

## Перспективные полимерные соединения мембраны коронарных стент-графтов

Резцова М. А., Овчаренко Е. А., Клышников К. Ю., Кудрявцева Ю. А.

ФГБНУ “Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний”. Кемерово, Россия

Представлен обзор литературы, определяющий актуальность исследований, связанных с разработкой полимерной мембраны коронарного стент-графта. Новое поколение коронарных стент-графтов призвано увеличить гемосовместимость устройства и обеспечить возможность его доставки в “сложные” участки сосуда. На основании анализа результатов клинического применения коммерчески доступных изделий обозначены три группы перспективных полимеров: биостабильные полиуретаны, криогели на основе поливинилового спирта, биорезорбируемые композиции на основе полилактида-капролактона и сополимера молочной и гликолевой кислот, однако вопрос возможности их применения требует проведения экспериментальных работ.

**Ключевые слова:** перфорации коронарных артерий, гемосовместимость, биосовместимые полимеры, стент-графт, биорезорбируемые мембраны.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Поступила** 31/08-2019

**Рецензия получена** 23/09-2019

**Принята к публикации** 27/09-2019



**Для цитирования:** Резцова М. А., Овчаренко Е. А., Клышников К. Ю., Кудрявцева Ю. А. Перспективные полимерные соединения мембраны коронарных стент-графтов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2318. doi:10.15829/1728-8800-2020-2318.

### Promising polymeric compounds for coronary stent graft membrane

Rezova M. A., Ovcharenko E. A., Klyshnikov K. Yu., Kudryavtseva Yu. A.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo, Russia

The literature review discusses the studies on developing the polymer membrane of a coronary stent graft. The new generation of coronary stent grafts is designed to increase the hemocompatibility and ensure its delivery to poorly accessible artery regions. Based on the clinical use results, three groups of promising polymers were identified: biostable polyurethanes, polyvinyl alcohol-based cryogels, bioresorbable compositions based on polylactide-caprolactone and lactic acid-glycolic acid copolymer. However, the possibility of their clinical application requires further experimental studying.

**Key words:** coronary artery perforation, hemocompatibility, biocompatible polymers, stent graft, bioresorbable membranes.

Rezova M. A.\* ORCID: 0000-0002-4405-8904, Ovcharenko E. A. ORCID: 0000-0001-7477-3979, Klyshnikov K. Yu. ORCID: 0000-0003-3211-1250, Kudryavtseva Yu. A. ORCID: 0000-0002-6134-7468.

\*Corresponding author: rezvovamaria@mail.ru

**Received:** 31/08-2019

**Revision Received:** 23/09-2019

**Accepted:** 27/09-2019

**For citation:** Rezova M. A., Ovcharenko E. A., Klyshnikov K. Yu., Kudryavtseva Yu. A. Promising polymeric compounds for coronary stent graft membrane. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2318. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2318.

**Relationships and Activities:** none.

КА — коронарная артерия, ПКА — перфорации коронарных артерий, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ePTFE — расширенный политетрафторэтилен, FDA — Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США, PCL — поликапролактон, PDLLA — поли (DL-молочная кислота), PLCL — поли (DL-лактид-со-ε-капролактон), PLGA — сополимер молочной и гликолевой кислот, PU — полиуретан, PVA — поливиниловый спирт.

### Введение

Ишемическая болезнь сердца является основной причиной заболеваемости и смертности во всем мире [1]. Причиной ишемической болезни сердца является развитие атеросклеротического пораже-

ния коронарных артерий (КА). Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) — одна из наиболее распространенных процедур, проводимых с целью решения указанной проблемы: ежегодно в мире проводят ~200 тыс. вмешательств, при этом за

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: rezvovamaria@mail.ru

Тел.: +7 (913) 079-61-40

[Резцова М. А.\* — м.н.с. лаборатории новых биоматериалов, ORCID: 0000-0002-4405-8904, Овчаренко Е. А. — к.техн.н., зав. отделом организации инновационных и клинических исследований, зав. лабораторией новых биоматериалов, ORCID: 0000-0001-7477-3979, Клышников К. Ю. — н.с. лаборатории новых биоматериалов, ORCID: 0000-0003-3211-1250, Кудрявцева Ю. А. — зав. отделом экспериментальной и клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-6134-7468].

последнее десятилетие сохраняется тенденция к увеличению [2] (рисунок 1).

ЧКВ, как правило, подразумевает баллонную ангиопластику или имплантацию стента, что в редких случаях (0,2-0,6%) может вызвать перфорацию КА (ПКА) [3]. Однако, в силу высокой частоты применения ЧКВ, такой процент в количественном выражении может составлять до 1200 случаев/год. Важно, что, ПКА сопряжены с высоким риском смертности (до 10,7%), обусловленным, в основном, тампонадой сердца, при этом эффективность проводимых лечебных процедур зависит от степени сложности возникшей перфорации [4].

Для классификации типов перфораций с использованием ангиографии приняты критерии, предложенные [5]: тип I — повреждение, не выходящее за пределы сосуда, без окрашивания внесосудистой зоны; тип II — окрашивание перикарда или миокарда с выходным отверстием <1 мм; тип III — открытый поток контраста через выходное отверстие >1 мм. Традиционная терапия ПКА включает нижеописанные процедуры [6]. При возникновении ПКА I-го типа проводится тщательное наблюдение с повторным введением контрастирующего вещества и, при необходимости, гепарин-нейтрализующего протамина сульфата. В случае ПКА II-го типа катетер оставляют на месте, а коронарный баллон помещают непосредственно перед местом образования дефекта и надувают, как правило, при давлении 10 атм, гемостаз проверяют введением повторных контрастирующих инъекций, также вводят протамин для нейтрализации антикоагулянтного эффекта гепарина. В случае тампонады сердца или гипотонии выполняют перикардиоцентез и дренирование. При возникновении ПКА III-го типа проводят тот же спектр процедур, что и при II-ом типе, однако, в случае отсутствия позитивного

эффекта (отсутствия гемостаза), может быть назначена операция шунтирования КА.

