

<https://doi.org/10.21122/2227-1031-2023-22-3-199-207>

УДК 621.793

Современные тенденции в повышении функциональных свойств внутрисосудистых эндопротезов

Асп. П. А. Августовский¹⁾, канд. техн. наук В. М. Комаровская¹⁾

¹⁾Белорусский национальный технический университет (Минск, Республика Беларусь)

© Белорусский национальный технический университет, 2023
Belarusian National Technical University, 2023

Реферат. Сердечно-сосудистые заболевания, в частности ишемическая болезнь сердца, являются самой частой причиной смерти в мире. Поиск наиболее эффективного способа лечения представляется передовой задачей. Стентирование выступает малоинвазивным действенным способом ее решения. Сразу же с появлением эндопротезов (стентов) возникла проблема повторного сужения сосудов (рестеноза) вследствие неоинтимальной гиперплазии (избыточное нарастание внутренней оболочки сосуда), причинами которой являются высвобождения ионов металлов из материала стента, повреждение стенки артерии при имплантировании, аллергические реакции. Изначально решение пытались найти посредством поиска оптимальной конструкции и материала стента, о чем свидетельствует выпуск более пяти-сот моделей внутрисосудистых эндопротезов, различающихся конструкцией, материалом, геометрической формой, профилем, габаритными размерами и другими параметрами. В настоящее время наиболее эффективным способом решения проблем биосовместимости материалов стентов является формирование покрытий на их поверхности. Можно выделить целый ряд разнообразных внутрисосудистых эндопротезов с модифицируемыми покрытиями: выделяющие лекарственные вещества, с биodeградируемыми покрытиями, с биоактивными покрытиями. В статье представлены результаты анализа литературных источников наиболее передовых исследований в области модификации поверхности внутрисосудистых эндопротезов, которые позволили обосновать выбор покрытия из оксинитрида титана как рекомендованного для дальнейшей оптимизации и применения благодаря высоким показателям по коррозионной стойкости, биосовместимости с клетками, тканями и жидкостями человеческого организма, хорошему уровню адгезии. В то же время существует ряд ограничивающих факторов, связанных с получением таких покрытий даже при выдерживании всех конструкционных и технологических требований.

Ключевые слова: внутрисосудистые эндопротезы, стенты, рестеноз, гиперплазия неоинтимы, коррозионная стойкость, биосовместимость, модифицируемые покрытия, лекарственные покрытия, биоактивные покрытия, оксинитрид титана

Для цитирования: Августовский, П. А. Современные тенденции в повышении функциональных свойств внутрисосудистых эндопротезов / П. А. Августовский, В. М. Комаровская // *Наука и техника*. 2023. Т. 22, № 3. С. 199–207. <https://doi.org/10.21122/2227-1031-2023-22-3-199-207>

Current Trends in Improving Functional Properties of Intravascular Endoprostheses

P. A. Avgustovsky, V. M. Komarovskaya¹⁾

¹⁾Belarusian National Technical University (Minsk, Republic of Belarus)

Abstract. Cardiovascular diseases, and in particular, coronary heart disease are the most common cause of death worldwide. Finding the most effective method of treatment seems to be an advanced task. Stenting is a minimally invasive effective way to solve this problem. Immediately with the advent of endoprostheses (stents), there was a problem of repeated vasoconstriction (restenosis) due to neointimal hyperplasia (excessive build-up of the inner shell of the vessel), the causes of which are the release of metal ions from the stent material, damage to the artery wall during implantation, allergic reactions. Initially,

Адрес для переписки

Августовский Павел Александрович
Белорусский национальный технический университет
ул. Б. Хмельницкого, 9,
220013, г. Минск, Республика Беларусь
Тел.: +375 29 304-88-48
avgustovsky.pavel@gmail.com

Address for correspondence

Avgustovsky Pavel A.
Belarusian National Technical University
9, B. Hmelnitzkogo str.,
220013, Minsk, Republic of Belarus
Tel.: +375 29 304-88-48
avgustovsky.pavel@gmail.com

they tried to find a solution by searching for the optimal design and material of the stent, as evidenced by the release of more than five hundred models of intravascular endoprosthesis differing in design, material, geometric shape, profile, overall dimensions and other parameters. Currently, the most effective way to solve the problems of biocompatibility of stent materials is the formation of coatings on the surface of stents. It is possible to distinguish a number of different intravascular endoprosthesis with modifiable coatings: secreting medicinal substances, with biodegradable coatings, with bioactive coatings. The paper presents the results of the analysis of the literature sources of the most advanced research in the field of surface modification of intravascular endoprosthesis, which allowed to justify the choice of titanium oxynitride coating as recommended for further optimization and application due to high corrosion resistance, biocompatibility with cells, tissues and fluids of the human body, a good level of adhesion. At the same time there are a number of limiting factors associated with obtaining such coatings while maintaining all structural and technological requirements.

Keywords: intravascular endoprosthesis, stents, restenosis, neointima hyperplasia, corrosion resistance, biocompatibility, modifiable coatings, medicinal coatings, bioactive coatings, titanium oxynitride

For citation: Avgustovsky P. A., Komarovskaya V. M. (2023) Current Trends in Improving Functional Properties of Intravascular Endoprosthesis. *Science and Technique*. 22 (3), 199–207. <https://doi.org/10.21122/2227-1031-2023-22-3-199-207> (in Russian)

Введение

Заболевания сердечно-сосудистой системы являются самой частой причиной смерти в мире. Коронарное шунтирование и стентирование коронарных артерий – хирургические операции, в результате которых происходит более быстрое и резкое восстановление протока артерии [1]. Эндопротезы (стенты) коронарных артерий были впервые представлены в 1990-е гг. [2]. Стентирование – малоинвазивное вмешательство, что важно для пациентов из повышенной группы риска. Наблюдается тенденция увеличения операций стентирования в последние десятилетия на фоне относительного уменьшения количества операций коронарного шунтирования [3]. Это стало возможно благодаря научно-техническому прогрессу, обмену опытом на международном уровне, сотрудничеству и тесному взаимодействию специалистов различных областей науки и практики, что способствует решению все более сложных задач при поражении коронарных артерий [4].

