DOI: 10.1177/153857440503900505.
  17. Hernández-Richter T., Schardey H.M., Wittmann F., Mayr S., Schmitt-Sody M., Blasenbren S., Heiss M.M., Gabka C., Angele M.K. Rifampin and Triclosan but not silver is effective in preventing bacterial infection of vascular Dacron graft material. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2003; 26(5): 550–557. DOI: 10.1016/s1078-5884(03)00344-7.
  18. Powell T.W., Burnham S.J., Johnson G.Jr. A passive system using rifampin to create an infection-resistant vascular prosthesis. *Surgery*. 1983; 94(5): 765–769.
  19. Moussavian M.R., Laschke M.W., Schlachtenberger G., von Heesen M., Wagner M., Glanemann M., Menger M.D. Perigraft vascularization and incorporation of implanted Dacron prostheses are affected by rifampicin coating. *J Vasc Surg*. 2016; 64(6): 1815–1824. DOI: 10.1016/j.jvs.2015.07.104.
  20. Goëau-Brissonnière O., Lepout C., Bacourt F., Lebrault C., Comte R., Pechère J.C. Prevention of vascular graft infection by rifampin bonding to a gelatin-sealed Dacron graft. *Ann Vasc Surg*. 1991; 5(5): 408–412. DOI: 10.1007/BF02133043.
  21. Gahtan V., Esses G.E., Bandyk D.F., Nelson R.T., Dupont E., Mills J.L. Antistaphylococcal activity of rifampin-bonded gelatin-impregnated Dacron grafts. *J Surg Res*. 1995; 58(1): 105–110. DOI: 10.1006/jsre.1995.1017.
  22. Avramovic J., Fletcher J.P. Prevention of prosthetic vascular graft infection by rifampicin impregnation of a protein-sealed Dacron graft
  23. Koshiko S., Sasajima T., Muraki S., Azuma N., Yamazaki K., Chiba K., Tachibana M., Inaba M. Limitations in the use of rifampicin-gelatin grafts against virulent organisms. *J Vasc Surg*. 2002; 35(4): 779–785. DOI: 10.1067/mva.2002.121850.
  24. Clemens M.S., Stull M.C., Hata K.W., Heafner T.A., Watson J.D.B., Arthurs Z.M., Propper B.W. Antimicrobial-bonded graft patency in the setting of a polymicrobial infection in swine (*Sus scrofa*). *J Vasc Surg*. 2017; 66(4): 1210–1216. DOI: 10.1016/j.jvs.2016.09.040.
  25. Javerliat I., Goëau-Brissonnière O., Sivadon-Tardy V., Coggia M., Gaillard J.L. Prevention of Staphylococcus aureus graft infection by a new gelatin-sealed vascular graft prebonded with antibiotics. *J Vasc Surg*. 2007; 46(5): 1026–1031. DOI: 10.1016/j.jvs.2007.06.023.
  26. Sardelic F., Ao P.Y., Fletcher J.P. Rifampicin impregnated Dacron grafts: no development of rifampicin resistance in an animal model. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1995; 9(3): 314–318. DOI: 10.1016/s1078-5884(05)80137-6.
  27. Sacar M., Goksin I., Baltalarli A., Turgut H., Sacar S., Onem G., Ozcan V., Adali F. The prophylactic efficacy of rifampicin-soaked graft in combination with systemic vancomycin in the prevention of prosthetic vascular graft infection: an experimental study. *J Surg Res*. 2005; 129(2): 329–334. DOI: 10.1016/j.jss.2005.05.017.
  28. Bisdas T., Beckmann E., Marsch G., Burgwitz K., Wilhelmi M., Kuehn C., Haverich A., Teebken O.E. Prevention of vascular graft infections with antibiotic graft impregnation prior to implantation: in vitro comparison between daptomycin, rifampin and nebacetin. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2012; 43(4): 448–456. DOI: 10.1016/j.ejvs.2011.12.029.
  29. Haverich A., Hirt S., Karck M., Siclari F., Wahlig H. Prevention of graft infection by bonding of gentamycin to Dacron prostheses. *J Vasc Surg*. 1992; 15(1): 187–193. DOI: 10.1067/mva.1992.30301.