ПКА, вызванные оперативным вмешательством, могут быть эффективно устранены с помощью покрытых полимерными мембранами стентов, изначально предложенных для борьбы с рестенозом [4]. Такая реконструкция малотравматична, поскольку исключает необходимость открытых хирургических манипуляций [7], и позволяет добиться герметизации перфорации полимерным слоем, непроницаемым для крови [4]. Помимо указанного эффекта, металлические стенты, покрытые синтетическими или биологическими мембранами, способны предотвращать внутрипросветную пролиферацию неоинтимы [8] и могут быть использованы для устранения коронарных аневризм [9]. Доступными и наиболее часто используемыми в настоящее время являются стент-графты, покрытые биосовместимым полимером — расширенным политетрафторэтиленом (ePTFE) [10]. Несмотря на то, что выживаемость пациентов при использовании стент-графтов на основе ePTFE улучшилась, а также снизилась потребность в неотложной кардиохирургии, существует риск отсроченных тромботических осложнений, что сегодня решается с помощью длительной антиагрегантной терапии [11].

На сегодняшний день также доступны стент-графты, содержащие мембраны из биологического материала, в частности перикард лошади, способные снизить тромбогенность гибридной стент-конструкции [12], однако, ксеноткани могут вызывать иммунный ответ организма, воспаление, что впоследствии может провоцировать развитие кальцификации [13] и разрастание неоинтимы, т.е. факторов рестеноза [8]. Указанные осложнения, связанные с применением известных решений, определяют необходимость поиска новых материалов для разработки мембраны стент-графта.

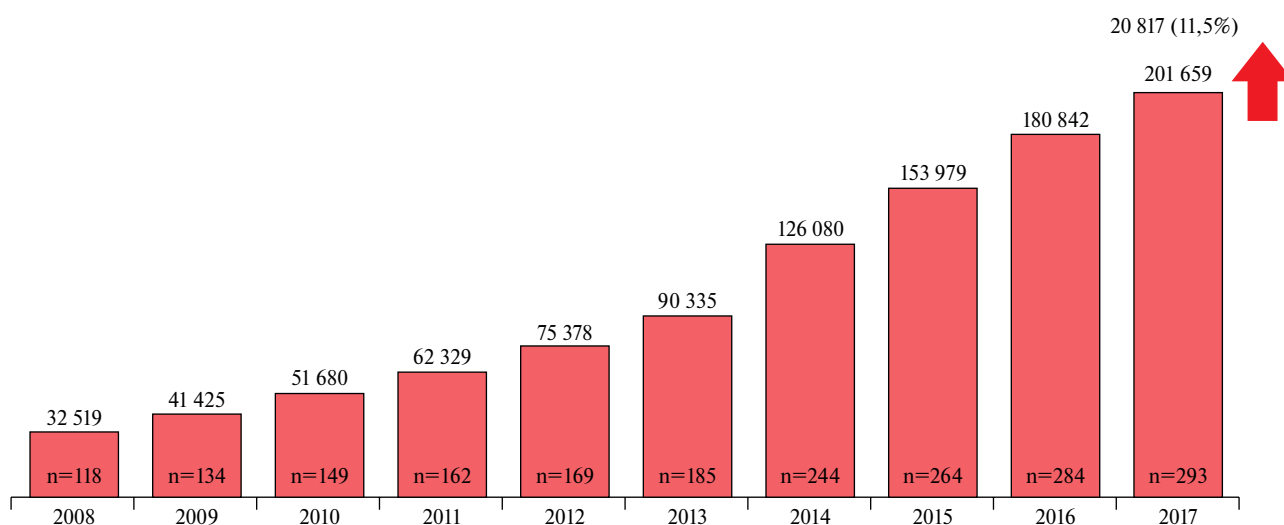


Рис. 1 — Динамика роста числа ЧКВ в Российской Федерации в период 2008-2017гг.

Примечание: n — число центров [2].

Таблица 1

## Коммерчески доступные стент-графты для устранения перфораций

Коммерческое название	Производитель	Материал мембраны	Толщина мембраны	Технология	Основные преимущества	Основные недостатки
Symbiot (снят с производства)	Boston Scientific (США)	ePTFE	>300* мкм	Металлический каркас покрыт с двух сторон мембраной	Биоинертность материалов	Значительная толщина
Jostent (Graftmaster)	Abbott Laboratories (США)	ePTFE	50 мкм (300* мкм)	Сэндвич-дизайн (мембрана заключена между двумя металлическими каркасами)	Результаты клинического применения	Риск тромбоза, низкая гибкость
Nuvasc	Cardiovasc (США)	ePTFE	N/A	Внешняя однослойная мембрана	Покрытие стент-графта способствует эндотелизации	Низкая гибкость
BeGraft	Bentley InnoMed GmbH (Германия)	ePTFE	89±25 мкм	Внешняя однослойная мембрана	Малая толщина	Высокий риск тромбоза
Aneugraft	ITGI medical (Израиль)	Перикард лошади	105±5 мкм	Внешняя однослойная мембрана	Высокая биосовместимость	Склонность к кальцификации
PK Papyrus	Biotronik (Великобритания)	Нетканый полиуретан	90 мкм	Внешняя мембрана выполнена методом электроспиннинга	Высокая гибкость, высокая биосовместимость	Вероятность тромбообразования

Примечание: \* — указана общая толщина стенки — мембрана в сочетании с каркасом стента.