Основная часть

В настоящее время произведено более пяти-сот моделей внутрисосудистых эндопротезов. Они различаются конструкцией, материалом, геометрической формой, профилем, габаритными размерами и др. Все эти параметры как по отдельности, так и в совокупности обеспечивают соответствие требованиям, которые предъявляются к внутрисосудистым эндопротезам. На основании исследований их практического применения для лечения пациентов можно сформулировать следующие требования к конструкции стентов:

приемлемая гибкость конструкции;
способность проходить извилистые участки;
допустимый профиль конструкции;
рентгеноконтрастность;
тромборезистентность;
гидродинамическая совместимость;
биосовместимость;
высокая расширяемость;
большая радиальная прочность;
круговая область действия;
небольшая площадь поверхности контакта.

Следует отметить, что не все параметры для одной конструкции стента можно улучшить одновременно, так как отдельные из них являются взаимоисключающими. Например, высокая радиальная жесткость влечет за собой снижение гибкости конструкции стента, а улучшение дизайна может вызвать ухудшение механических свойств материала. Таким образом, постоянно возникает проблема выбора компромисса, окончательное решение могут дать только сравнительные испытания с изделиями-аналогами, которые давно зарекомендовали себя в медицинской практике [5]. Перечисленные выше требования накладывают ограничения на выбор материалов, из которых могут быть изготовлены данные внутрисосудистые эндопротезы (нержавеющая сталь, тантал, сплавы кобальта и никель-титана (нитинола), титан [6] и с недавнего времени – сплавы магния и полимеров молочной кислоты).

При использовании голометаллического стента существует вероятность высвобождения ионов металлов из него, повреждение стенки артерии, что может вызвать аллергические реакции, неинтимальную гиперплазию (избы-

точное нарастание внутренней оболочки сосуда) и в итоге – рестеноз (повторное сужение сосуда в месте установки стента), увеличивающий вероятность возникновения тромбоза (рис. 1).

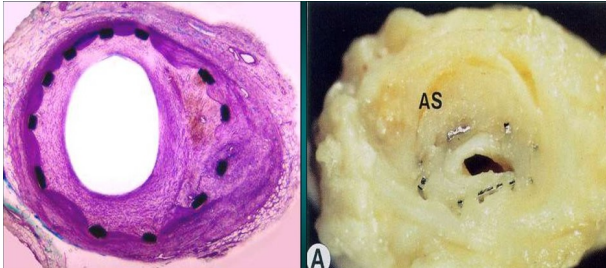


Рис. 1. Рестеноз стента

Fig. 1. Stent restenosis

На сегодняшний день наиболее эффективным способом решения проблем биосовместимости материалов стентов является формирование покрытий на их поверхности [7]. Можно выделить целый ряд разнообразных внутрисосудистых эндопротезов с модифицируемыми покрытиями: выделяющие лекарственные вещества, с биodeградируемыми покрытиями, с биоактивными покрытиями [8, 9].

Целостность покрытия играет важную роль в надежности и безопасности стент-устройства. Такие эффекты, как растрескивание, расслоение и отслоение покрытия стента, связаны с серьезным риском для здоровья, что объясняется распространением по сосудам человека мелких частей покрытия током крови. Эта проблема высвечивает острую потребность в адаптации конструкции стента для снижения вероятности механического повреждения покрытия и самого стента в целом. В связи с высокими механическими напряжениями важно учитывать участки наибольшей пластической деформации [10].

Для того чтобы предотвратить прогрессивный рост гиперплазии неоинтимы (в результате развивается рестеноз), могут применяться лекарства с противовоспалительной и противоопухолевой активностью (сиролимус, паклитаксел, зотаролимус, биолимус, эверолимус и другие препараты «лимус»-группы). Тем не менее в ходе исследований было выявлено, что формирование поздних рестенозов имело место при использовании внутрисосудистых эндопротезов с нанесенными на них вышеперечисленными

препаратами. Хроническое воспаление и аллергические реакции в месте имплантации стента – иммунный ответ на вмешательство. Решением данной проблемы может быть применение биосовместимых биodeградируемых полимеров для имплантации лекарственных препаратов на поверхность стентов, что позволяет снизить это отрицательное влияние [11].

Увеличение биосовместимости с тканями и жидкостями организма, а также снижение развития гиперплазии неоинтимы выявлены при комбинационном использовании таких полимеров, как поли-L-лизин и полиэтиленгликоль, в качестве покрытия голометаллических стентов в сравнении с внутрисосудистыми эндопротезами без покрытия, в то же время воспалительных или тромботических реакций обнаружено не было [12]. На нитиновых стентах с алмазоподобным углеродным покрытием был зафиксирован удовлетворительный антипролиферативный эффект, что позволило почти вдвое уменьшить процент рестенозов, вызванных гиперплазией неоинтимы [13].

Другим материалом, увеличивающим уровень биосовместимости и способствующим адгезии эндотелиальных клеток, является распространенный белок крови альбумин [14].

Удовлетворительные результаты показали экспериментальные исследования по заселению внутренней поверхности стентов эндотелиальными клетками [15]. Как итог, были получены данные, показывающие скорую реэндотелизацию, уменьшение гиперплазии неоинтимы и малое развитие рестенозов внутрисосудистых эндопротезов. Однако трудность заключается в том, что культивирование клеток на поверхности стентов является сложным и трудоемким процессом, доступным для реализации только в специализированных центрах [16].

