

Морфологические изменения стенок подвздошных артерий свиней после имплантации в них спирального устройства из β -циркониевого сплава

Захарова В.П.¹, Паничкин Ю.В.¹, Скиба И.О.², Журавлева М.Л.¹, Бешляга В.М.¹, Бешляга Е.В.¹, Ружин Ю.А.¹

¹ ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н. М. Амосова НАМН» (Киев)

² Институт металлофизики имени Г. В. Курдюмова НАН Украины

В работе представлены результаты гистологических исследований стенок подвздошных артерий свиней после имплантации в них спирального устройства — окклюдера, выполненного на основе низко модульного β -циркониевого сплава. Показано, что через 2,5 месяца после внедрения в просвет артерии такого окклюдера вокруг него образуется капсула из фиброзирующей неоинтимы, которая вместе с окклюдером перекрывала более чем на 2/3 просвет сосуда, что свидетельствует о хорошем окклюдирующем эффекте устройства.

Ключевые слова: открытый артериальный проток, сердечный окклюдер, биологическая модель, β -циркониевый сплав.

В конце 1990-х и начале 2000-х годов широкое распространение в кардиологии получила эндоваскулярная хирургия, при которой некоторые кардиохирургические вмешательства могут выполняться без разреза грудной клетки и сердца. Почти ежегодно предлагаются новые устройства и технологии для лечения пороков сердца и коронарных сосудов (катетеры, баллончики, металлические стенты, окклюдеры, эмболизирующие устройства и др.), которые доставляются к сердцу по сосудам с помощью специальных катетеров и систем под рентгенологическим контролем. В настоящее время в мире ежегодно около двух миллионов больных сердечно-сосудистыми заболеваниями подвергаются эндоваскулярному лечению, в том числе и пациенты с наличием открытого артериального протока (ОАП). Еще 15 лет назад этот порок лечился только хирургическим путем. Сейчас в большинстве клиник ОАП устраняется исключительно эндоваскулярным способом.

Со времени первой успешной попытки транскатетерного устранения ОАП W. Porstmann в 1967 году [1] было предложено и усовершенствовано множество различных устройств для закрытия ОАП [2, 3]. Большинство из них выполнено на основе никелида титана (нитинола), который обладает обратимой деформацией и после снятия внешней нагрузки восстанавливает исходно приданную ему форму. Это способствовало широкому применению нитинола для создания самораскрывающихся внутрисосудистых протезов. Вместе с тем высокое содержание никеля в материале таит опасность высвобождения ионов этого металла в организме за счет электрохимического взаимодействия имплантата с биологическими средами [4]. Свободные

ионы никеля могут вызывать негативные эффекты, в частности, замедлять процесс образования неоинтимы [6–8]. В связи с этим в последние годы усилия большинства исследователей направлены на создание металлических сплавов с физико-механическими и биологическими свойствами, позволяющими устранить или снизить негативные эффекты.

В Институте металлофизики им. Г. В. Курдюмова НАН Украины был разработан β -циркониевый сплав (51 Zr-31Ti-18Nb), базирующийся на изменении параметров кристаллической решетки при взаимном легировании циркония и титана за счет значительной разницы в размерах атомов. Дополнительное легирование ниобием объединяет влияние атомной и электронной структуры, что позволяет получить β -фазу с модулем упругости $E=47$ ГПа и обратимой деформацией $\epsilon_r=2,83\%$ [9]. Кроме того, новый низко модульный β -циркониевый сплав обладает повышенной рентгеноконтрастностью и низкой магнитной восприимчивостью, крайне необходимой при МРТ-диагностике.

Из разработанного сплава была создана спиральная конструкция окклюдера для закрытия ОАП, обеспечивающая легкость и надежность имплантации, хорошую визуализацию, механическую надежность и стабильность положения в сосудах с разными давлениями на концах [10].

Целью настоящей работы является изучение биологического ответа стенки артерии на внедрение в нее инородного тела — окклюдера из низко модульного β -циркониевого сплава.

Материалы и методы. Экспериментальные исследования на биомеханическую совместимость окклюдера

были проведены на двух клинически здоровых свиньях («трехпородный гибрид» Йоркшир 1/3 x Ландрас 1/3 x Дюрок 1/3) массой 35,0 и 32,0 кг. Они выполнялись с соблюдением требований Европейской комиссии по защите животных, а также закона Украины о гуманном обращении с животными.