  30. Salmoukas C, Ruemke S, Rubalskii E, Burgwitz K, Haverich A, Kuehn C. Vascular Graft Pre-Treatment with Daptomycin Prior to Implantation Prevents Graft Infection with Staphylococcus aureus in an In Vivo Model. *Surg Infect (Larchmt)*. 2020; 21(2): 161–168. DOI:10.1089/sur.2019.124.
  31. Lehnhardt F.J., Torsello G., Claeys L.G., Pfeiffer M., Wachol-Drewek Z., Grundmann R.T., Sandmann W. Systemic and local antibiotic prophylaxis in the prevention of prosthetic vascular graft infection: an experimental study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2002; 23(2): 127–33. DOI: 10.1053/ejvs.2001.1571.
  32. Manouguian S. Clinical experience with a new antimicrobially coated InterGard-IgK/AM vascular prosthesis in surgical treatment of deep wound infection with involvement of the synthetic bypass: report of 2 cases. *Zentralblatt für Chirurgie*. 1996; 121(9): 768–772; discussion 772–773.

33. Hernández-Richter T., Schardey H.M., Löhlein F., Fleischer C.T., Walli A.K., Boos K.S., Schildberg F.W. Binding kinetics of triclosan (Irgasan) to alloplastic vascular grafts: an in vitro study. *Annals of Vascular Surgery*. 2000; 14(4): 370–375. DOI: 10.1007/s100169910065.
34. Schneider F., O'Connor S., Becquemin J.P. Efficacy of collagen silver-coated polyester and rifampin-soaked vascular grafts to resist infection from MRSA and *Escherichia coli* in a dog model. *Ann Vasc Surg*. 2008; 22(6): 815–821. DOI: 10.1016/j.avsg.2008.06.011.
35. Berard X, Stecken L, Pinaquy JB, Cazanave C, Puges M, Pereyre S, Bordenave L, M'Zali F. Comparison of the Antimicrobial Properties of Silver Impregnated Vascular Grafts with and without Triclosan. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016; 51(2): 285–92. DOI: 10.1016/j.ejvs.2015.10.016.
36. Авхутская Г.С., Сенчик И.Ю., Кравцова И.А., Михайлова Т.С., Кузнецова О.Г., Фролова О.С. Исследование свойств протезов кровеносных сосудов из лавсана, обработанных антимикробной композицией с введением метронидазола. Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова. 2008; 4.
37. Aboshady I., Raad I., Shah A.S., Vela D., Dvorak T., Safi H.J., Buja L.M., Khalil K.G. A pilot study of a triple antimicrobial-bonded Dacron graft for the prevention of aortic graft infection. *J Vasc Surg*. 2012; 56(3): 794–801. DOI: 10.1016/j.jvs.2012.02.008.
38. Aboshady I., Raad I., Vela D., Hassan M., Aboshady Y., Safi H.J., Buja L.M., Khalil K.G. Prevention of perioperative vascular prosthetic infection with a novel triple antimicrobial-bonded arterial graft. *J Vasc Surg*. 2016; 64(6): 1805–1814. DOI: 10.1016/j.jvs.2015.09.061.
39. Yu D.G., Zhu L.M., White K., Branford-White C. Electrospun nanofiber-based drug delivery systems. *Health*. 2009; 1(02): 67. DOI: 10.4236/health.2009.12012.
40. Yu D.G., Zhou J., Chatterton N.P., Li Y., Huang J., Wang X. Polyacrylonitrile nanofibers coated with silver nanoparticles using a modified coaxial electrospinning process. *Int J Nanomedicine*. 2012; 7: 5725–5732. DOI: 10.2147/IJN.S37455.
41. Kim K., Luu Y.K., Chang C., Fang D., Hsiao B.S., Chu B., Hadjiargyrou M. Incorporation and controlled release of a hydrophilic antibiotic using poly(lactide-co-glycolide)-based electrospun nanofibrous scaffolds. *J Control Release*. 2004; 98(1): 47–56. DOI: 10.1016/j.jconrel.2004.04.009.