Покрытия на основе оксинитрида титана (TiNO) являются наиболее перспективными для применения на сердечно-сосудистых стентах среди всех неорганических материалов. Физико-химические и биологические свойства пленки оксинитрида титана зависят от метода осаждения, концентрации оксида азота NO и примесей, включенных в покрытие [17]. Стенты с покрытием TiNO уменьшают адгезию и агрегацию тромбоцитов, связывание фибриногена, а также продемонстрировали лучшие ре-

зультаты в отношении потери массы, рестеноза и целевой васкуляризации [13, 18, 19]. Сообщается, что эти покрытия являются хорошим вариантом, который значительно уменьшает основные недостатки стентов из чистого металла: титан имеет лучшую биосовместимость, чем нержавеющая сталь, золото или другие материалы, которые использовались в качестве покрытия поверхности стента, поскольку он обеспечивает минимальное выделение токсичных ионов, следовательно, реакция тканей и воспалительный процесс будут уменьшены [18]; оксид титана улучшает совместимость стента с живыми клетками и кровью [13, 17]; присутствие азота в этой структуре снижает адгезию тромбоцитов и связывание фибриногена [17]. Покрытие TiNO также предотвращает миграцию никеля, молибдена, хрома или других металлов с поверхности нержавеющей стали, уменьшая воспаление и токсичность [20]. С ростом толщины пленки улучшается биосовместимость. В то же время более толстым покрытиям присуща низкая адгезия с основой, в результате повышается вероятность образования дефектов, ухудшается гемо- и гистосовместимость. Другим сдерживающим фактором широкого применения стентов с покрытием оксинитридом титана являются жесткие требования, предъявляемые к получаемому покрытию: высокая адгезионная и когезионная прочность, отсутствие несплошностей, дефектов, пор и трещин, минимальная шероховатость (не более 500 нм), а также толщина самого покрытия не должна превышать 5 мкм [21].

Покрытие внутренней поверхности стента снижает риск образования тромбов и повторно-го сужения кровеносных сосудов. Из-за неоднородности соотношения N–O можно получить покрытия с различными свойствами [22, 23]. Количество кислорода и азота в покрытии влияет на топографию поверхности, морфологию, а также на механические и биосовместимые свойства. Стенты становятся менее тромбогенными с увеличением содержания азота [24]. Изучение растворимости покрытий из оксинитрида титана свидетельствует об их низкой степени растворимости в солевом растворе (NaCl), высокой коррозионной стойкости и инертности [23]. Адсорбция альбумина и отложение солей, особенно фосфатов кальция [25, 26],

наблюдались в результате взаимодействия с имитируемыми жидкостями организма.

Авторы работ [22, 23] проводили сравнительные анализы эффективности внутрисосудистых эндопротезов из титана с покрытием из оксида азота и без него для лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Выявили, что стенты с покрытием на практике хорошо себя зарекомендовали, при этом снизилась вероятность образования рестеноза до 50 % по сравнению со стентами без покрытия, так как наблюдается уменьшение роста гиперплазии неоинтимы. Высокая эффективность стентов с покрытием отмечается и в [22, 27, 28], при этом их противовоспалительный эффект сравним с противовоспалительным эффектом стентов с лекарственным покрытием. Внутрисосудистый эндопротез Titan из нержавеющей стали с покрытием из оксида азота, который производит компания Hexacath Company (Франция), на данный момент проходит клинические испытания. Промежуточные итоги показывают положительную динамику в виде снижения числа рестенозов по сравнению с голлометаллическими стентами [23, 25].

Авторы работы [29] в течение 18-месячного наблюдения зафиксировали значительно меньшую частоту возникновения первичной конечной точки в виде сердечной смерти, инфаркта миокарда или массивного кровотечения у двух групп пациентов с установленными стентами с покрытием TiNO (3,7 %) по сравнению с пациентами со стентами, выделяющими сиролimus (7,4 %), несмотря на то что группа пациентов, получивших стенты с покрытием из оксинитрида титана, была почти вдвое больше (989 против 502 соответственно).

В статье [30] сообщается, что покрытие из оксинитрида титана, сформированное при соотношении парциального давления газов в рабочей камере $p(\text{O}_2)/p(\text{N}_2)=1/3$ на металлических образцах, имеет наилучшую возможную гемо- и биосовместимость после контакта с искусственной биологической жидкостью в лабораторных условиях, за ним следует покрытие, изготовленное с соотношением $p(\text{O}_2)/p(\text{N}_2)=1/1$, далее – оксид титана TiO_2 , в самом конце – сталь. Данные результаты могут быть обусловлены: 1) антикоррозионными свойствами;

2) сохранением покрытием из оксинитрида титана отрицательного заряда поверхности; 3) меньшим приростом массы и толщины поверхностного слоя, связанного со скоростью процессов минерализации на межфазной границе раствор/твердое тело. Пагубное воздействие имитирующих биологических жидкостей на физико-химические свойства полученных покрытий (повышение шероховатости, уменьшение амплитуды или возврат отрицательного потенциала поверхности, резкий рост смачиваемости поверхности) надлежит принимать во внимание при создании оксидных и оксинитридных покрытий титана и возможного их применения как оптимальных биосовместимых материалов для внутрисосудистых эндопротезов.

Схожие результаты показали исследования [31]. Авторы, изучая различные соотношения парциального давления газов O_2 и N_2 в рабочей камере (1/2, 1/5 и 1/10), обнаружили, что образцы с соотношением $p(O_2)/p(N_2)=1/5$ имеют самую низкую адсорбцию белка и минимальное отложение солей из имитированных жидкостей организма. Они установили, что увеличение содержания азота в покрытии приводит к значительному снижению адсорбции альбумина и уменьшению скорости отложения солей из имитированных жидкостей организма. Замечено, что вариация соотношения $p(O_2)/p(N_2)$ влияет на морфологию поверхности. Поверхности с более высоким содержанием азота более гладкие, имеют меньший размер зерна и меньшую шероховатость по сравнению с поверхностями с низким содержанием азота.

Авторы работы [32] также проводили исследования по разработке покрытия на основе TiNO для стента с улучшенными характеристиками, по сравнению с основным материалом внутрисосудистого эндопротеза (нержавеющая сталь), при разных значениях соотношения парциального давления газов O_2 и N_2 в рабочей камере (1:2; 1:5 и 1:10). Полученные образцы погружали в искусственную жидкость организма с pH крови (7,4), содержащую альбумин, при нормальной температуре тела (36,5 °C) на 1, 3, 7, 14 и 28 дней. Наилучшие результаты получены для образцов с покрытием, сформированным при соотношении $p(O_2)/p(N_2)=1/1$,

где практически не происходило отложение белка и солей после 8 ч или только ограниченные отложения на участках, где возникало некоторое отслоение покрытия.