Под эхокардиографическим контролем посредством транскатетерной техники в подвздошные артерии свиней были имплантированы цилиндрические спирали из β -циркониевого сплава. Пункция бедренной артерии выполнялась в положении животного «на боку» с поднятой вверх контрлатеральной нижней конечностью. По проводнику в просвет артерии был введен интродьюсер 6F, а через него в обе подвздошные артерии первого животного и в правую аналогичную артерию второй свиньи внедрены металлические спирали диаметром 5 мм и длиной 9 мм. Левая подвздошная артерия служила в качестве контроля. Обе свиньи легко перенесли процедуру и через 1–2 часа были выведены из наркоза. По окончании эндоваскулярного этапа и в дальнейшем в течение всего периода исследования животные росли и развивались нормально, согласно физиологическим нормам. Подробно методика эксперимента описана ранее [11]. После выведения свиней из эксперимента (через 2,5 мес.) биологический материал (участки сосудов вместе с окклюдерами и окружающими тканями) был подвергнут макроскопическому и гистологическому исследованию. Фиксированные в 10% нейтральном формалине участки сосудов измеряли и фотографировали. Для гистологического исследования из них вырезали фрагменты артерии проксимальнее, дистальнее и на уровне окклюдера. При дальнейшей обработке препаратов из-за жесткости материала окклюдера их приходилось извлекать из образца с максимальной осторожностью. Вырезанные участки сосудов по стандартной технологии обезвоживали и заливали в парафин. Из парафиновых блоков изготавливали гистологические срезы толщиной 5–8 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином для обзорной микроскопии, пикрофуксином по Ван Гизону для дифференцирования коллагеновых волокон и гладкомышечных клеток (ГМК), а также проводили окраску фукселином по Вейгерту для оценки состояния эластического каркаса сосудистой стенки. Микроскопию выполняли на микроскопе Olympus BX 41 с цифровой фотоприставкой SP-500 UZ, соединенной с компьютером по программе Quick PHOTO micro 2.3.

Результаты. При макроскопическом обследовании подвздошных артерий у подопытных животных не было выявлено признаков инфекции. Позиция каждого из имплантируемых устройств соответствовала первоначальному месту установки. Внутренние поверхности внедряемых спиралей были покрыты бледной, гладкой, блестящей тканью через 2,5 месяца после нача-

ла эксперимента. Тромбов, вегетаций, аномальных структур или поломок не обнаружено.

При гистологическом исследовании интактная подвздошная артерия была округлой формы, диаметром 3502 мкм с шириной просвета 2604 мкм и толщиной стенки 410 мкм. Артерии в области локализации окклюдеров были деформированы, диаметр их в некоторых участках достигал 5200 мкм. Во всех наблюдениях эндоваскулярные устройства располагались эксцентрично, занимая 2/3–3/4 просвета. Стенка сосуда, прилежащая к устройству, была резко истончена (20–30 мкм) и фиброзирована. На внутренней ее поверхности были видны вмятины от элементов эндоваскулярного устройства. В участках, где контур окклюдера неплотно прилегал к стенке сосуда, свободные пространства были выполнены грануляционной тканью с гигантскими клетками инородных тел. На фоне грануляций отмечались глыбчатые скопления инородного материала черного цвета, а также небольшие очаги некротизированной ткани. Поверхность устройства, обращенная в просвет сосуда, покрыта толстым слоем неоинтимы. На свободном участке стенки артерии видны признаки спазма в виде резкой гофрированности внутренней эластической мембраны. Просвет артерий проксимальнее окклюдера был несколько сплюснен (5500–4470 мкм x 2000–2700 мкм). Толщина стенок артерий колебалась в пределах 458–783 мкм. В непосредственной близости к окклюдеру отмечались признаки пролиферации неоинтимы (до 80 мкм) в сегменте, прилежащем к изделию. На остальном протяжении стенки артерий были без особенностей. На дистальном конце окклюдера сосуды сразу же суживались до 2945–3635 мкм в диаметре. На уровне окклюдера в просвет артерии на 1320–1211 мкм выступало своеобразным горбом образование, состоящее из элементов неоинтимы: ГМК, фибробластов и коллагеновых волокон. В двух сосудах эти элементы формировали три разнонаправленных слоя, два из которых были частично разграничены эластической мембраной. У основания таких неоинтимальных выростов локализовались округлые полости, выполненные гемосидерином, с вкраплениями чужеродного материала, описанного выше, лимфоцитами и макрофагами, в том числе и клетками инородных тел. Во многих клетках отмечались признаки апоптоза в виде маргинации хроматина.