42. Liu K.S., Lee C.H., Wang Y.C., Liu S.J. Sustained release of vancomycin from novel biodegradable nanofiber-loaded vascular prosthetic grafts: in vitro and in vivo study. *Int J Nanomedicine*. 2015; 10: 885–891. DOI: 10.2147/IJN.S78675.
43. Matsuzaki K. Control of cell selectivity of antimicrobial peptides. *Biochim Biophys Acta*. 2009; 1788(8): 1687–92. DOI:10.1016/j.bbamem.2008.09.013.
44. Ikeda T., Tazuke S. Biologically active polycations: Antimicrobial activities of Poly[trialkyl(vinylbenzyl) ammonium chloride]-type polycations. *Die Makromol. Chem. Rapid Commun*. 1983; (4): 459–461.
45. Gelman M.A., Weisblum B., Lynn D.M., Gellman S.H. Biocidal activity of polystyrenes that are cationic by virtue of protonation. *Org Lett*. 2004; 6(4): 557–60. DOI: 10.1021/ol036341+.
46. Vigliotta G., Mella M., Rega D., Izzo L. Modulating antimicrobial activity by synthesis: dendritic copolymers based on nonquaternized 2-(dimethylamino)ethyl methacrylate by Cu-mediated ATRP. *Biomacromolecules*. 2012; 13(3): 833–41. DOI: 10.1021/bm2017349.
47. Haney E.F., Mansour S.C., Hancock R.E. Antimicrobial Peptides: An Introduction. *Methods Mol Biol*. 2017; 1548: 3–22. DOI: 10.1007/978-1-4939-6737-7\_1. PMID: 28013493.
48. Fan L., Sun J., Zhou M., Zhou J., Lao X., Zheng H., Xu H. DRAMP: a comprehensive data repository of antimicrobial peptides. *Sci Rep*. 2016; 6: 24482. DOI: 10.1038/srep24482.
49. Kang X., Dong F., Shi C., Liu S., Sun J., Chen J., Li H., Xu H., Lao X., Zheng H. DRAMP 2.0, an updated data repository of antimicrobial peptides. *Sci Data*. 2019; 6(1): 148. DOI: 10.1038/s41597-019-0154-y.
50. Ciunac D., Gong H., Hu X., Lu J.R. Membrane targeting cationic antimicrobial peptides. *J Colloid Interface Sci*. 2019; 537: 163–185. DOI: 10.1016/j.jcis.2018.10.103..
51. Scocchi M., Mardirossian M., Runti G., Benincasa M. Non-Membrane Permeabilizing Modes of Action of Antimicrobial Peptides on Bacteria. *Curr Top Med Chem*. 2016; 16(1): 76–88. DOI: 10.2174/1568026615666150703121009.
52. Le C.F., Fang C.M., Sekaran S.D. Intracellular Targeting Mechanisms by Antimicrobial Peptides. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 61(4): e02340-16. DOI: 10.1128/AAC.02340-16.
53. Andersson D.I., Hughes D., Kubicek-Sutherland J.Z. Mechanisms and consequences of bacterial resistance to antimicrobial peptides. *Drug Resist Updat*. 2016; 26: 43–57. DOI: 10.1016/j.drug.2016.04.002.
54. Molchanova N., Hansen P.R., Franzyk H. Advances in Development of Antimicrobial Peptidomimetics as Potential Drugs. *Molecules*. 2017; 22(9): 1430. DOI: 10.3390/molecules22091430.
55. Xue Y., Xiao H., Zhang Y. Antimicrobial polymeric materials with quaternary ammonium and phosphonium salts. *Int J Mol Sci*. 2015; 16(2): 3626–3655. DOI: 10.3390/ijms16023626.

## REFERENCES

1. Pelletier-Galarneau M., Juneau D. Vascular graft infection: Improving diagnosis with functional imaging. *J Nucl. Cardiol*. 2020; 1–5. DOI: 10.1007/s12350-020-02269-z.
2. Phang D., Smeds M.R., Abate M., Ali A., Long B., Rahimi M., Giglia J., Bath J. Revascularization with Obturator or Hemi-neoaortoiliac System for Partial Aortic Graft Infections. *Ann Vasc Surg*. 2019; 54: 166–175 DOI: 10.1016/j.avsg.2018.06.012.