В [33] изложены результаты исследования коррозионной стойкости образцов из нержавеющей стали (AISI 304) и сравнения их с образцами с нанесенными на них катодно-дуговым методом покрытиями нитрида и оксинитрида титана, а также с образцами с бислойными покрытиями из комбинации двух вышеперечисленных. Все покрытия показали хорошую адгезионную прочность, величина критической нагрузки, при которой начиналось отслаивание, составляла более 30 Н. В основу испытаний на определение коррозионной стойкости был положен гравиметрический метод, позволяющий судить о процессах и скоростях коррозии, протекающих в различных агрессивных средах. Метод заключается в определении потери массы металла образцов за время их пребывания в агрессивных средах (электролит) с единицы поверхности металла образца под воздействием электрического тока. Скорость коррозии покрытия прямо пропорциональна величине плотности тока коррозии $i_{кор}$ [34], а низкое значение коррозионного потенциала $E_{кор}$ указывает на повышенную термодинамическую склонность материала к коррозии [35]. Следовательно, чем ниже значения $i_{кор}$ и выше $E_{кор}$, тем лучшей коррозионной стойкостью обладает исследуемое покрытие/материал [36, 37]. Все нанесенные поверхности показали снижение величин $i_{кор}$ вместе со сдвигом в положительную сторону значений $E_{кор}$, что свидетельствует об уменьшении скорости коррозии [38, 39] по сравнению с непокрытой подложкой. Численные значения всех покрытий представлены в табл. 1.

Таблица 1

Коррозионные параметры исследуемых образцов

Corrosion parameters of the studied samples

| Материал покрытия | $i_{кор}$, mA/cm ² | $E_{кор}$, мВ |
|-------------------|--------------------------------|----------------|
| Нержавеющая сталь | 14,689 | 34 |
| TiN | 7,734 | 101 |
| TiNO | 3,385 | 164 |
| TiN-TiNO | 3,723 | 126 |
| TiNO-TiN | 6,630 | 123 |

Как видно, наибольший электроположительный коррозионный потенциал продемонстрировал монослой TiNO, за которым следовали бислой TiN–TiNO, двухслойный TiNO–TiN, монослой TiN и подложка без покрытия.

Также интерес представляет динамика изменения показателей шероховатости исследуемых покрытий до и после проведения испытаний на коррозионную стойкость. Результаты отображены в табл. 2.

Таблица 2

Шероховатость поверхностей до и после испытаний
Surface roughness before and after testing

| Материал покрытия | Средняя шероховатость R_a до испытания, нм | Средняя шероховатость R_a после испытания, нм |
|-------------------|--|---|
| Нержавеющая сталь | 50 | 1300 |
| TiN | 410 | 1350 |
| TiNO | 290 | 375 |
| TiN–TiNO | 305 | 375 |
| TiNO–TiN | 360 | 400 |

По сравнению с непокрытой подложкой все покрытия имели более высокие значения R_a до испытаний (в среднем в 5–8 раз). Сравнивая результаты, представленные в табл. 2, можно заметить, что шероховатость непокрытой подложки значительно увеличилась после коррозионных испытаний (более чем в 25 раз). Важно, что такая же тенденция была отмечена и у образцов с покрытием TiN. Небольшое увеличение шероховатости после испытаний обнаружено у остальных покрытий, в составе которых присутствовал O_2 . Это указывает на то, что добавление кислорода приводит к значительному снижению шероховатости поверхности из-за аморфизации покрытия (уменьшения размера зерна).

На основании результатов исследования коррозионной стойкости, адгезии и шероховатости покрытий можно сделать вывод, что наилучшим кандидатом в качестве биосовместимого покрытия является двухслойное покрытие TiN–TiNO из-за его хорошей адгезии (37 Н) к металлической подложке и превосходной коррозионной стойкости с параметрами, близкими к монослою TiNO.

Авторы статьи [40] провели исследование, результаты которого показывают, что стент с покрытием на основе оксинитрида титана является хорошим выбором для лечения острого коронарного синдрома с подъемом сегмента *ST*

с точки зрения как эффективности, так и безопасности по сравнению с последними стентами с лекарственным покрытием, и его можно использовать у пожилых пациентов и/или пациентов с высоким риском кровотечения, требующих меньшего времени двойной антитромбоцитарной терапии. Продолжительность двойной антитромбоцитарной терапии значительна меньше в группе биоактивного стента *Titan* со средним значением $6,46 \pm 4,11$ месяца по сравнению с группой стента *Endeavour* с лекарственным покрытием, которая в среднем составила $10,98 \pm 2,51$ месяца.

ВЫВОДЫ

1. Многообразие стентов, изготовленных из различных материалов, свидетельствует о высокой актуальности данной проблемы. Значительное количество исследований посвящено поиску наиболее эффективного материала для изготовления внутрисосудистых эндопротезов. Многие авторы научных и практических статей излагают свои предложения по решению данного вопроса и предоставляют экспериментальные данные об их доказанной эффективности.

2. Покрытия из оксинитрида титана за счет высоких качественных и эксплуатационных характеристик, а также хорошей биосовместимости с клетками и тканями организма человека являются эффективным способом увеличения функциональности и долговечности использования стентов по сравнению с основным материалом изделия, хотя и существует ряд ограничивающих факторов, связанных с получением таких покрытий даже при выдерживании всех конструкционных и технологических требований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шишкевич, А. Н. Эндоваскулярное лечение бифуркационного поражения коронарных артерий: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.26 / А. Н. Шишкевич. СПб., 2018. 203 л.
2. Karjalainen, P. P. Bioactive Stents for Percutaneous Coronary Intervention: A New Forerunner on the Track / P. P. Karjalainen, W. Nammass // *Interventional Cardiology*. 2011. Vol. 3, № 5. P. 527–529. <https://doi.org/10.2217/ica.11.61>.
3. Percutaneous Coronary Intervention Using Drug-Eluting Stents Versus Coronary Artery Bypass Grafting for Unprotected Left Main Coronary Artery Stenosis: A Meta-Analysis of Randomized Trials / N. Nerlekar [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2016. Vol. 9, No 12. P. 17–25. <https://doi.org/10.1161/circinterventions.116.004729>.