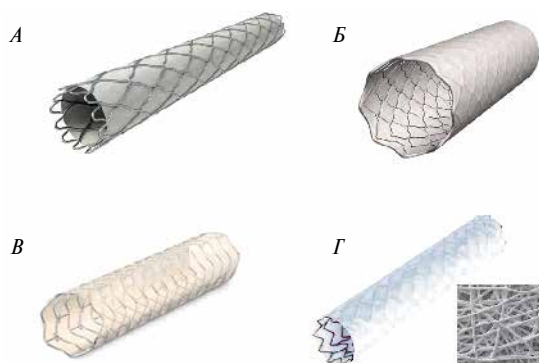


Рис. 2 А — коронарный стент-графт Graftmaster (Jostent, Abbott, США); Б — коронарный стент BeGraft (Bentley InnoMed GmbH, Германия); В — стент Aneugraft (ITGI medical, Израиль); Г — коронарный стент PK Papyrus (Biotronik AG, Великобритания).

## Известные коммерческие решения. Преимущества и недостатки

### ePTFE

Коммерчески доступными стентами, покрытыми мембранами из политетрафторэтилена, в разное время были нижеуказанные устройства (таблица 1) [14]:

— стент Symbiot (Boston Scientific, США), состоящий из двух слоев полимера и расположенного между мембранами нитинолового каркаса [15];

— коронарный стент-графт Graftmaster (Jostent, Abbott, США), состоящий из одного слоя ePTFE, помещенного между двумя коаксиальными конструкциями из нержавеющей стали (рисунок 2 А) [16, 17];

— стент-трансплантат Nuvasc (Cardiovasc, США), изготовленный из нержавеющей стали с ePTFE-мембраной, покрытой синтетическим пептидом P-15 для стимуляции эндотелизации [8];

— коронарный стент BeGraft (Bentley InnoMed GmbH, Германия), представляющий собой каркас из сплава кобальта и хрома, покрытый однослойной мембраной из политетрафторэтилена, которая фиксируется на проксимальном и дистальном концах стента (рисунок 2 Б) [18].

Стенты, покрытые мембраной, эффективно герметизируют ПКА, в частности, проксимальных и средних сегментов КА, где их доставка не вызывает сложностей [7]. Ограничения использования настоящих стент-графтов в узких, “отдаленных” сегментах связаны с низкой гибкостью конструкции и их относительной громоздкостью — прежде всего, высокой общей толщиной стенки, обусловленной как толщиной мембраны, так и дизайном и толщиной каркаса [19]. В частности, стент Symbiot был снят с производства из-за значительной толщины мембраны. Как было отмечено выше, стент-графт Graftmaster (Jostent) имеет сэндвич-дизайн (между двумя металлическими стент-каркасами заключен слой политетрафторэтилена, вследствие чего его доступность ограничена относительно высокой толщиной и низкой гибкостью. Тем не менее, есть сообщения о 91% успешных случаях закрытия ПКА I-го и II-го типа с помощью покрытых ePTFE стентов, а также о значительно более низкой частоте возникновения тампонады сердца и необходимости срочной операции [10]. Ретроспективный анализ имплантации стентов из ePTFE нового поколения BeGraft при возникновении ПКА показал ангио-

графическую и клиническую эффективность, а также высокий профиль безопасности предложенного устройства [20], при этом данный стент в отличие от Jostent состоит из одного металлического слоя, что значительно уменьшает толщину конструкции (таблица 1). Несмотря на клиническую эффективность Jostent при ПКА, авторы сообщают о вероятности возникновения тромбозов и, как следствие, необходимости проведения двойной антикоагулянтной терапии [20]. Опубликованы работы, которые свидетельствуют об отсроченных тромботических осложнениях, возникающих на фоне использования ePTFE-покрытых стентов при устранении ПКА [21]. Еще одним направлением для использования покрытых ePTFE стентов является устранение проблемы аневризм КА, при этом риск возникновения тромботических последствий выше, чем в стандартных стентах, что может быть связано с отсутствием эндотелиализации в раннем послеоперационном периоде и тромбогенностью материала мембраны [8].

#### Стенты, покрытые биологическим материалом

Использование в качестве мембраны гибридного стента биологического материала позволило решить проблему острых и отсроченных тромботических осложнений синтетических мембран, в частности ePTFE-содержащих [22]. Стент Aneugraft, ITGI medical (Израиль) в течение 10 лет имплантируют пациентам для устранения аневризм и ПКА. Мембрана описанного устройства изготовлена из перикарда лошади, металлический каркас представлен нержавеющей сталью (рисунок 2 В). Преимуществом стент-графтов из перикарда, помимо высокой биосовместимости, является гибкость и миниатюрность конструкции. При этом отсроченные результаты имплантации устройства для устранения ПКА свидетельствуют о небольшом проценте рестенозов [23]. В то же время, авторы исследования отмечают значительное число ограничивающих факторов проведенного исследования, что не позволяет делать однозначные выводы.

#### Стент с мембраной на основе полиуретана (PU), изготовленной методом электроспиннинга

В качестве решения проблемы ПКА в 2018г был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) стент-графт, покрытый слоем биосовместимого полиуретана. Устройство PK Parugus (Biotronik AG) представляет собой расширяемый баллоном ультратонкий стент (60 мкм), изготовленный из сплава кобальта и хрома, с покрытием на основе аморфного карбида кремния (рисунок 2 Г). Мембрана настоящего изделия нанесена на стент (с внешней стороны) методом электроспиннинга и имеет толщину 90 мкм, что определяет гибкость и компактность устройства (рисунок 3) [24]. Безусловное преимущество нового изделия при устранении ПКА в значительном (на 23%) снижении наружного диа-

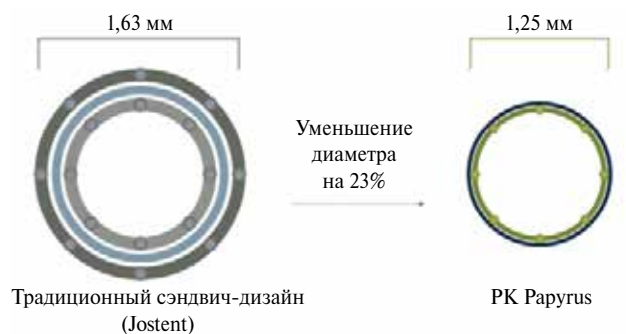


Рис. 3 Сравнение диаметра традиционного стента с сэндвич-дизайном с диаметром нового стента PK Parugus.

