

Попередні результати біомеханічного та гістологічного дослідження змін у клубових артеріях свиней після експериментальної імплантації в них спірального пристрою з β -цирконієвого сплаву

Панічкін Ю.В., Скіба І.О.* , Захарова В.П., Журавльова М.Л., Бешляга В.М., Бешляга Є.В., Ружин Ю.О., Гаврилишин А.Ю.

ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН» (Київ)

* Інститут металофізики імені Г. В. Курдюмова НАН України (Київ)

Метою даної роботи є вивчення біомеханічної сумісності та гістологічної відповіді стінок клубових артерій свиней на імплантацію пристрою з низькомодульного β -цирконієвого сплаву під час експерименту. Продемонстрована можливість, безпечність та ефективність імплантації вітчизняного пристрою для закриття артеріального протоку (оклюдер) з β -цирконієвого сплаву на свинях як біологічній моделі. Представлені попередні результати макроскопічного та гістологічного дослідження. Обґрунтована необхідність подальшого вивчення даного пристрою на тваринах.

Ключові слова: відкрита артеріальна протока, серцевий оклюдер, біологічна модель, оклюдер з β -цирконієвого сплаву.

Ендоваскулярне лікування відкритого артеріального протоку (ВАП) в даний час є пріоритетним перед хірургічним. За останні два десятиліття було представлено та апробовано ряд металевих пристроїв – оклюдерів, які характеризуються «пам'яттю форми» [4, 5, 8, 11, 13]. Більшість із них вироблено з нікель-титанового сплаву (нітинолу), при цьому нікель, як відомо, не зовсім безпечний для організму людини. Висока концентрація нікелю у сплаві становить небезпеку внаслідок виділення іонів цього металу в організм за рахунок електрохімічної взаємодії оклюдера з біологічним середовищем [6]. Вільні іони нікелю можуть спричинити токсичні ефекти, в тому числі уповільнювати процес створення неоінтими [7, 9, 12]. В той же час даний сплав має низьку рентген-контрастність, що знижує його візуалізацію при проведенні внутрішньо-серцевих операцій, а також вищу магнітну сприйнятливість, що чинить негативний вплив при виконанні МРТ-досліджень [10].

З огляду на це останніми роками зусилля більшості дослідників спрямовані на пошук матеріалів і сплавів з покращеними фізико-механічними та біологічними властивостями. Такий сплав із покращеними властивостями був розроблений в Інституті металофізики ім. Г. В. Курдюмова НАН України. В основі його роботи лежить зміна параметрів кристалічної решітки при взаємному легуванні цирконію і титану за рахунок значної різниці в розмірах атомів (51 Zr-31Ti-18Nb) [1, 2]. На відміну від широко застосованих нітинолових матеріалів, новий низькомодульний сплав має вищу рентген-контрастність і низьку магнітну сприйнятливість.

На основі розробленого сплаву провідним інженером інституту металофізики І. А. Скібою та професором НІССХ ім. М. М. Амосова Ю. В. Панічкіним була створена спіральна конструкція оклюдера для закриття ВАП, що забезпечує легкість і надійність імплантації, гарну візуалізацію та стабільне положення у стінках судин з різним тиском.

Метою даної роботи є вивчення біомеханічної сумісності та гістологічної відповіді стінок клубових артерій свиней на імплантацію оклюдера з низькомодульного β -цирконієвого сплаву під час експерименту.

Матеріали та методи. Експериментальні дослідження біомеханічної та гістологічної сумісності оклюдерів були проведені на п'яти клінічно здорових свинях («трипородний гібрид» – Йоркшир 1/3 x Ландрас 1/3 x Дюрок 1/3) масою $30 \pm 2,5$ кг. Дослідження проводилися з дотриманням вимог Європейської конвенції із захисту тварин, а також закону України про гуманне ставлення до тварин.

За допомогою ЕхоКГ-контролю, з використанням транскатетерної техніки, у клубові артерії свиней було імплантовано 9 циліндричних спіралей з β -цирконієвого сплаву. Методика дослідження була описана раніше [3]. Після виводу тварин з експерименту (через 2 та 2,5 міс.) біологічний матеріал (ділянки судин з оклюдером та навколишніми тканинами) був досліджений макроскопічно та гістологічно. Гістологічні дослідження проводилися за допомогою мікроскопу Olympus BX 41 з цифровою фотоприставкою SP-500 UZ, з'єднаною з персональним комп'ютером за допомогою програми Quick PHOTO micro 2.3.