4. A Collaborative Systematic Review and Meta-Analysis on 1278 Patients Undergoing Percutaneous Drug-Eluting Stenting for Unprotected Left Main Coronary Artery Disease / G. G. Biondi-Zoccai [et al.] // *Am. Heart. J.* 2008. Vol. 155, No 2. P. 274–283. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.10.009>.
5. Современное поколение стентов с лекарственным покрытием: фокус на сиролимус-покрытый стент «Калипсо» / А. Н. Кудряшов [и др.] // *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2017. Т. 21, № 1. С. 37–43. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2017-1-37-43>.
6. Serruys, P.W. Handbook of Coronary Stents / P. W. Serruys, M. J. B. Kutryk; ed. by P. W. Serruys, B. J. Rensing. Second ed. London: Martin Dunitz, 1998. 343 p.
7. Покрытия на основе оксинитридов титана, осажденные методом реактивного магнетронного распыления: морфология поверхности и химический состав / Н. М. Иванова [и др.] // *Современные техника и технологии: сб. докл. / Нац. исслед. томский политех. ун-т; редкол.: О. В. Сидорова [и др.].* Томск, 2014. С. 327–328.
8. Evolution of Covered Stents in the Contemporary Era: Clinical Application, Materials and Manufacturing Strategies Using Nanotechnology / Y. Farhatnia [et al.] // *Biotechnol Adv.* 2013. Vol. 31, № 5. P. 524–542. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2012.12.010>.
9. Kabir, A. M. How Safe and how Good Are Drug-Eluting Stents? / A. M. Kabir, A. Selvarajah, A. M. Seifalian // *Future Cardiol.* 2011. Vol. 7, No 2. P. 251–270. <https://doi.org/10.2217/fca.11.1>.
10. Coronary stents: A Materials Perspective / G. Mani [et al.] // *Biomaterials.* 2007. Vol. 28, No 9. P. 1689–1710. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2006.11.042>.
11. Drug-Eluting Stents – What Should be Improved? / J. Steffel [et al.] // *Ann Med.* 2008. Vol. 40, No 4. P. 242–252. <https://doi.org/10.1080/07853890801964948>.
12. Polymer Stent Coating for Prevention of Neointimal Hyperplasia / M. Billinger [et al.] // *J. Invasive Cardiol.* 2006. Vol. 18, No 9. P. 423–427.
13. Comparison of Diamond-Like Carbon-Coated Nitinol Stents with or Without Polyethylene Glycol Grafting and Uncoated Nitinol Stents in a Canine Iliac Artery Model / J. H. Kim [et al.] // *Br. J. Radiol.* 2011. Vol. 84, No 999. P. 210–215. <https://doi.org/10.1259/bjr/21667521>.
14. Intravenous Administration of Acetylsalicylic Acid During Endovascular Treatment of Cerebral Aneurysms Reduces the rate of Thromboembolic Events / T. Ries [et al.] // *Stroke.* 2006. Vol. 37, No 7. P. 1816–1821. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000226933.44962.a6>.
15. Development of a Novel Endothelial Cell-Seeded Endovascular Stent for Intracranial Aneurysm Therapy / W. Zhu [et al.] // *J. Biomed. Mater. Res A.* 2008. Vol. 85, No 3. P. 715–721. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.31592>.
16. Основные направления модификации поверхности металлических эндоваскулярных стентов в решении проблемы рестенозов (часть 1) / А. И. Лотков [и др.] // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2017. № 1. С. 122–130. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2017-1-122-130>.
17. Blood Compatibility Improvement of Titanium Oxide Film Modified by Phosphorus Ion Implantation / P. Yang [et al.] // *Nucl. Instrum. Meth. B.* 2006. Vol. 242, No 1–2. P. 15–17. <https://doi.org/10.1016/j.nimb.2005.08.099>.
18. Synthesis and Blood Compatibility of Rutile-Type Titanium Oxide Coated LTI-Carbon / F. Zhang [et al.] // *Sci. China C. Life Sci.* 1998. Vol. 41, № 4. P. 400–405. <https://doi.org/10.1007/bf02882740>.
19. Pavanelli, W. R. The Role of Nitric Oxide in Immune Response Against Trypanosoma Cruzi Infection / W. R. Pavanelli, J. J. N. Silva // *J. Nitric. Oxide.* 2010. Vol. 2. P. 1–10. <https://doi.org/10.2174/1875042701002010001>.
20. The Role of Nitric Oxide on Endothelial Function / D. Tousoulis [et al.] // *Curr. Vasc. Pharm.* 2012. Vol. 10, No 1. P. 4–18. <https://doi.org/10.2174/157016112798829760>.
21. Августовский, П. А. Применение вакуумно-дугового испарения для нанесения покрытий на основе оксинитрида титана на артериальные стенты / П. А. Августовский; В. М. Комаровская // *Инженерно-педагогическое образование в XXI веке: материалы республ. науч.-практ. конф. молодых ученых и студ. (25–26 ноября 2021 г.) / редкол.: А. М. Маляревич [и др.].* Минск: БНТУ, 2021. С. 187–190.
22. Nitric Oxide: A Regulator of Cellular Function in Health and Disease / L. Sobrevia [et al.] // *Oxid Med. Cell Longev.* 2016. Vol. 2016. P. 1–2. <https://doi.org/10.1155/2016/9782346>.
23. Stent Coating with Titanium-Nitride-Oxide for Reduction of Neointimal Hyperplasia / S. Windecker [et al.] // *Circulation.* 2001. Vol. 104, No 8. P. 928–933. <https://doi.org/10.1161/hc3401.093146>.
24. Preclinical Evaluation of the Thrombogenicity and Endothelialization of Bare Metal and Surface-Coated Neurovascular Stents / S. Krajewskia [et al.] // *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015. Vol. 36, No 1. P. 133–139. <https://doi.org/10.3174/ajnr.a4109>.
25. Stent-Based Delivery of Sirolimus Reduces Neointimal Formation in a Porcine Coronary Model / T. Suzuki [et al.] // *Circulation.* 2001. Vol. 104, No 10. P. 1188–1193. <https://doi.org/10.1161/hc3601.093987>.
26. Randomized Comparison of a Titanium-Nitride-Oxide-Coated Stent with a Stainless Steel Stent for Coronary Revascularization: the TiNOX Trial / S. Windecker [et al.] // *ACC Current Journal Review.* 2005. Vol. 14, Iss. 9. P. 43. <https://doi.org/10.1016/j.accreview.2005.08.233>.
27. One-Year Follow-Up after Percutaneous Coronary Intervention with Titanium-Nitride-Oxide-Coated Stents Versus Paclitaxel-Eluting Stents in Patients from Real-World Clinical Practice / C. C. Liu [et al.] // *Acta Cardiol. Sin.* 2011. Vol. 27, No 2. P. 94–100.
28. Efficacy and safety of TiNO-Coated Stents 1 Versus Drug-eluting Coronary Stents. Systematic Literature Review and Meta-Analysis / F.C. Daoud [et al.]. 2021. 25 p. (Preprint / medRxiv) <https://doi.org/10.1101/2020.12.19.20248564>.
29. Titanium-Nitride-Oxide-Coated Versus Everolimus-Eluting Stents in Acute Coronary Syndrome: The Randomized TIDES-ACS Trial / P. A. L. Tonino [et al.] // *JACC Cardiovasc Interventions.* 2020. Vol. 13, No 14. P. 1697–1705. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.04.021>.
30. Электрокинетические свойства, растворение In Vitro, потенциальная биосовместимость оксидных и оксинитридных пленок титана для сердечно-сосудистых стентов / И. А. Хлусов [и др.] // *Бюллетень сибирской медицины.* 2015. Т. 14, № 2. С. 55–66. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2015-2-55-66>.
31. Surface Evaluation of Titanium Oxynitride Coatings used for Developing Layered Cardiovascular Stents / N. Beshchanska [et al.] // *Mat. Sci. Eng. C-Mater.* 2019. Vol. 99. P. 405–416. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.01.131>.
32. Titanium Oxynitride Coatings Deposited by Magnetron Sputtering for Improvement of Cardiovascular Stent Design / O. C. Duta [et al.] // *Conference: The 4th World Congress on New Technologies, Madrid, 19–21 August 2018. Madrid, 2018. P. 18–20. https://doi.org/10.11159/icnfa18.112.*