метра кримпированного на баллон стента по сравнению с классическим сэндвич-дизайном с мембраной из политетрафторэтилена Jostent (рисунок 3).

К настоящему времени известны результаты двух исследований по устранению ПКА с использованием описанного изделия. Первое ретроспективное исследование включает 61 пациента, 22 из которых были имплантированы коронарные стент-графты PK Parugus, и 39 — стенты, покрытые ePTFE (Jostent), со сроком наблюдения 5 лет. Было показано, что среднее время доставки стента составило 8 vs 15 мин ( $p=0,001$ ), частота возникновения как перикардального выпота — 41% vs 72% ( $p=0,028$ ), так и остановки сердца — 5% vs 26% ( $p=0,045$ ) были значительно ниже у пациентов, получавших стент PK Parugus [25]. Результаты второго исследования с участием 80 пациентов, которым был имплантирован стент PK Parugus, показали успешную доставку устройства и герметизацию перфорации — 95,0% и 91,3%, соответственно. Ввиду большого числа факторов, ограничивающих набор данных для описанных экспериментальных работ, судить в полной мере об абсолютной успешности устройства невозможно, однако можно говорить о его преимуществах по сравнению с используемыми в клинической практике стент-графтами на основе ePTFE. В то же время, отсутствие на отечественном рынке устройства-аналога и риск тромбообразования, а также данные о пропотевании мембраны PK Parugus позволяют предполагать перспективность новой разработки.

#### Решения, находящиеся на стадии разработки

При литературном поиске было отмечено несколько разработок, которые потенциально могут быть использованы для решения проблемы ПКА. Так, стенты с мембранами, изготовленными на основе биоразлагаемых материалов, могут стать альтернативой существующим коммерческим устройствам. Например, конструкции, покрытые пленкой фибрина, при имплантации в коронарное

русло свиньи показали отсутствие острых рестенозов, при этом скорость деструкции мембраны составила ~1-3 мес. [26]. Острых тромбозов в исследовании зарегистрировано не было, что позволило ограничить использование антикоагулянтов. Полученные результаты позволяют предполагать перспективность данного подхода при необходимости герметизации нарушенной целостности сосудистой стенки, однако, требуется экспериментальное подтверждение их эффективности в настоящем приложении. Стоит отметить, что низкая механическая прочность фибрина, а также склонность к биодеградации могут стать препятствием при разработке целевого изделия [27], однако существует значительное число методов, позволяющих улучшить физико-механические характеристики искусственной ткани на основе фибрина.

Еще одним перспективным решением могут стать стент-графты на основе биоразлагаемого сополимера лактида и капролактона, разработанные для устранения сосудистых аневризм. Мембрана такого устройства изготовлена методом электроспиннинга и модифицирована гепарином для увеличения тромборезистентности. Оценка эффективности конструкции была проведена на кроличьей модели со сроком имплантации 14 дней. Результаты продемонстрировали отсутствие тромботических осложнений [28]. Предложенное решение может быть использовано для герметизации коронарных перфораций при условии получения соответствующей доказательной экспериментальной базы, в т.ч. установления сроков деградации, определения отсроченных рестенозов и тромбозов, доклинических исследований на крупных лабораторных животных. Преимущества использования биорезорбируемых мембран в составе стент-графтов заключаются в минимизации риска поздних тромботических и инфекционных последствий, а также риска некроза тканей сосудистой стенки, что может быть связано с большой площадью контакта мембраны по сравнению со свободным металлическим каркасом классических стентов.

Еще одним материалом, получившим позитивные результаты при оценке в качестве мембраны расширяемого стента, является поливиниловый спирт (PVA) и его модификации. Так, гепаринизированная композиция PVA-SIS (SIS — порошок, полученный из слизистой оболочки тонкого кишечника свиньи) в *in vitro* тестах, а также *in vivo* при подкожной имплантации крысам, показала позитивные результаты относительно снижения частоты рестенозов [29]. Стент-конструкция с мембраной из криогеля PVA, толщиной ~100 мкм, была получена группой авторов для решения проблемы рестеноза [30]. Свойства покрытия были оценены *in vitro*, при этом отмечены удовлетворительная механическая прочность и эластичность мембраны, отсут-

ствие прорастания полимерного матрикса клетками было также подтверждено *in vitro* [30, 31].

Литературные данные о ранних негативных результатах, связанных с использованием полиэстера (Дакрона) и полидиметилсилоксана при разработке покрытых стентов для КА [7], позволяют исключить данные группы полимеров при выборе новых перспективных направлений для исследований.

## Выбор перспективных полимеров стент-графта

### Основные критерии отбора

На основе анализа имеющейся в литературе информации о существующих и разрабатываемых стент-графтах для устранения проблемы ПКА можно сформулировать основные требования к новым эффективным материалам. Предлагаемые новые полимерные мембраны, прежде всего, должны обладать удовлетворительными физико-механическими характеристиками (высокой эластичностью и минимально необходимой прочностью на разрыв), а также высокой био- и гемосовместимостью. Поскольку доставка стента будет осуществляться транскатетерно, толщина стенки устройства имеет решающее значение с позиции маневрируемости, гибкости, доставки изделия. Способность полимера к биодеструкции также является важным аспектом выбора, поскольку, выполнив свою ключевую функцию, после репарации поврежденного сосудистого фрагмента мембрана перестает быть необходима, и ее отсутствие позволит снизить риск развития отсроченного тромбоза, инфекционных и некротических процессов. В то же время, при выборе подходящего материала для создания покрытия стента стоит исходить из принципа максимального полезного эффекта при минимальном негативном, тогда как стадия биорезорбции полимера в некоторых случаях может провоцировать воспалительную реакцию и разрастание неоинтимы. На основании вышеприведенных заключений для разработки полимерной мембраны стента может быть предложено несколько классов материалов: биостабильный и биорезорбируемый полимер, гидрогель.

