

*Б. Є. Патон<sup>1</sup>, Д. М. Калеко<sup>1</sup>, К. В. Ляпіна<sup>1</sup>, Т. В. Мельниченко<sup>1</sup>,  
Б. О. Мовчан<sup>1</sup>, О. О. Мойбенко<sup>2</sup>, Ю. В. Панічкін<sup>3</sup>, А. Г. Портниченко<sup>2</sup>,  
С. В. Сало<sup>3</sup>, Л. В. Тумановська<sup>2</sup>, А. І. Устінов<sup>1</sup>, М. Я. Юзьків<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Інститут електрозварювання ім. Є. О. Патона НАН України, Київ

<sup>2</sup>Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, Київ

<sup>3</sup>Інститут серцево-судинної хірургії ім. М. М. Амосова, Київ

## РОЗРОБКА ТА БІОЛОГІЧНЕ ТЕСТУВАННЯ ВІТЧИЗНЯНИХ ПРОТЕЗІВ-СТЕНТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СУДИН СЕРЦЯ ТА ІНШИХ ОРГАНІВ

**Анотація:** Створені нові стенти з пористою поверхнею, придатні для наповнення фармакологічним препаратом. Стенти мають конструкцію, що забезпечує підвищену жорсткість в радіальному та достатню гнучкість у подовжньому напрямках. Як наповнювач використовувався корвітин, розроблений в Інституті фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України.

**Ключові слова:** стенти, коронарні судини, ішемічна хвороба серця, електронно-променева технологія, пориста поверхня, корвітин.

### 1. ВСТУП

Хвороби серця та судин займають перше місце (60 %) в структурі інвалідності та смертності населення України. Особливо небезпечними є атеросклеротичні ураження коронарних судин та пов'язане з цим порушення коронарного кровообігу, котре приводить до ішемічної хвороби серця та гострого інфаркту міокарду.

Останнім часом у кардіології для лікування ішемічної хвороби серця та інших хвороб

усе ширше застосовують метод стентування, суть якого зводиться до розміщення в зоні, що потребує лікування, опори (стента), яка підтримує просвіт судини після оперативного розширення останнього (васкулярної дилатації). Це приводить до значного збільшення коронарного кровообігу, що покращує роботу серця, а отже і життя хворої людини. Огляд кардіохірургічних аспектів застосування стентів наведено у роботі [1].

У розвинених країнах такі оперативні втручання з установкою стентів досить поши-

рені. Наприклад, у Сполучених Штатах Америки за рік проводиться більше півмільйона коронарних ангіопластичних втручань. Тим часом в Україні число подібних операцій ледь досягає 1 000. Причини такого відставання полягають у відсутності вітчизняних коронарних протезів (стентів) та досить високій ціні на імпортовані стенти, що гальмує їх широке застосування.

Вирішенню цієї проблеми присвячена дана робота.

При розробці нової конструкції стента необхідно було задовольнити ряд вимог: стент повинен бути одночасно гнучким, для того щоб долати кривизну судин при черезшкірному ендovasкулярному введенні, та пружним, щоб утримувати стінки судини після дилатації. Крім того, до технічних додаються вимоги збереження бічних гілок артерій, а також мала вартість. Звичайно, стент повинен бути атравматичним та достатньо рентгенопрозорим.

Одним з факторів, що значно знижують ефективність стентування, є високий ризик формування рестенозу в стенті у віддаленому періоді. Згідно з даними багатьох авторів він складає від 10 до 30 %. Для запобігання цьому негативному явищу були створені стенти з покриттям, яке вміщує фармакологічні засоби інгібіції проростання пошкодженої тканини судини через отвори стента. Дослідження результатів масового застосування стентів з такими покриттями продемонструвало різке зменшення випадків рестенозу. Але водночас з'явилося повідомлення [15] про алергічний вплив полімерного покриття.