33. In Vitro Corrosion of Titanium Nitride and Oxynitride-Based Biocompatible Coatings Deposited on Stainless Steel / I. Pana [et al.] // *Coatings*. 2020. Vol. 10, No 8. P. 710–728. <https://doi.org/10.3390/coatings10080710>.
34. Velasco, L. Effect of Si Addition on the Structure and Corrosion Behavior of NbN thin Films Deposited by Unbalanced Magnetron Sputtering / L. Velasco, J. J. Olaya, S. E. Rodil // *Appl. Phys. A Mater. Sci. Process*. 2016. Vol. 122, No 2. P. 1–10. <https://doi.org/10.1007/s00339-016-9639-0>.
35. Zhang, X. G. *Corrosion and Electrochemistry of Zinc* / X.G. Zhang – New York: Springer, 1996. 474 p. <https://doi.org/10.1007/978-1-4757-9877-7>.
36. Influence of Bias Voltage on the Microstructure, Mechanical and Corrosion Properties of AlSiN Films Deposited by HiPIMS technique / J. C. Ding [et al.] // *J. Alloy. Compd*. 2019. Vol. 772. P. 112–121. <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2018.09.063>.
37. Mechanical, Tribological, and Biocompatibility Properties of ZrN–Ag Nanocomposite Films / Z. Kertzman [et al.] // *J. Biomed. Mater. Res. Part A*. 2008. Vol. 84, No 4. P. 1061–1067. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.31533>.
38. Exploring Graphene as a Corrosion Protection Barrier / N. T. Kirkland [et al.] // *Corros. Sci*. 2012. Vol. 56. P. 1–4. <https://doi.org/10.1016/j.corsci.2011.12.003>.
39. Ahmad, Z. *Principles of Corrosion Engineering and Corrosion Control* / Z. Ahmad. Amsterdam: Elsevier, 2006. 673 p. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7506-5924-6.X5000-4>.
40. Comparison of Clinical Outcomes Regarding the use of Titanium-Nitride-Oxide-Coated Stents (Titan) Versus Zotarolimus-Eluting Stents (Endeavor) in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI): An Experience From a Cardiac Center-Third Care Level / C. E. Muñoz-Consuegra [et al.] // *Rev. Mex. Cardiol*. 2018. Vol. 29, No 1. P. 13–26.
- Поступила 03.01.2023
Подписана к печати 14.03.2023
Опубликована онлайн 31.05.2023
- REFERENCES
1. Shishkevich A. N. (2018) *Endovascular Treatment of Bifurcation Lesions of Coronary Arteries*. Saint-Petersburg, 203 (in Russian).
2. Karjalainen P. P., Nammas W. (2011) Bioactive Stents for Percutaneous Coronary Intervention: A New Forerunner on the Track. *Interventional Cardiology*, 3(5), 527–529. <https://doi.org/10.2217/ica.11.61>.
3. Nerlekar N., Ha F. J., Verma K. P., Bennett M. R., Cameron J. D., Meredith I. T., Brown A. J. (2016) Percutaneous Coronary Intervention Using Drug-Eluting Stents Versus Coronary Artery Bypass Grafting for Unprotected Left Main Coronary Artery Stenosis: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 9 (12), 17–25. <https://doi.org/10.1161/circinterventions.116.004729>.
4. Biondi-Zoccai G. G., Lotrionte M., Moretti C., Meliga E., Agostoni P., Valgimigli M., Migliorini A., [et al.]. (2008) A Collaborative Systematic Review and Meta-Analysis on 1278 Patients Undergoing Percutaneous Drug-Eluting Stenting for Unprotected Left Main Coronary Artery Disease. *American Heart Journal*, 155 (2), 274–283. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.10.009>.
5. Kudryashov A. N., Trebushat D. V., Verin V. V., Vorob'ev V. L. (2017) Current Generation of Drug-Eluting Stents: Focus on Sirolimus-Coated Stent “Calypso”. *Patologiya Krovoobrashcheniya i Kardiokhirurgiya = Circulatory Pathology and Cardiac Surgery*, 21 (1), 37–43. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2017-1-37-43> (in Russian).
6. Serruys P. W., Kutryk M. J. B., Rensing B. J. (ed.). (1998) *Handbook of Coronary Stents*. Second ed. London: Martin Dunitz. 343.
7. Ivanova N. M., Arysheva G. V., Konishchev M. E., Pichugin V. F. (2014) Coatings Based on Titanium Oxynitrides Deposited by Reactive Magnetron Sputtering: Surface Morphology and Chemical Composition. *Sovremennyye Tekhnika i Tekhnologii: Sb. Dokl.* [Modern Equipment and Technologies: Collection of Reports]. Tomsk, National Research Tomsk Polytechnic University, 327–328 (in Russian).
8. Farhatnia Y., Tan A., Motiwala A., Cousins B. G., Seifalian A. M. (2013) Evolution of Covered Stents in the Contemporary Era: Clinical Application, Materials and Manufacturing Strategies Using Nanotechnology. *Biotechnology Advances*, 31 (5), 524–542. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2012.12.010>.
9. Kabir A. M., Selvarajah A., Seifalian A. M. (2011) How safe and How Good are drug-Eluting Stents? *Future Cardiology*, 7 (2), 251–270. <https://doi.org/10.2217/fca.11.11>.
10. Mani G., Feldman M. D., Patel D., Agrawal C. M. (2007) Coronary Stents: A Materials Perspective. *Biomaterials*, 28 (9), 1689–1710. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2006.11.042>.
11. Steffel J., Eberli F. R., Lüscher T. F., Tanner F. C. (2008) Drug-Eluting Stents – what Should be Improved? *Annals of Medicine*, 40 (4), 242–252. <https://doi.org/10.1080/07853890801964948>.
12. Billinger M., Buddeberg F., Hubbell J. A., Elbert D. L., Schaffner T., Mettler D., Windecker S., Meier B., Hess O. M. Polymer Stent Coating for Prevention of Neointimal Hyperplasia. *Journal of Invasive Cardiology*, 18 (9), 423–427.
13. Kim J. H., Shin J. H., Shin D. H., Moon M.-W., Park K., Kim T.-H., Shin K. M., Won Y. H., Han D. K., Lee K.-R. (2014) Comparison of Diamond-Like Carbon-Coated Nitinol Stents with or Without Polyethylene Glycol Grafting and Uncoated Nitinol Stents in a Canine Iliac Artery Model. *British Journal of Radiology*, 84 (999), 210–215. <https://doi.org/10.1259/bjr/21667521>.
14. Ries T., Buhk J. H., Kucinski T., Goebell E., Grzyska U., Zeumer H., Fiehler J. (2006) Intravenous Administration of Acetylsalicylic Acid During Endovascular Treatment of Cerebral Aneurysms Reduces the Rate of Thromboembolic Events. *Stroke*, 37 (7), 1816–1821. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000226933.44962.a6>.
15. Zhu W., Tian Y., Zhou L. F., Wang Y., Song D., Mao Y., Yang G. Y. (2008) Development of a Novel Endothelial Cell-Seeded Endovascular Stent for Intracranial Aneurysm Therapy. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 85 (3), 715–721. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.31592>.
16. Lotkov A. I., Antonova L. V., Kashin O. A., Matveeva V. G., Kudryashov A. N. (2017) Surface Modification of Bare-Metal Stents for Preventing Restenosis (Part 1). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*, (1), 122–130. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2017-1-122-130> (in Russian).
17. Yang P., Leng Y. X., Zhao A. S., Zhou H. F., Xu L. X., Hong S., Huang N. (2006) Blood Compatibility Improvement of Titanium Oxide Film Modified by Phosphorus Ion Implantation. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and*