Рис. 1. Просвіт артерії через 2,5 місяці після початку експерименту: заповнений на 2/3 білою, гладкою, блискучою тканиною

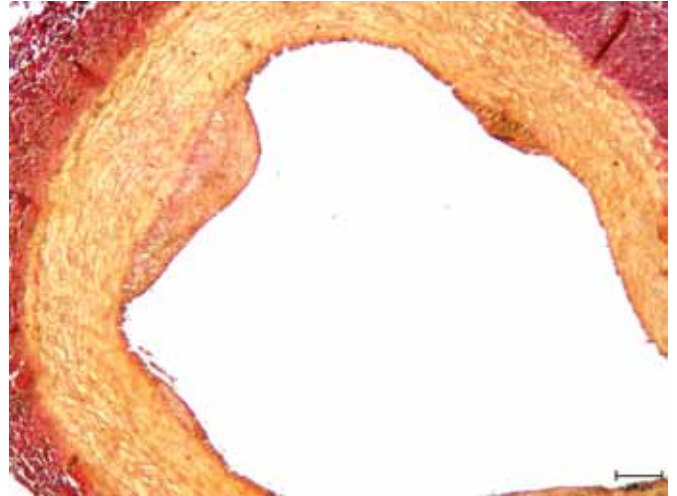


Рис. 2. Ділянка клубової артерії проксимальніше оклюдера. Видно вогнища проліферації інтими. Забарвлення за Ван Гізон (зб. х40)

Результати дослідження та обговорення. При макроскопічному дослідженні клубових артерій експериментальних тварин ознак інфекції не виявлено. Позиція кожного з імплантованих пристроїв відповідала первинному місцю імплантації. Внутрішня поверхня спіралей через 2,5 міс. після імплантації покрита білою, гладкою та блискучою тканиною (рис. 1). Тромбів, вегетацій, аномальних структур, фрагментації пристроїв при макроскопічному дослідженні не виявлено.

При гістологічному дослідженні – інтактна клубова артерія округлої форми, діаметром 3502 мкм із шири-

ною просвіту 2604 мкм та товщиною стінки 410 мкм. Артерії в ділянці локалізації оклюдерів були деформовані, їх діаметр у деяких ділянках досягав 5200 мкм. В усіх спостереженнях пристрої розташовувались ексцентрично, займаючи 2/3 від просвіту артерії. Дистальніше оклюдера просвіт артерії був дещо сплюснений (5500–4470 мкм x 2000–2700 мкм). Товщина стінок артерій варіювала в межах 458–783 мкм. У безпосередній близькості до оклюдера відмічались ознаки проліферації неоінтими (до 80 мкм) (рис. 2). Стінка судини, що прилягала до пристрою, була різко стоншена (до

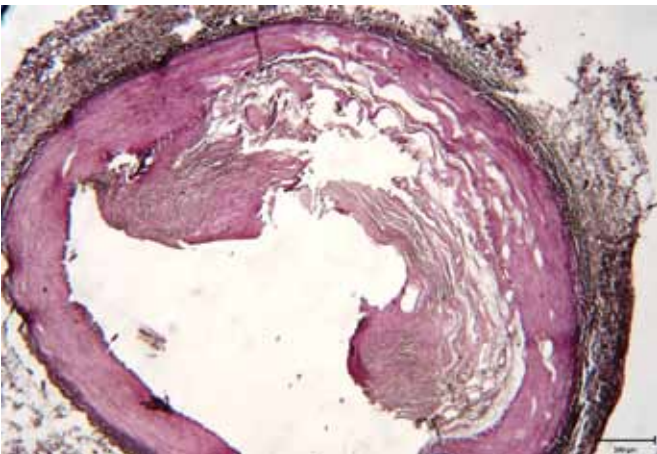


Рис. 3. Клубова артерія в зоні постановки оклюдера. Витончення і ушкодження стінки судини під оклюдером, проліферація елементів інтими на його поверхні, зверненій у просвіт артерії. Забарвлення на еластику за Вейгерту (зб. х20)

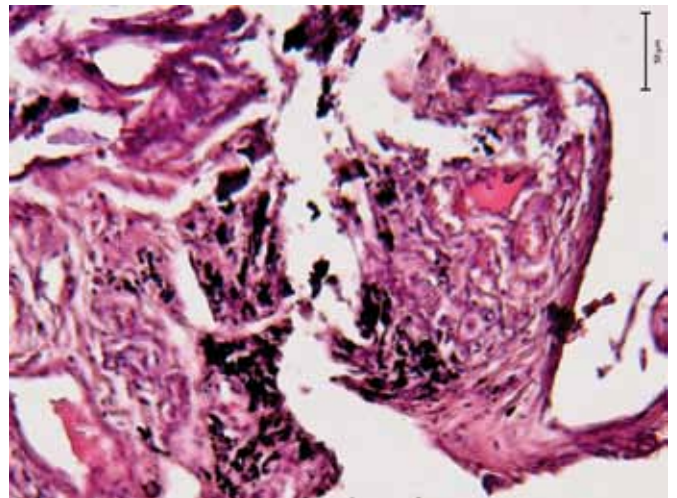


Рис. 4. Чужорідний матеріал у грануляційній тканині біля основи оклюдера. Забарвлення гематоксиліном та еозином (зб. х200)