Тому вимоги щодо доставки ліків до місця установки стента були вирішені через створення на поверхні нержавіючої сталі пористої структури з наступним насиченням цієї поверхні вітчизняним препаратом – корвітином, що виготовляється на Борщівському хімфармзаводі за розробкою Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАНУ [14].

## 2. ЕЛЕКТРОННО-ПРОМЕНЕВА ТЕХНОЛОГІЯ СТВОРЕННЯ ПОКРИТТІВ З ПОРИСТОЮ СТРУКТУРОЮ

Дослідження, проведені в Інституті електродварювання (ІЕЗ) ім. Є. О. Патона НАНУ, показали, що при одночасному випаровуванні та сумісній конденсації парів металу і хлористого натрію при певних умовах можна отримати конденсат з високою щільністю макропор. Практичне використання такого підходу до формування пористої структури покриття передбачає встановлення кореляції між характеристиками пористості (об'ємна частка пор, співвідношення між відкритою і закритою пористістю та характерним розміром пор) і умовами формування конденсатів (температура підкладки, швидкість осадження, співвідношення парових потоків металу і солі).

Дослідження впливу параметрів процесу випаровування та осадження пари на характеристики пористої структури металевих конденсатів проводили на зразках, які отримували при електронно-променевому випаровуванні у вакуумній камері злитків діаметром 68 мм з металу і хлористого натрію, в умовах, що забезпечували перемішування їх парових потоків та сумісне осадження на підкладку у відповідності до схеми процесу, наведеної на рис. 1. Випаровування проводили з двох водоохолоджуваних тиглів двома електронно-променевими гарматами. Підкладку, яку підігрівали до заданої температури додатковою електронно-променевою гарматою з розфокусованим електронним променем, кріпили до тримача, розташованого вздовж лінії, яка проходить через вісі тиглів. Для контролю температурного режиму нанесення покриття до підкладки в центральній її частині закріплювали термопару.

Враховуючи те, що інтенсивність потоку пари залежить від кута між нормаллю до поверхні розплавленого металу та напрямком потоку, при даному розташуванні підкладки

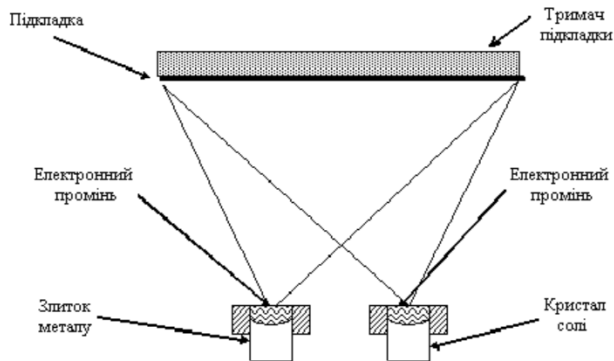


Рис. 1. Схема розташування підкладки при сумісному електронно-променевому осаджуванні з двох джерел

відносно тиглів співвідношення парових потоків солі та металу буде змінюватися вздовж підкладки – найбільша величина співвідношення *сіль/метал* буде в тій частині підкладки, яка розташована над тиглем для випаровування солі, а найменша – над тиглем для випаровування металу. Це дає можливість за однакових умов (температура підкладки, тиск в вакуумній камері та швидкість осадження конденсату) за один технологічний цикл отримати конденсати, що формувалися при різних співвідношеннях парових потоків солі та металу.

Така методика давала можливість отримувати зразки як при різних температурах підкладки, так і при різному співвідношенні парових потоків *сіль/метал*. Шляхом співставлення характеристик пористих конденсатів і умов їхнього формування було встановлено кореляцію між цими параметрами.

Для забезпечення відділення конденсату від підкладки остання заздалегідь була запошнена шаром  $\text{CaF}_2$  товщиною 10–15 мкм.

Мікроструктурні дослідження рельєфу поверхні та поперечних перерізів конденсатів виконували за допомогою скануючого мікроскопа "CamScan 4". Кількісні характеристики пористості оцінювали шляхом комп'ютерної оброб-

ки зображень за допомогою стандартних програмних засобів. Загальну пористість і співвідношення між відкритою та загальною пористістю визначали за допомогою ртутної порометрії.