3. Gentili A., Di Pumpo M., La Milia D.I., Vallone D., Vangi G., Corbo M.I., Berloco F., Cambieri A., Damiani G., Ricciardi W., Laurenti P. A Six-Year Point Prevalence Survey of Healthcare-Associated Infections in an Italian Teaching Acute Care Hospital. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(21): 7724. DOI: 10.3390/ijerph17217724.
4. Ulloa E.R., Singh K.V., Geriak M., Haddad F., Murray B.E., Nizet V., Sakoulas G. Cefazolin and Ertapenem Salvage Therapy Rapidly Clears Persistent Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(6): 1413–1418. DOI: 10.1093/cid/ciz995.
5. Siracuse J.J., Nandivada P., Giles K.A., Hamdan AD, Wyers MC, Chaikof EL, Pomposelli FB, Schermerhorn ML. Prosthetic graft infections involving the femoral artery. *J Vasc Surg*. 2013; 57(3):700–705. DOI: 10.1016/j.jvs.2012.09.049.
6. Andercou O., Marian D., Olteanu G., Stancu B., Cucuruz B., Noppeney T. Complex treatment of vascular prostheses infections. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(27): e11350. DOI: 10.1097/MD.00000000000011350.
7. Livermore D.M. Has the era of untreatable infections arrived? *J Antimicrob Chemother*. 2009; 64: 29–36. DOI: 10.1093/jac/dkp255.
8. Menger M.D., Hammersen F., Messmer K. In vivo assessment of neovascularization and incorporation of prosthetic vascular biografts. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1992; 40(1): 19–25. DOI: 10.1055/s-2007-1020105.
9. Mourinho V., Cattalini J.P., Boccaccini A.R. Metallic ions as therapeutic agents in tissue engineering scaffolds: an overview of their biological applications and strategies for new developments. *J R Soc Interface*. 2012; 9(68): 401–419. DOI: 10.1098/rsif.2011.0611.

10. Berard X., Puges M., Pinaquy J.B., Cazanave C., Stecken L., Bordenave L., Pereyre S., M'Zali F. In vitro Evidence of Improved Antimicrobial Efficacy of Silver and Triclosan Containing Vascular Grafts Compared with Rifampicin Soaked Grafts. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019; 57(3):424–432. DOI: 10.1016/j.ejvs.2018.08.053.
11. Honig S., Seeger P., Rohde H., Kölbel T., Debus E.S., Diener H. Efficacy of antiseptic impregnation of aortic endografts with rifampicin compared to silver against in vitro contamination with four bacteria that frequently cause vascular graft infections. *JVS: Vascular Science.* 2020; 1: 181–189. DOI: 10.1016/j.jvssci.2020.06.003.
12. Larena-Avellaneda A., Russmann S., Fein M., Debus E.S. Prophylactic use of the silver-acetate-coated graft in arterial occlusive disease: a retrospective, comparative study. *J Vasc Surg.* 2009; 50(4):790–798. DOI: 10.1016/j.jvs.2009.05.003.
13. Jeanmonod P., Laschke M.W., Gola N., von Heesen M., Glanemann M., Menger M.D., Moussavian M.R. Early host tissue response to different types of vascular prostheses coated with silver acetate or vaporized metallic silver. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014; 47(6): 680–688. DOI: 10.1016/j.ejvs.2014.03.006.
14. Butany J., Leask R.L., Desai N.D., Jegatheeswaran A., Silversides C., Scully H.E., Feindel C. Pathologic analysis of 19 heart valves with silver-coated sewing rings. *J Card Surg.* 2006; 21(6): 530–538. DOI: 10.1111/j.1540-8191.2006.00323.x.
15. Qiao M., Ying G.G., Singer A.C., Zhu Y.G. Review of antibiotic resistance in China and its environment. *Environ Int.* 2018; 110:160–172. DOI: 10.1016/j.envint.2017.10.016.
16. Schmach D., Armstrong P., Johnson B., Pierre K., Back M., Honeyman A., Cuthbertson D., Bandyk D. Graft infectivity of rifampin and silver-bonded polyester grafts to MRSA contamination. *Vasc Endovascular Surg.* 2005; 39(5): 411–420. DOI: 10.1177/153857440503900505.