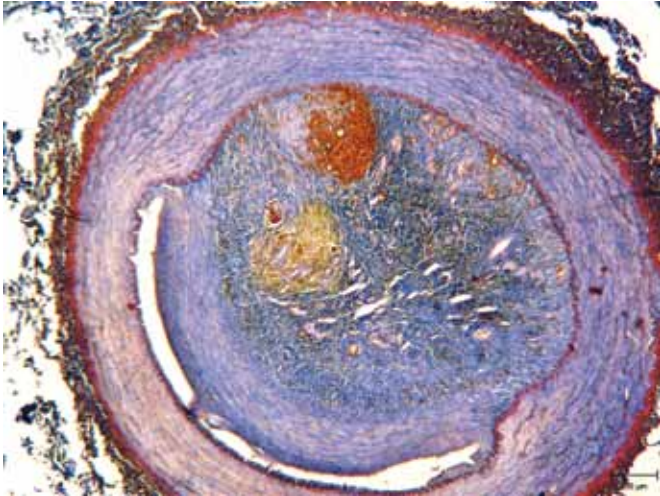


Рис. 5. Ділянка клубової артерії дистальніше оклюдера. Просвіт артерій майже повністю закритий розростаннями грануляційної тканини і неоінтими (забарвлення MSB, зб. х40)

80 мкм) та фіброзована. На внутрішній поверхні були вм'ятини від ендovasкулярного пристрою (рис. 3). І, навпаки, там, де контур оклюдера не щільно прилягав до стінки судини, вільний простір був вистелений грануляційною тканиною з гігантськими клітинами чужорідних тіл. На тлі грануляцій відзначалися великі скупчення чужорідного матеріалу чорного кольору, а також невеликі осередки некротизованої тканини (рис. 4). Поверхня пристрою, звернена всередину судини, також була покрита тонким шаром неоінтими. На вільній ділянці стінки артерії видно ознаки спазму у вигляді різкого гофрування внутрішньої еластичної мембрани. На рівні оклюдера у просвіт артерії на 1320–1211 мкм виступало утворення, що складається з елементів неоінтими – ГМК, фібробластів та колагенових волокон. В основі таких неоінтимальних ростків локалізувалися округлі порожнини, заповнені гемосидеріном, вкрапленнями чужорідного матеріалу, описаного вище, лімфоцитами та макрофагами, в тому числі і частками чужорідних тіл. У багатьох клітинах відзначалися ознаки апоптозу у вигляді маргінації хроматину. В зоні дистального кінця оклюдера судини звужувались до 2945–3635 мкм у діаметрі. Просвіт їх майже повністю закритий розростаннями грануляційної тканини та неоінтими (рис. 5).

Проведене дослідження ґрунтувалося на обмеженому числі тварин і тривало 2,5 місяці. Імплантація чужорідного тіла (оклюдера з в-цирконієвого сплаву) у судинне русло свиней спричиняла виражену проліферативну реакцію з боку стінки судини. Поверхня пристрою, звернена всередину артерії, також була покрита товстим шаром неоінтими, яка перекривала більш ніж

на 2/3 просвіт судини, що разом з конструктивними особливостями оклюдера свідчить про хороший оклюзуючий ефект пристрою.

Висновки

1. Через 2,5 місяці після імплантації в просвіт артерії оклюдера з в-цирконієвого сплаву навколо нього утворюється капсула з фіброзуючою неоінтимою.
2. Вираженість проявів залежить від величини механічного впливу оклюдера на прилеглі тканини і багато в чому визначається конструктивними особливостями виробу. Проліферація елементів неоінтими поширюється в дистальному від оклюдера напрямку.
3. Формування неоінтими потенціє оклюзуючий ефект пристрою.
4. Імплантація оклюдерів в судинне русло свиней, а також відповідна реакція організму тварини на впровадження чужорідного тіла потребує подальшого вивчення.