### Биостабильный PU

PU, широко известные в качестве материалов медицинского применения, представляют собой гетероцепные полимеры, макромолекулы которых содержат незамещенную и/или замещенную уретановую группу  $-N(R)-C(O)O-$ . Получают PU полимеризацией изоцианата (как правило, диизоцианата) и полиола (простого или сложного полиэфира). Химическая структура PU, образованная “мягкими” (полиол) и “жесткими” участками, определяет разнообразие свойств материалов на их основе, в т.ч. обеспечивает механическую прочность, эла-



стичность, термопластичность, биостабильность, а также высокую гемосовместимость получаемых изделий [32]. Ввиду высокой совместимости при контакте с кровью, PU наиболее часто используются при разработке всех видов биомедицинских устройств для сердечно-сосудистого применения, таких как катетеры, изоляция отведений кардиостимулятора, сосудистые протезы, сердечные клапаны, вспомогательные устройства для сердца и т.д. [33]. Значительное число изделий на основе PU были коммерциализированы и используются во всех видах хирургии, например, искусственный кровеносный сосуд (Corthane™), протез Vascugraft® и изоляция Pellethane™ 2363-80A, покрытый стент РК Parugus. В то же время исследования, направленные на улучшение свойств PU для использования в кардиологии, по-прежнему, представляют интерес ввиду рисков тромбообразования [34].

При разработке эффективного стент-графта для устранения ПКА может быть использован один из коммерчески доступных PU, в частности, одобренных для медицины FDA. Например, Elast-Eon включает мягкие звенья полигексаметиленоксида, полидиметилсилоксана, твердые сегменты PU образованы 4,4'-метиленидифенилдиизоцианатом и 1,4-бутандиолом. Уникальная биостабильность описанного сополимера, подтвержденная экспериментально *in vitro*, по сравнению с другими формами PU обусловлена присутствием в цепи силоксановых фрагментов [35]. Литературные сведения о высокой гемосовместимости в аспекте низкой склонности к адгезии фибриногена указанного сополимера позволяют предполагать его перспективность в целевом применении [36]. Полиуретановая мембрана из Elast-Eon может также стать идеальным носителем лекарственного средства, что подтверждает исследование по инкорпорированию сополимер S-нитрозо-N-ацетилпенициллином с целью повышения тромборезистентности материала [37].

Поскольку PU обладает относительно “жесткой” механической характеристикой, а максимальное удлинение материала мембраны должно обеспечивать деформацию до 250%, ключевым вопросом является технология формирования мембраны. В данном случае оптимальным является метод электроспиннинга за счет возможности формирования замкнутой цилиндрической мембраны на основе непрерывной тонкой извитой нити, что позволяет, во-первых, формировать тонкие покрытия (<100 мкм), а, во-вторых, обеспечивать высокую деформацию за счет извитой волокнистой структуры материала.

#### Гидрогель на основе PVA

Высокие требования к синтетическим материалам, предполагающим длительный контакт с кровью, основаны на минимизации ответной реакции организма. В то же время, учитывая необходимость вос-

произведения в месте имплантации механического поведения нативного органа при физиологических нагрузках, совместимости с доставочными системами малого профиля, биоматериалы кардиоваскулярного применения должны обладать высокой прочностью, эластичностью, податливостью [38]. Гидрогели на основе PVA представляют собой новый вариант материала для покрытия стентов, потенциально способного решить проблему ПКА при эндоваскулярном оперативном вмешательстве, снизить риск тромбоза и рестеноза. Гидрогели PVA имеют уникальные свойства, определяющие их привлекательность для биомедицинского применения. Настоящие материалы демонстрируют хорошую биосовместимость *in vivo*: имплантация полимеров не оказывает негативного воздействия на нормальные клетки организма при попадании в физиологическую среду [29]. Гемосовместимость PVA обусловлена большим количеством гидроксильных групп в структуре и, как следствие, высокой гидрофильностью [39]. Кроме того, указанные гидрогели имеют физические свойства (микроструктура, модуль Юнга и деформационные свойства), сопоставимые с биологическими тканями, что позволяет использовать их в качестве тканеинженерных матриц [40].

Гидрогели на основе PVA могут быть получены различными химическими и физическими методами. Особый интерес с этой позиции представляют криогели — гидрогели, образованные методом последовательных циклов замораживания и оттаивания без участия каких-либо дополнительных сшивающих агентов. Такие полимеры отличаются особой чистотой, высокой прочностью, благодаря упорядоченной структурной упаковке [41]. Спектр применения указанных криогелей включает разработку: полимерного протеза клапана сердца [42], покрытия коронарного стента для решения проблемы рестеноза [40, 43], сосудистых протезов [44] и т.д. Стент-конструкция с мембраной из криогеля PVA, толщиной ~100 мкм, была получена группой авторов для решения проблемы рестеноза [30]. Свойства покрытия были оценены *in vitro*, при этом показана удовлетворительная механическая прочность и эластичность мембраны, отсутствие прорастания полимерного матрикса клетками было также подтверждено *in vitro* [30].

Активно ведутся разработки композитов на основе PVA различного состава, в т.ч. содержащих хитозан [45], целлюлозу [42], желатин [46], наноглеродные частицы [47]. Наполнители вводят в структуру гидрогеля, как правило, с целью увеличить механическую прочность и изменить параметры эластичности. Также было обнаружено, что PVA-желатиновые криогели способны к спонтанной эндотелиализации *in vivo* в условиях сдвигового напряжения [48]. В связи с вышесказанным иссле-

дование указанного композита интересно с точки зрения последующей разработки покрытия стента для устранения ПКА и рестенозов. Увеличить клиническую эффективность стента возможно благодаря введению в состав мембраны на основе криогеля PVA лекарственных препаратов.