17. Hernández-Richter T., Schardey H.M., Wittmann F., Mayr S., Schmitt-Sody M., Blasenbren S., Heiss M.M., Gabka C., Angele M.K. Rifampin and Triclosan but not silver is effective in preventing bacterial infection of vascular Dacron graft material. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003; 26(5): 550–557. DOI: 10.1016/s1078-5884(03)00344-7.
18. Powell T.W., Burnham S.J., Johnson G.Jr. A passive system using rifampin to create an infection-resistant vascular prosthesis. *Surgery.* 1983; 94(5): 765–769.
19. Moussavian M.R., Laschke M.W., Schlachtenberger G., von Heesen M., Wagner M., Glanemann M., Menger M.D. Perigraft vascularization and incorporation of implanted Dacron prostheses are affected by rifampicin coating. *J Vasc Surg.* 2016; 64(6): 1815–1824. DOI: 10.1016/j.jvs.2015.07.104.
20. Goëau-Brissonnière O., Lepout C., Bacourt F., Lebrault C., Comte R., Pechère J.C. Prevention of vascular graft infection by rifampin bonding to a gelatin-sealed Dacron graft. *Ann Vasc Surg.* 1991; 5(5): 408–412. DOI: 10.1007/BF02133043.
21. Gahtan V., Esses G.E., Bandyk D.F., Nelson R.T., Dupont E., Mills J.L. Antistaphylococcal activity of rifampin-bonded gelatin-impregnated Dacron grafts. *J Surg Res.* 1995; 58(1): 105–110. DOI: 10.1006/jsre.1995.1017.
22. Avramovic J., Fletcher J.P. Prevention of prosthetic vascular graft infection by rifampicin impregnation of a protein-sealed Dacron graft
23. Koshiko S., Sasajima T., Muraki S., Azuma N., Yamazaki K., Chiba K., Tachibana M., Inaba M. Limitations in the use of rifampicin-gelatin grafts against virulent organisms. *J Vasc Surg.* 2002; 35(4): 779–785. DOI: 10.1067/mva.2002.121850.
24. Clemens M.S., Stull M.C., Hata K.W., Heafner T.A., Watson J.D.B., Arthurs Z.M., Propper B.W. Antimicrobial-bonded graft patency in the setting of a polymicrobial infection in swine (*Sus scrofa*). *J Vasc Surg.* 2017; 66(4): 1210–1216. DOI: 10.1016/j.jvs.2016.09.040.
25. Javerliat I., Goëau-Brissonnière O., Sivadon-Tardy V., Coggia M., Gaillard J.L. Prevention of *Staphylococcus aureus* graft infection by a new gelatin-sealed vascular graft prebonded with antibiotics. *J Vasc Surg.* 2007; 46(5): 1026–1031. DOI: 10.1016/j.jvs.2007.06.023.
26. Sardelic F., Ao P.Y., Fletcher J.P. Rifampicin impregnated Dacron grafts: no development of rifampicin resistance in an animal model. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1995; 9(3): 314–318. DOI: 10.1016/s1078-5884(05)80137-6.
27. Sacar M., Goksin I., Baltalarli A., Turgut H., Sacar S., Onem G., Ozcan V., Adali F. The prophylactic efficacy of rifampicin-soaked graft in combination with systemic vancomycin in the prevention of prosthetic vascular graft infection: an experimental study. *J Surg Res.* 2005; 129(2): 329–334. DOI: 10.1016/j.jss.2005.05.017.
28. Bisdas T., Beckmann E., Marsch G., Burgwitz K., Wilhelmi M., Kuehn C., Haverich A., Teebken O.E. Prevention of vascular graft infections with antibiotic graft impregnation prior to implantation: in vitro comparison between daptomycin, rifampin and nebacetin. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012; 43(4): 448–456. DOI: 10.1016/j.ejvs.2011.12.029.
29. Haverich A., Hirt S., Karck M., Siclari F., Wahlig H. Prevention of graft infection by bonding of gentamycin to Dacron prostheses. *J Vasc Surg.* 1992; 15(1): 187–193. DOI: 10.1067/mva.1992.30301.