По вищеописаній методиці були осаджені конденсати, що утворюються при випаровуванні злитків нержавіючої сталі (марки 1Х18Н10Т) та хлористого натрію при температурах підкладки 600, 700, 750, 800 та 900 °С і швидкості осаджування 8 мкм/хв. Було встановлено, що характеристики пористої структури конденсатів суттєво залежать як від температури підкладки, так і від співвідношення парових потоків *сіль/метал*.

На рис. 2 наведена залежність загальної пористості конденсатів та відкритої пористості від температури підкладки. Видно, що з ростом температури підкладки загальна і відкрита пористість збільшуються і досягають своїх максимальних значень (загальна пористість – 35 %, в тому числі відкрита пористість – 27 %) при температурах підкладки 800–825 °С. Подальше підвищення температури підкладки приводить до зменшення за-

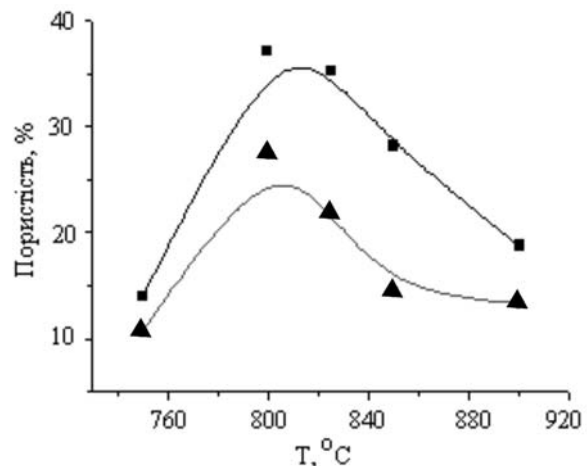
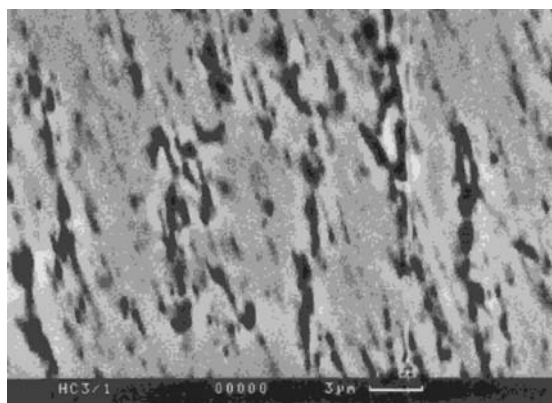


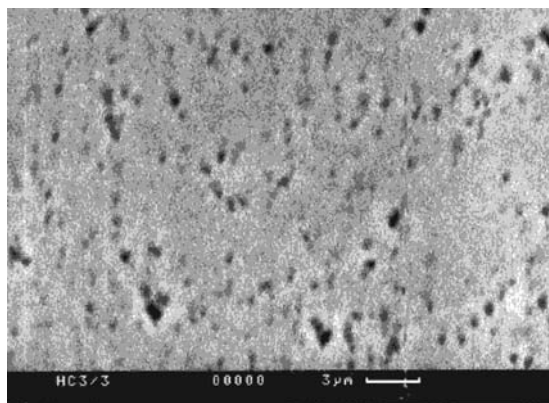
Рис. 2. Залежність пористості конденсатів від температури підкладки при сумісному осаджуванні парових потоків металу (нержавіючої сталі) та солі

гальної пористості. При цьому доля відкритої пористості зменшується більш різко. Проведений в роботі [17] аналіз результатів показав, що наявність екстремуму в залежності пористості від температури підкладки корелює з температурою плавлення солі і зміною характеру її взаємодії з металом.