#### **Биорезорбируемые полимеры**

Как было отмечено выше, способность полимерной мембраны к биорезорбции является желательным параметром разрабатываемого материала. Наиболее часто используемыми при изготовлении изделий медицинского назначения, хорошо исследованными, безопасными и одобренными FDA являются следующие биodeградируемые полимеры: поли-L-молочная кислота, полигликолевая кислота, поли (D, L-лактид/гликолид сополимер, поликапролактон (PCL). На их основе изготавливаются биорезорбируемые сосудистые стенты, тканеинженерные сосудистые заменители и клапаны сердца [49]. Указанные полимеры разлагаются путем простого гидролитического расщепления сложноэфирных связей до нетоксичных продуктов, которые естественным образом выводятся из организма благодаря нормальной метаболической активности. Благодаря структурным особенностям и растворимости в органических растворителях, сложные полиэфиры могут быть легко переработаны в двух- и трехмерные устройства желаемой формы, размера и микроструктуры с помощью различных технологий, например, электроспиннинга или литьевого формования [50].

Несмотря на значительные успехи синтетических биоразлагаемых сложных полиэфиров в регенеративной медицине и тканевой инженерии, разработка новых резорбируемых полимерных композиций, которые обладали бы необходимыми характеристиками для конкретного применения, все еще остается сложной задачей. Смешивание — это простой и экономически выгодный метод, позволяющий варьировать физико-химические свойства полимеров [51]. Конечные свойства полимерных смесей зависят от (а) физико-химических свойств отдельных компонентов смеси, (б) состава смеси, (в) совместимости между компонентами смеси и (г) метода смешивания [51]. Например, авторы [52] адаптировали физические свойства, скорость разложения и характеристики доставки лекарств для тонких пленок PCL медицинского применения, смешивая этот полимер с поли (DL-молочной кислотой) (PDLLA). Термический анализ смесей показал, что присутствие PDLLA или сопо-

лимера молочной и гликолевой кислот (PLGA) увеличивало скорость деградации аморфных областей PCL. Испытания на разложение в условиях *in vitro* показали, что смеси PCL/PDLLA имели более высокую потерю веса по сравнению со смесями PCL/PLGA как функция времени при инкубации в фосфатно-солевом буфере [53].

Сополимер поли (DL-лактид-со-ε-капролактон) (PLCL) представляет собой привлекательный аморфный биоматериал, который сочетает высокую скорость разложения полимолочной кислоты и механическую прочность PCL. Один из возможных подходов к улучшению механических свойств PLCL состоит в том, чтобы смешать его с сополимером PLGA для улучшения модуля Юнга и прочности при растяжении [54]. Поскольку разрабатываемый полимерный стент-графт должен обладать высокой скоростью биodeградации и при этом не вызывать воспалительной реакции, использование вышеописанных сополимеров и композитов при ее создании является актуальным направлением исследований.

#### **Заключение**

Проведенный анализ литературы демонстрирует, что основным материалом мембраны стент-графтов в настоящее время является ePTFE. В то же время, несмотря на все преимущества этого полимера, недостатки его использования связаны с большим профилем доставочных систем, несовершенной био- гемосовместимостью, что, в конечном итоге, отражается на клинической эффективности соответствующих медицинских изделий. Новое поколение коронарных стент-графтов, отличающихся, главным образом, материалами мембран (полиуретан, лиофилизированный ксеноперикард), призвано снизить число рестенозов и улучшить “доставляемость” устройства, что подтверждается клиническими данными, однако и они не лишены недостатков. В связи с этим, по мнению авторов настоящей статьи, существует, как минимум, три класса перспективных материалов, способных улучшить эффективность медицинских устройств: биостабильные PU, криогели на основе PVA, биорезорбируемые композиции на основе сополимеров PLCL и PLGA, однако вопрос возможности их применения требует проведения экспериментальных работ.