Выводы. Проведенное исследование основывалось на ограниченном числе сосудов и длилось 2,5 месяца. Имплантация инородных тел (окклюдеров из β -циркониевого сплава) в сосудистое русло свиней вызвала выраженную пролиферативную реакцию со стороны стенки сосуда. Поверхность устройства, обращенная внутрь артерии, также была покрыта толстым слоем неоинтимы, которая вместе с окклюдером перекрывала более чем на 2/3 просвет сосуда, что свидетельствует о хорошем окклюзирующем эффекте устройства.

Литература

1. Porstmann 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.
2. Celiker A., Aypar E., Karagoz T., Dilber E., Ceviz N. Transcatheter closure of patent ductus arteriosus with Nit-Occlud coils // *Catheter Cardiovasc Interv.* – 2005. – Vol. 65. – P. 569–76.
3. Gruenstein D. H., Bass J. L. Experimental evaluation of a new articulated Amplatzer ductal occlude device without fabric // *Catheter Cardiovascular Interventional.* – 2009. – Vol. 74. – P. 482–487.
4. Ryhanen J., Niemi E., Serlo W., Niemela E., Sandvik P., Pernu H., et al. Biocompatibility of nickel-titanium shape memory metal and its corrosion behavior in human cell cultures // *J Biomed Mater Res.* – 1997. – Vol. 35. – P. 451–457.
5. Niinomi M. Mechanical biocompatibilities of titanium alloys for biomedical applications // *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials.* – 2000. – Vol. 1. – P. 30–42.
6. Trepanier C., Venugopalan R., Messer R. Z. J., Pelton A. R. Effect of Passivation treatments on nickel release from nitinol // *Society for Biomaterials. – 6th World Biomaterials Congress, Transactions.* – 2000. – P. 1043.
7. Burian M., Neumann T., Weber M., Brandt R., Geisslinger G., Mitrovic V., et al. 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 // *Int J. Clin. Pharmacol Ther.* – 2006. – Vol. 44. – P. 107–112.
8. Sigler M., Jux C. Biocompatibility of septal defect closure devices // *Heart.* – 2007. – Vol. 9. – P. 444–449.
9. Скиба И. А., Карасевская О. П., Мордюк Б. Н., Марковский П. Е., Шиванюк В. Н. Влияние иницируемого деформацией $\beta \rightarrow \omega$ превращения на механическое поведение β -сплавов титана и циркония // *Металлофизика и новейшие технологии.* – Т. 31. – № 1. – 2009. – С. 1573–1586.
10. Кулеш Д. В., Скиба И. О., Карасевская О. П. и др. Микроструктура, механические свойства и биосовместимость нового Zr-Ti-Nb сплава // *Пластична та реконструктивна хірургія.* – 2011. – № 2 (XVII). – С. 44–50.
11. Паничкин Ю. В., Скиба И. А., Захарова В. П. и др. Особенности методики проведения доклинического эксперимента по имплантации окклюдера из β -циркониевого сплава на свиньях как биологической модели // *Серце і судини.* – 2015. – № 4 (52). – С. 25–30.

Морфологічні зміни стінок здухвинних артерій свинок після імплантації в них спірального устрою із β -цирконієвого сплаву

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

В роботі наведено результати гістологічних досліджень стінок здухвинних артерій свиней після імплантації в них спірального устрою – окклюдера, виготовленого на основі низькомодульного β -цирконієвого сплаву. Показано, що через 2,5 місяці після введення в отвір артерії такого окклюдера навколо нього утворюється капсула з неоінтими, що фіброзується, яка разом з окклюдером перекрила більш ніж на дві третини отвір судини, що свідчить про гарний оклюзуючий ефект устрою.

Ключові слова: відкрита артеріальна протока, серцевий окклюдер, біологічна модель, β -цирконієвий сплав.

Morphological changes in the iliac artery walls of pigs after implantation of spiral devices from β -zirconium alloy

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

The results of histological studies of the iliac arteries of pigs wall after the implantation of the spiral device – occluder, made on the basis of low modulus β -zirconium alloy. It is shown that in 2.5 months after the introduction into the lumen of the artery of the occluder, a capsule is formed around of neointimal fibrosis, which overlaps occluder more than 2/3 of the lumen of the vessel, indicating a good device occlusive effect.

Key words: patent ductus arteriosus, a heart occluder, the biological model, beta-zirconium alloy.