30. Salmoukas C., Riemke S., Rubalskii E., Burgwitz K., Haverich A., Kuehn C. Vascular Graft Pre-Treatment with Daptomycin Prior to Implantation Prevents Graft Infection with *Staphylococcus aureus* in an In Vivo Model. *Surg Infect (Larchmt).* 2020; 21(2): 161–168. DOI: 10.1089/sur.2019.124.
31. Lehnhardt F.J., Torsello G., Claeys L.G., Pfeiffer M., Wachol-Drewek Z., Grundmann R.T., Sandmann W. Systemic and local antibiotic prophylaxis in the prevention of prosthetic vascular graft infection: an experimental study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2002; 23(2): 127–133. DOI: 10.1053/ejvs.2001.1571.
32. Manouguian S. Clinical experience with a new antimicrobially coated InterGard-IgK/AM vascular prosthesis in surgical treatment of deep wound infection with involvement of the synthetic bypass: report of 2 cases. *Zentralblatt für Chirurgie.* 1996; 121(9): 768–772; discussion 772–773.
33. Hernández-Richter T., Schardey H.M., Löhlein F., Fleischer C.T., Walli A.K., Boos K.S., Schildberg F.W. Binding kinetics of triclosan (Irgasan) to alloplastic vascular grafts: an in vitro study. *Annals of Vascular Surgery.* 2000; 14(4): 370–375. DOI: 10.1007/s100169910065.
34. Schneider F., O'Connor S., Becquemin J.P. Efficacy of collagen silver-coated polyester and rifampin-soaked vascular grafts to resist infection from MRSA and *Escherichia coli* in a dog model. *Ann Vasc Surg.* 2008; 22(6): 815–821. DOI: 10.1016/j.avsg.2008.06.011.
35. Berard X., Stecken L., Pinaquy JB, Cazanave C, Puges M, Pereyre S, Bordenave L, M'Zali F. Comparison of the Antimicrobial Properties of Silver Impregnated Vascular Grafts with and without Triclosan. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016; 51(2): 285–292. DOI: 10.1016/j.ejvs.2015.10.016.
36. Avkhutskaia G.S., Senchik I.Yu., Kravtsova I.A., Mikhailova T.S., Kuznetsova O.G., Frolova O.S. Investigation of the properties of lavsan blood vessel prostheses treated with an antimicrobial composition with the introduction of metronidazole. *Scientific notes of SPbGMU im. I.P. Pavlova.* 2008; 4. (In Russian)
37. Aboshady I., Raad I., Shah A.S., Vela D., Dvorak T., Safi H.J., Buja L.M., Khalil K.G. A pilot study of a triple antimicrobial-bonded Dacron graft for the prevention of aortic graft infection. *J Vasc Surg.* 2012; 56(3): 794–801. DOI: 10.1016/j.jvs.2012.02.008.
38. Aboshady I., Raad I., Vela D., Hassan M., Aboshady Y., Safi H.J., Buja L.M., Khalil K.G. Prevention of perioperative vascular prosthetic infection with a novel triple antimicrobial-bonded arterial graft. *J Vasc Surg.* 2016; 64(6): 1805–1814. DOI: 10.1016/j.jvs.2015.09.061.
39. Yu D.G., Zhu L.M., White K., Branford-White C. Electrospun nanofiber-based drug delivery systems. *Health.* 2009; 1(02): 67. DOI: 10.4236/health.2009.12012.

40. Yu D.G., Zhou J., Chatterton N.P., Li Y., Huang J., Wang X. Polyacrylonitrile nanofibers coated with silver nanoparticles using a modified coaxial electrospinning process. *Int J Nanomedicine*. 2012; 7: 5725–5732. DOI: 10.2147/IJN.S37455.
41. Kim K., Luu Y.K., Chang C., Fang D., Hsiao B.S., Chu B., Hadjiargyrou M. Incorporation and controlled release of a hydrophilic antibiotic using poly(lactide-co-glycolide)-based electrospun nanofibrous scaffolds. *J Control Release*. 2004; 98(1): 47–56. DOI: 10.1016/j.jconrel.2004.04.009.