**Отношения и деятельность:** авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

1. Iqbal J, Gunn J, Serruys PW. Coronary stents: historical development, current status and future directions. *Br Med Bull*. 2013;106(1):193-211. doi:10.1093/bmb/ldt009.
2. Alekyan BG, Grigoryan AM, Staferov AV, et al. X-ray endovascular diagnosis and treatment of heart and vascular diseases in the Russian Federation — 2017. *Endovascular surgery*. 2018;2(5):93-240. (In Russ.) Алекян Б.Г., Григорьян А.М., Стаферов А.В. и др. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации — 2017 год. *Эндоваскулярная хирургия*. 2018;2(5):93-240. doi:10.24183/2409-4080-2018-5-2-93-240.
3. Rao G, Sheth S, Grines C. Percutaneous coronary intervention: 2017 in review. *J Intervent Cardiol*. 2018;31(2):117-28. doi:10.1111/joic.12508.
4. Lemmert ME, van Bommel RJ, Diletti R, et al. Clinical Characteristics and Management of Coronary Artery Perforations: A Single-Center 11-Year Experience and Practical Overview. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(9):e007049. doi:10.1161/JAHA.117.007049.
5. Ellis SG, Ajluni S, Arnold AZ, et al. Increased coronary perforation in the new device era. Incidence, classification, management, and outcome. *Circulation*. 1994;90(6):2725-30. doi:10.1161/01.cir.90.6.2725.
6. Aykan A, Guler A, Gul I, et al. Management and outcomes of coronary artery perforations during percutaneous treatment of acute coronary syndromes. *Perfusion*. 2014;30(1):71-6. doi:10.1177/0267659114530456.
7. Panduranga P, Riyami A, Riyami M, et al. Coronary perforation and covered stents: An update and review. *Heart Views*. 2011;12(2):63. doi:10.4103/1995-705x.86017.
8. Jamshidi P, Mahmoody K, Erne P. Covered stents: A review. *Int J Cardiol*. 2008;130(3):310-18. doi:10.1016/j.ijcard.2008.04.083.
9. Takano M, Yamamoto M, Inami S, et al. Delayed endothelialization after polytetrafluoroethylene-covered stent implantation for coronary aneurysm. *Circ J*. 2009;73(1):190-3. doi:10.1253/circj.cj-07-0924.
10. Briguori C, Nishida T, Anzuini A, et al. Emergency Polytetrafluoroethylene-Covered Stent Implantation to Treat Coronary Ruptures. *Circulation*. 2000;102(25):3028-31. doi:10.1161/01.cir.102.25.3028.
11. Ly H, Awaida JP, Lesperance J, et al. Angiographic and clinical outcomes of polytetrafluoroethylene-covered stent use in significant coronary perforations. *Am J Cardiol*. 2005;95:244-6. doi:10.1016/j.amjcard.2004.09.010.
12. Chen S, Lotan C, Jaffe R, et al. Pericardial covered stent for coronary perforations. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;86:400-4. doi:10.1002/ccd.26011.
13. Agathos EA, Tomos PI, Kostomitsopoulos N, et al. Calcitonin as an anticalcification treatment for implantable biological tissues. *J Cardiol*. 2019;73(2):179-82. doi:10.1016/j.jjcc.2018.07.010.
14. Murarka S, Hatler C, Heuser RR, et al. Polytetrafluoroethylene-covered stents: 15 years of hope, success and failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010;8(5):645-50. doi:10.1586/erc.10.37.
15. Bennett J, Dens J, Stammen F, et al. Long-term follow-up after percutaneous coronary intervention with polytetrafluoroethylene-covered Symbiot stents compared to bare metal stents, with and without FilterWire embolic protection, in diseased saphenous vein grafts. *Acta Cardiol*. 2013;68(1):1-9. doi:10.2143/AC.68.1.2959625.
16. Lee WC, Hsueh SK, Fang CY, et al. Clinical Outcomes Following Covered Stent for the Treatment of Coronary Artery Perforation. *J Interv Cardiol*. 2016;29(6):569-75. doi:10.1111/joic.12347.
17. Gercken U, Lansky AJ, Buellesfeld L, et al. Results of the Jostent coronary stent graft implantation in various clinical settings: Procedural and follow-up results. *Catheter. Cardiovasc Interv*. 2002;56:353-60. doi:10.1002/ccd.10223.
18. Kufner S, Schafer N, Ferenc M, et al. Outcome after new generation single-layer polytetrafluoroethylene-covered stent implantation for the treatment of coronary artery perforation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019;93(5):912-20. doi:10.1002/ccd.27979.
19. Gruberg L, Pinnow E, Flood R, et al. Incidence, management, and outcome of coronary artery perforation during percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2000;86:680-2. doi:10.1016/S0002-9149(00)01053-5.
20. Wang HJ, Lin JJ, Lo WY, et al. Clinical Outcomes of Polytetrafluoroethylene-Covered Stents for Coronary Artery Perforation in Elderly Patients Undergoing Percutaneous Coronary Interventions. *Acta Cardiol Sin*. 2017;33(6):605-13. doi:10.6515/ACS20170625A.
21. Kwok OH, Ng W, Chow WH. Late stent thrombosis after successful rescue of a major coronary artery rupture with a polytetrafluoroethylene-covered stent. *J Invasive Cardiol*. 2001;13(5):391-4.
22. Jokhi PP, McKenzie DB, O'Kane P. Use of a novel pericardial covered stent to seal an iatrogenic coronary perforation. *J Invasive Cardiol*. 2009;21:187-90.
23. Secco GG, Serdoz R, Kilic ID, et al. Indications and immediate and long-term results of a novel pericardium covered stent graft: Consecutive 5 year single center experience. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;87(4):712-9. doi:10.1002/ccd.26131.
24. Kandzari DE, Birkemeyer R. PK Papyrus covered stent: Device description and early experience for the treatment of coronary artery perforations. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019;Early View:1-5. doi:10.1002/ccd.28306.
25. Hernandez-Enriquez M, Lairez O, Campelo-Parada F, et al. Outcomes after use of covered stents to treat coronary artery perforations. Comparison of old and new-generation covered stents. *J Interv Cardiol*. 2018;5:617-23. doi:10.1111/joic.12525.
26. Templin C, Meyer M, Müller MF, et al. Coronary optical frequency domain imaging (OFDI) for *in vivo* evaluation of stent healing: comparison with light and electron microscopy. *Eur Heart J*. 2010;31(14):1792-801. doi:10.1093/eurheartj/ehq168.
27. Barsotti MC, Felice F, Balbarini A, et al. Fibrin as a scaffold for cardiac tissue engineering. *Biotechnol Appl Bioc*. 2011;58(5):301-10. doi:10.1002/bab.49.
28. Wu C, An Q, Li D, et al. A novel heparin loaded poly(l-lactide-co-caprolactone) covered stent for aneurysm therapy. *Materials Letters*. 2014;116:39-42. doi:10.1016/j.matlet.2013.10.018.
29. Jiang T, Wang G, Qiu J, et al. Heparinized poly(vinyl alcohol)-small intestinal submucosa composite membrane for coronary covered stents. *Biomed Mater*. 2009;4(2):025012. doi:10.1088/1748-6041/4/2/025012.
30. Weaver JD, Ku DN. Mechanical Evaluation of Polyvinyl Alcohol Cryogels for Covered Stents. *J Med Dev*. 2010;4(3):031002. doi:10.1115/1.4001863.
31. Chen T, Lancaster M, Lin DS, et al. Measurement of Frictional Properties of Aortic Stent Grafts and Their Delivery Systems. *J Med Dev*. 2019;13(2):021008(9 pages). doi:10.1115/1.4043292.
32. Joseph J, Patel RM, Wenham A, et al. Biomedical applications of polyurethane materials and coatings. *Transactions of the IMF*. 2019;96(3):121-9. doi:10.1080/00202967.2018.1450209.
33. Wang W, Wang C. Polyurethane for biomedical applications: A review of recent developments. *The Design and Manufacture of Medical Devices*. 2012;115-51. doi:10.1533/9781908818188.115.