- Atoms*, 242 (1–2), 15–17. <https://doi.org/10.1016/j.nimb.2005.08.099>.
18. Zhang F., Chen Y., Zheng Z., Huang N., Liu X., Chen A., Jiang Z. (1998) Synthesis and Blood Compatibility of Rutile-Type Titanium Oxide Coated LTI-Carbon. *Science in China Series C: Life Sciences*, 41 (4), 400–405. <https://doi.org/10.1007/bf02882740>.
 19. Pavanelli W. R., Silva J. J. N. (2010) The Role of Nitric Oxide in Immune Response Against Trypanosoma Cruzi Infection. *The Open Nitric Oxide Journal*, 2 (1), 1–10. <https://doi.org/10.2174/1875042701002010001>.
 20. Tousoulis D., Kampoli A. M., Tentolouris Nikolaos Pappageorgiou C., Stefanadis C. (2012) The Role of Nitric Oxide on Endothelial Function. *Current Vascular Pharmacology*, 10 (1), 4–18. <https://doi.org/10.2174/157016112798829760>.
 21. Avgustovsky P. A., Komarovskaya V. M. (adviser) (2021) Application of Vacuum-Arc Evaporation for Deposition of Coatings Based on Titanium Oxynitride on Arterial Stents. *Inzhenerno-Pedagogicheskoe Obrazovanie v XXI veke: Materialy Respublikanskoi Nauchno-Prakticheskoi Konferentsii Molodykh Uchenykh i Studentov (25–26 Noyabrya 2021 g.)* [Engineering and Pedagogical Education in the 21st Century: Proceedings of the Republican Scientific-Practical Conference of Young Scientists and Students (November 25–26, 2021)]. Minsk, Belarusian National Technical University, 187–190 (in Russian).
 22. Sobrevia L., Ooi L., Ryan S., Steinert J. R. (2016) Nitric Oxide: A Regulator of Cellular Function in Health and Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 1–2. <https://doi.org/10.1155/2016/9782346>.
 23. Windecker S., Mayer I., De Pasquale G., Maier W., Dirsch O., De Groot P., Wu Y.-P., Noll G., Leskosek B., Meier B., Hess O. M. (2001) Stent Coating with Titanium-Nitride-Oxide for Reduction of Neointimal Hyperplasia. *Circulation*, 104 (8), 928–933. <https://doi.org/10.1161/hc401.093146>.
 24. Krajewski S., Neumann B., Kurz J., Perle N., Avci-Adali M., Cattaneo G., Wendel H. P. (2015) Preclinical Evaluation of the Thrombogenicity and Endothelialization of Bare Metal and Surface-Coated Neurovascular Stents. *American Journal of Neuroradiology*, 36 (1), 133–139. <https://doi.org/10.3174/ajnr.a4109>.
 25. Suzuki T., Kopia G., Hayashi S. I., Bailey L. R., Llanos G., Wilensky R. [et al.] (2001) Stent-Based Delivery of Sirolimus Reduces Neointimal Formation in a Porcine Coronary Model. *Circulation*, 104 (10), 1188–1193. <https://doi.org/10.1161/hc3601.093987>.
 26. Windecker S., Simon R., Lins M. (2005) Randomized Comparison of a Titanium-Nitride-Oxide-Coated Stent with a Stainless Steel Stent for Coronary Revascularization: the TiNOX Trial. *ACC Current Journal Review*, 14 (9), 43. <https://doi.org/10.1016/j.accreview.2005.08.233>.
 27. Liu C. C., Wang J. Y., Yen I. P., Lai C. J. (2011) One-Year Follow-Up after Percutaneous Coronary Intervention with Titanium-Nitride-Oxide-Coated Stents Versus Paclitaxel-Eluting Stents in Patients from Real-World Clinical Practice. *Acta Cardiologica Sinica*, 27 (2), 94–100.
 28. Daoud F. C., Létinier L., Moore N., Coste P., Karjalainen P. P. (2020) Efficacy and Safety of TiNO-Coated Stents 1 Versus Drug-Eluting Coronary Stents. Systematic Literature Review and Meta-Analysis [Preprint]. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.12.19.202485642021>.