42. Liu K.S., Lee C.H., Wang Y.C., Liu S.J. Sustained release of vancomycin from novel biodegradable nanofiber-loaded vascular prosthetic grafts: in vitro and in vivo study. *Int J Nanomedicine*. 2015; 10: 885–891. DOI: 10.2147/IJN.S78675.
43. Matsuzaki K. Control of cell selectivity of antimicrobial peptides. *Biochim Biophys Acta*. 2009; 1788(8): 1687–92. DOI:10.1016/j.bbamem.2008.09.013.
44. Ikeda T., Tazuke S. Biologically active polycations: Antimicrobial activities of Poly[trialkyl(vinylbenzyl) ammonium chloride]-type polycations. *Die Makromol. Chem. Rapid Commun*. 1983; (4): 459–461.
45. Gelman M.A., Weisblum B., Lynn D.M., Gellman S.H. Biocidal activity of polystyrenes that are cationic by virtue of protonation. *Org Lett*. 2004; 6(4): 557–60. DOI: 10.1021/ol036341+.
46. Vigliotta G., Mella M., Rega D., Izzo L. Modulating antimicrobial activity by synthesis: dendritic copolymers based on nonquaternized 2-(dimethylamino)ethyl methacrylate by Cu-mediated ATRP. *Biomacromolecules*. 2012; 13(3): 833–41. DOI: 10.1021/bm2017349.
47. Haney E.F., Mansour S.C., Hancock R.E. Antimicrobial Peptides: An Introduction. *Methods Mol Biol*. 2017; 1548: 3–22. DOI: 10.1007/978-1-4939-6737-7\_1. PMID: 28013493.
48. Fan L., Sun J., Zhou M., Zhou J., Lao X., Zheng H., Xu H. DRAMP: a comprehensive data repository of antimicrobial peptides. *Sci Rep*. 2016; 6: 24482. DOI: 10.1038/srep24482.
49. Kang X., Dong F., Shi C., Liu S., Sun J., Chen J., Li H., Xu H., Lao X., Zheng H. DRAMP 2.0, an updated data repository of antimicrobial peptides. *Sci Data*. 2019; 6(1): 148. DOI: 10.1038/s41597-019-0154-y.
50. Ciunac D., Gong H., Hu X., Lu J.R. Membrane targeting cationic antimicrobial peptides. *J Colloid Interface Sci*. 2019; 537: 163–185. DOI: 10.1016/j.jcis.2018.10.103..
51. Scocchi M., Mardirossian M., Runti G., Benincasa M. Non-Membrane Permeabilizing Modes of Action of Antimicrobial Peptides on Bacteria. *Curr Top Med Chem*. 2016; 16(1): 76–88. DOI: 10.2174/1568026615666150703121009.
52. Le C.F., Fang C.M., Sekaran S.D. Intracellular Targeting Mechanisms by Antimicrobial Peptides. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 61(4): e02340-16. DOI: 10.1128/AAC.02340-16.
53. Andersson D.I., Hughes D., Kubicek-Sutherland J.Z. Mechanisms and consequences of bacterial resistance to antimicrobial peptides. *Drug Resist Updat*. 2016; 26: 43–57. DOI: 10.1016/j.drup.2016.04.002.
54. Molchanova N., Hansen P.R., Franzyk H. Advances in Development of Antimicrobial Peptidomimetics as Potential Drugs. *Molecules*. 2017; 22(9): 1430. DOI: 10.3390/molecules22091430.
55. Xue Y., Xiao H., Zhang Y. Antimicrobial polymeric materials with quaternary ammonium and phosphonium salts. *Int J Mol Sci*. 2015; 16(2): 3626–3655. DOI: 10.3390/ijms16023626.

---

**Для цитирования:** Кривкина Е.О., Матвеева В.Г., Антонова Л.В. Сосудистые протезы с противомикробным покрытием: экспериментальные разработки и внедрение в клиническую практику. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2021;10(3): 90-102. DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-3-90-102

**To cite:** Krivkina E.O., Matveeva V.G., Antonova L.V. Antimicrobial vascular grafts: experimental development and implementation in clinical practice. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2021;10(3): 90-102. DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-3-90-102

---