34. Jaffer IH, Fredenburgh JC, Hirsh J, et al. Medical device-induced thrombosis: what causes it and how can we prevent it? *J Thromb Haemost.* 2015;13:72-81. doi:10.1111/jth.12961.
35. Mahomed A, Hukins DWL, Kukureka SN, et al. Effect of accelerated aging on the viscoelastic properties of Elast-Eon™: A polyurethane with soft poly(dimethylsiloxane) and poly(hexamethylene oxide) segments. *Materials Science and Engineering: C.* 2010;30(8):1298-303. doi:10.1016/j.msec.2010.07.014.
36. Cozzens D, Luk A, Ojha U, et al. Surface Characterization and Protein Interactions of Segmented Polyisobutylene-Based Thermoplastic Polyurethanes. *Langmuir.* 2011;27(23):14160-8. doi:10.1021/la202586j.
37. Brisbois EJ, Davis RP, Jones AM, et al. Reduction in Thrombosis and Bacterial Adhesion with 7 Day Implantation of S-Nitroso-N-acetylpenicillamine (SNAP)-Doped Elast-eon E2As Catheters in Sheep. *J Mater Chem B.* 2015;3(8):1639-45. doi:10.1039/C4TB02036G.
38. Dang TT, Nikkiah M, Memic A, et al. Polymeric Biomaterials for Implantable Prostheses. *Natural and Synthetic Biomedical Polymers.* 2014;309-31. doi:10.1016/b978-0-12-396983-5.00020-x.
39. Muppalaneni S. Polyvinyl Alcohol in Medicine and Pharmacy: A Perspective. *J Dev Drugs.* 2013;02(03):112. doi:10.4172/2329-6631.1000112.
40. Jiang S, Liu S, Feng W. PVA hydrogel properties for biomedical application. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2011;4(7):1228-33. doi:10.1016/j.jmbbm.2011.04.005.
41. Tsvetkova EA, Ukhartseva IYu. Polyvinyl alcohol cryogels as the matrix for biomaterials. *Plasticheskie Massy.* 2015;11-12:53-6. doi:10.1177/0307174X1604301009.
42. Mohammadi H, Boughner D, Millon LE, et al. Design and simulation of a poly(vinyl alcohol)-bacterial cellulose nanocomposite mechanical aortic heart valve prosthesis. *Proc Inst Mech Eng H.* 2009;223:697-711. doi:10.1243/09544119JHEIM493.
43. Lin MC, Lou CW, Lin JY, et al. Fabrication of a Biodegradable Multi-layered Polyvinyl Alcohol Stent. *Fibers and Polymers.* 2018;19(8):1596-604. doi:10.1007/s12221-018-8141-z.
44. Conconi MT, Borgio L, Di Liddo R, et al. Evaluation of vascular grafts based on polyvinyl alcohol cryogels. *Mol Med Rep.* 2014;10(3):1329-34. doi:10.3892/mmr.2014.2348.
45. Abraham A, Solomon PA, Rejini VO. Preparation of Chitosan-Polyvinyl Alcohol Blends and Studies on Thermal and Mechanical Properties. *Procedia Technology.* 2016;24:741-8. doi:10.1016/j.protcy.2016.05.206.
46. Merkle VM, Zeng L, Slepian MJ, et al. Core-shell nanofibers: Integrating the bioactivity of gelatin and the mechanical property of polyvinyl alcohol. *Biopolymers.* 2014;101(4):336-46. doi:10.1002/bip.22367.
47. Gahlot S, Kulshrestha V, Agarwal G, et al. Synthesis and Characterization of PVA/GO Nanocomposite Films. *Macromolecular Symposia.* 2015;357(1):173-7. doi:10.1002/masy.201400220.
48. Vrana NE, Cahill PA, McGuinness GB. Endothelialization of PVA/gelatin cryogels for vascular tissue engineering: Effect of disturbed shear stress conditions. *J Biomed Mater Res Part A.* 2010;94:1080-90. doi:10.1002/jbm.a.32790.
49. Ulery BD, Nair LS, Laurencin CT. Biomedical applications of biodegradable polymers. *J Polym Sci Part B: Polymer Physics.* 2011;49(12):832-64. doi:10.1002/polb.22259.
50. Ngadiman NHA, Noordin MY, Idris A, et al. A review of evolution of electrospun tissue engineering scaffold: From two dimensions to three dimensions. *Proc Inst Mech Eng H.* 2017;231(7):597-616. doi:10.1177/0954411917699021.
51. Niu L, Feng C, Shen C, et al. PLGA/PLCA casting and PLGA/PDPA electrospinning bilayer film for prevention of postoperative adhesion. *J Biomed Mater Res B Part B.* 2018;107(6):2030-9. doi:10.1002/jbm.b.34294.
52. McDonald PF, Lyons JG, Geever LM, et al. *In vitro* degradation and drug release from polymer blends based on poly (dl-lactide), poly (l-lactide-glycolide) and poly (ε-caprolactone). *J Mater Sci.* 2009;45(5):1284-92. doi:10.1007/s10853-009-4080-9.
53. Zhu X, Zhong T, Huang R, et al. Preparation of hydrophilic poly(lactic acid) tissue engineering scaffold via (PLA)-(PLA-b-PEG)-(PEG) solution casting and thermal-induced surface structural transformation. *J Biomater Sci Polym Ed.* 2015;26(17):1286-96. doi:10.1080/09205063.2015.1088125.
54. Nardo T, Chiono V, Gentile P, et al. Poly(DL-lactide-co-ε-caprolactone) and poly(DL-lactide-co-glycolide) blends for biomedical application: Physical properties, cell compatibility, and in vitro degradation behavior. *Int J Polym Mater.* 2016;65(14):741-50. doi:10.1080/00914037.2016.1163566.