На об'ємну долю відкритої пористості суттєво впливає також і співвідношення парових потоків *сіть/метал*. При зменшенні цього співвідношення відбувається і якісна зміна морфологічних особливостей пористої структури. Для ілюстрації цієї зміни на рис. 3 наведе-



а



б

Рис. 3. Мікроструктура пористих конденсатів нержавіючої сталі, осаджених при температурі підкладки 800 °С при співвідношенні парових потоків *сіть/метал* 0,32 (а) та 0,2 (б)

дено типові мікроструктури поперечних перерізів конденсатів, отриманих при сумісному осаджуванні пари в інтервалі температури підкладки 800 °С при різному співвідношенні парових потоків *сіть/метал*. Видно, що зі зменшенням співвідношення характеристики пор якісно змінюються: спостерігається перехід від видовженої форми пор до більш округлої.

Подібна залежність форми пор спостерігається і при підвищенні температури підкладки (див. рис. 4). Перехід до округлої форми пор в цьому випадку може бути пов'язаний як зі зменшенням співвідношення парових потоків *сіть/метал*, так і з підвищенням дифузійної рухливості атомів металу в конденсаті, що сприяє зменшенню питомої поверхні пор, тобто переходу до більш округлої їх форми [17].

З наведених результатів випливає, що при температурах підкладки 800–850 °С і відповідному співвідношенні парових потоків *сіть/метал* (не меншому 0,3) формуються конденсати з максимальною пористістю відкритого типу (рис. 5), а фактор форми (видовжен-

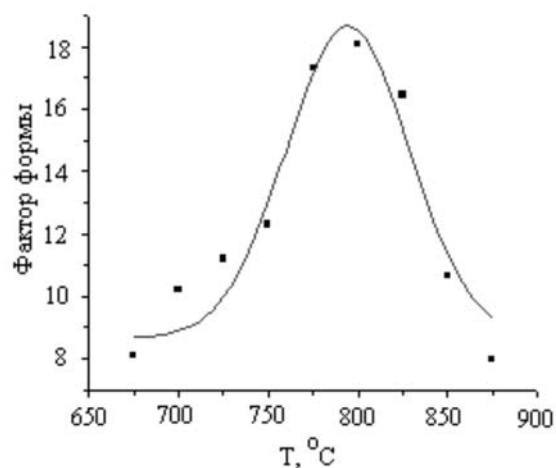


Рис. 4. Залежність фактора форми пор від температури підкладки при сумісному осаджуванні пари металу (нержавіюча сталь) та солі (хлористий натрій)

ня пор) досягає максимального значення. Таким чином, змінюючи умови осаджування конденсатів, можна змінювати в широких межах об'ємну долю відкритої пористості та форму пор.

Були також проведені дослідження формування конденсатів при сумісному осаджуванні інших біоінертних металів та солей, зокрема титану. На рис. 6 наведено типові мікроструктури пористих конденсатів на основі титану, осаджених при близькому співвідношенні парових потоків *сіль/метал* на підкладки, що перебували під різними температурами.

Аналіз мікроструктури показав, що умови осаджування істотно впливають не тільки на величини загальної і відкритої пористості, але і на характерні розміри пор. Можна априорі допустити, що більш висока відкрита пористість робить матеріал придатнішим для застосування у медичних виробках з фармакологічними наповнювачами. Зразки конденсату нержавіючої сталі НС-3 з середнім розміром пор  $\varnothing 10\text{--}20\ \mu\text{м}$  були використані при виготовленні стентів для випробувань *in vivo*.