 29. Tonino P. A., Pijls N. H., Collet C., Nmmas W., Van der Heyden J., Romppanen H. (2020) Titanium-Nitride-Oxide-Coated Versus Everolimus-Eluting Stents in Acute Coronary Syndrome: The Randomized TIDES-ACS Trial. *JACC Cardiovasc Interventions*, 13 (1), 1697–1705. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.04.021>.
 30. Khlusov I. A., Pichugin V. F., Pustovalova A. A., Konischev M. E., Dzyuman A. N., Epple M., Ulbricht M., Cicinskas E., Gulaya V. S., Vikhareva V. V. (2015) Electrokinetic Properties, In Vitro Dissolution, Potential Biocompatibility of Titanium Oxide and Oxynitride Films for Cardiovascular Stents. *Bulletin of Siberian Medicine*, 14 (2), 55–66 (in Russian). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2015-2-55-66>.
 31. Beshchasna N., Ho A. Y. K., Saqib M., Kraškiewicz H., Wasyluk Ł., Kuzmin O. [et al.] Surface Evaluation of Titanium Oxynitride Coatings used for Developing Layered Cardiovascular Stents. *Materials Science and Engineering: C*, 99, 405–416. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.01.131>.
 32. Duta O. C., Fikai D., Fikai A., Andronescu E., Beshchasna N., Saqib M., Opitz J., Kraskiewicz H., Wasyluk L., Kuzmin O., Pichugin V. (2018) Titanium Oxynitride Coatings Deposited by Magnetron Sputtering for Improvement of Cardiovascular Stent Design. *Proceedings of the 4th World Congress on New Technologies, Madrid, 19–21 August 2018*. Madrid, 18–20. <https://doi.org/10.11159/icnfa18.112>.
 33. Pana I., Braic V., Dinu M., Mouele E. S. M., Parau A. C., Petrik L. F., Braic M. (2020) In Vitro Corrosion of Titanium Nitride and Oxynitride-Based Biocompatible Coatings Deposited on Stainless Steel. *Coatings*, 10 (8), 710–728. <https://doi.org/10.3390/coatings10080710>.
 34. Velasco L., Olaya J. J., Rodil S. E. (2016) Effect of Si Addition on the Structure and Corrosion Behavior of NbN thin Films Deposited by Unbalanced Magnetron Sputtering. *Applied Physics A*, 122 (2), 1–10. <https://doi.org/10.1007/s00339-016-9639-0>.
 35. Zhang X. G. (1996) *Corrosion and Electrochemistry of Zinc*. New York, Springer, 474 <https://doi.org/10.1007/978-1-4757-9877-7>.
 36. Ding J. C., Wang Q. M., Liu Z. R., Jeong S., Zhang T. F., Kim K. H. (2019) Influence of Bias Voltage on the Microstructure, Mechanical and Corrosion Properties of AlSiN Films Deposited by HiPIMS Technique. *Journal of Alloys and Compounds*, 772, 112–121. <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2018.09.063>.
 37. Kertzman Z., Marchal J., Suarez M., Staia M. H., Filip P., Kohli P., Aouadi S. M. (2008) Mechanical, Tribological, and Biocompatibility Properties of ZrN–Ag Nanocomposite Films. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 84 (4), 1061–1067. <https://doi.org/10.1002/jbma.a.31533>.
 38. Kirkland N. T., Schiller T., Medhekar N., Birbilis N. (2012) Exploring Graphene as a Corrosion Protection Barrier. *Corrosion Science*, 56, 1–4. <https://doi.org/10.1016/j.corsci.2011.12.003>.
 39. Ahmad Z. (2006) *Principles of Corrosion Engineering and Corrosion Control*. Amsterdam, Elsevier. 673. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7506-5924-6.X5000-4>.
 40. Muñoz-Consuegra C. E., Rodríguez-Palacios J. M., Arboine-Aguirre L., Sierra-Fragoso Á., Zapata-Rodríguez A. (2018) Comparison of Clinical Outcomes Regarding the use of Titanium-Nitride-Oxide-Coated Stents (Titan) Versus Zotarolimus-Eluting Stents (Endeavor) in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI): An Experience From a Cardiac Center-Third Care Level. *Revista Mexicana de Cardiología*, 29 (1), 13–26.

Received: 03.01.2023

Accepted: 14.03.2023

Published online: 31.05.2023