Література

1. Влияние инициируемого деформацией $\beta \rightarrow \omega$ превращения на механическое поведение β -сплавов титана и циркония / Скиба И. А., Карасевская О. П., Мордюк Б. Н. и др. // *Металлофизика и новейшие технологии*. – Т. 31. – № 11. – 2009. – С. 1573–1586.
2. Мікроструктура, механічні властивості та біосумісність нового Zr-Ti-Nb сплаву / Д. В. Кулеш, І. О. Скиба, О. П. Карасевська та ін. // *Пластична та реконструктивна хірургія*. – 2011. – № 2 (XVII). – С. 44–50.
3. Особенности методики проведения доклинического эксперимента по имплантации окклюдера из β -циркониевого сплава на свиньях как биологической модели / Паничкин Ю. В., Скиба И. А., Захарова В. П. и др. // *Серце і судини*. – 2015. – № 4 (52). – С. 25–30.
4. Angiograph classification of the isolated persistently patent ductus arteriosus and implications for percutaneous catheter occlusion / Krichenko A., Benson L. N., Burrows P., Moes C. A. F., McLaughlin P., Freedom R. M. // *American Journal Cardiology*. – 1989. – Vol. 623. – P. 877–880.
5. Bass John L., Wikson Neil. Transcatheter Occlusion of the Patent Ductus Arteriosus in Infants. Experimental Testing of a New Amplatzer Levice // *Catheter Cardiovasc. Intervntnt*. – 2014. – Vol. 83. – P. 250–255.
6. Biocompatibility of nickel-titanium shape memory metal and its corrosion behavior in human cell cultures / Ryhanen J., Niemi E., Serlo W., Niemela E., Sandvik P., Pernu H., et al. // *J. Biomed Mater. Res*. – 1997. – Vol. 35:45. – P. 1–7.
7. Effect of Passivation treatments on nickel release from nitinol / Trepanier C., Venugopalan R., Messer R. Z. J., Pelton A. R. // *Society for Biomaterial*. – 6th World Biomaterials Congress. – 2000. – P. 1043.
8. Gruenstein D. H., Bass J. L. Experimental tvaluation of a new articulated Amplatzer ductal occlude device without fabric // *Catheter Cardiovascular Interventional*. – 2009. – Vol. 74. – P. 482–487.
9. Nickel release, a possible indicator for the duration of antiplatelet treatment, from a nickel cardiac device in vivo:

- a study in patients with atrial septal defects implanted with an Amplatzer occlude / Burian M., Neumann T., Weber M., Brandt R., Geisslinger G., Mitrovic V., et al. // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 44. – P. 107–112.
10. Niinomi M. Mechanical biocompatibilities of titanium alloys for biomedical applications // *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials.* – 2008. – Vol. 1. – P. 30–42.
 11. Portsmann W., Wierny L., Warnke H. Catheter closure of patent ductus arteriosus: 62 cases treated without thoracotomy // *Radiol. Clin. North Am.* – 1971. – Vol. 9. – P. 203–218.
 12. Sigler M., Jux C. Biocompatibility of septal defect closure devices // *Heart.* – 2007. – Vol. 93. – P. 444–449.
 13. Transcatheter closure of patent ductus arteriosus with Nit-Occlud coils / Celiker A., Aypar E., Karagoz T., Dilber E., Ceviz N. // *Catheter Cardiovascular Interventional.* – 2005. – Vol. 65. – P. 569–76.

**Предварительные результаты
биомеханического и гистологического
исследования изменений в подвздошных
артериях свиней после экспериментальной
имплантации в них спирального устройства из
β-циркониевого сплава**

Паничкн Ю.В., Скиба И.А., Захарова В.П.,
Журавлева М.Л., Бешляга В.М., Бешляга Е.В.,
Ружин Ю.А., Гаврилишин А.Ю.

Целью данной работы является изучение биомеханической совместимости и гистологического ответа стенок

подвздошных артерий свиней на имплантацию окклюдера из низко модульного β-циркониевого сплава во время эксперимента. Продемонстрирована возможность, безопасность и эффективность имплантации отечественного устройства для закрытия артериального протока (окклюдера) из β-циркониевого сплава на свиньях как биологической модели. Представлены предварительные результаты макроскопического и гистологического исследования. Обоснована необходимость дальнейшего изучения данного устройства на животных.

Ключевые слова: *открытый артериальный проток, сердечный окклюдер, биологическая модель, окклюдер из β-циркониевого сплава.*

**Preliminary Report of Biomechanical and
Histological Changes of the Pig Iliac Artery
Walls After Experimental Implantation of
β-Zirconium Alloy Spiral Device**

Panichkin Yu.V., Skiba I.O., Zakharova V.P.,
Zhuravleva M.L., Besleaga V.M., Besleaga E.V.,
Ruzhin Yu.A., Gavrylyshyn A.Yu.

The aim of this work is to study biomechanical compatibility and histological response of the walls of pigs' iliac arteries due to experimental low-modulus β-zirconium alloy occluder implantation. Demonstrated the ability, safety and efficacy of device implantation for PDA closure (occluder) of β-zirconium alloy on pigs as a biological model. Presented preliminary results of macroscopic and histological examination. The necessity further study of this device on animals.

Key words: *patent ductus arteriosus, heart occlude, biological model, β-zirconium alloy.*