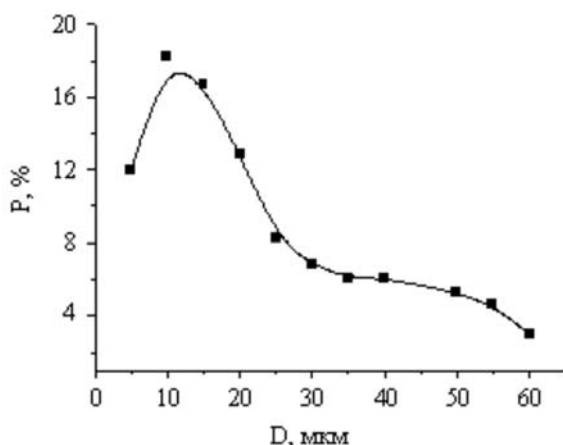
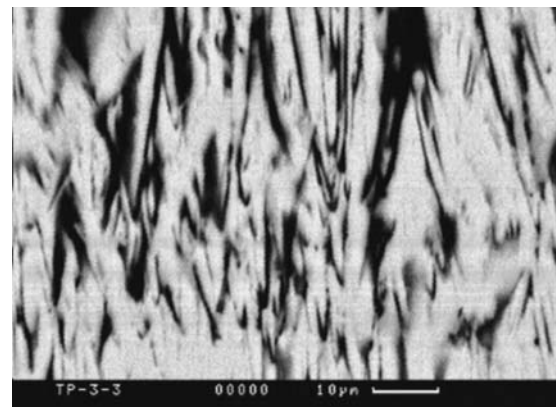


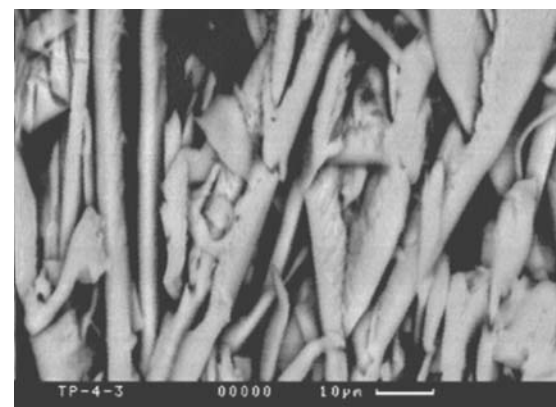
Рис. 5. Розподіл пор за розмірами у випадку конденсату, осадженого при температурі підкладки  $T = 800\ \text{°C}$

### 3. ДОСЛІДЖЕННЯ МІСЦЕВИХ СПОЛУЧНОТКАНИННИХ РЕАКЦІЙ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ІМПЛАНТАЦІЇ СТЕНТІВ У ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН

Дослідження місцевих ефектів при хронічній імплантації проводили на кролях – класичних об'єктах для експериментальної імплантації стентів [2]. Згідно з вимогами ISO 10993-6: 1994(E) матеріали стентів вводили у підшкірні кишені, сформовані тупим способом, дослідні і контрольні зразки з різних боків хребта однієї й тієї ж тварини. Дослідні зразки наси-



а



б

Рис. 6. Мікроструктура поперечних перерізів конденсатів титану, осаджених при температурах  $800\ \text{°C}$  (а) та  $900\ \text{°C}$  (б)

чували розчином корвітину, контрольні – фізіологічним розчином. Дослідження проводили також при введенні стентів через сонну артерію у стегнову артерію у тварин (безпородні собаки) та через стегнову артерію в черевну аорту у кролів. В післяопераційному періоді тварини отримували стандартну антибактеріальну та знеболювальну терапію і догляд. Періодично тварин піддавали зовнішньому дослідженню (огляд, обережна пальпація) і відбирали у них проби крові для клінічного дослідження.

Через 4 та 8 тижнів після імплантації проводили видалення імплантованих стентів, макроскопічну оцінку місцевих реакцій на імплантацію, визначення розмірів проліферативно змінених ділянок тканини, гістологічне дослідження.

Для гістологічного дослідження використовували зразки сполучної тканини, яку обробляли загальноприйнятими методами для виявлення ознак проліферації – колагенових волокон і фібробластів. Препарати вивчали при оптичній мікроскопії, клітини підраховували в 5 полях зору при  $\times 40$ .

При клінічному спостереженні в післяопераційний період у тварин не виявлено ознак септичних реакцій або значної інтоксикації. Показники кількості лейкоцитів периферичної крові зростали незначно відповідно до обсягу операційного втручання ( $6,5-9,1 \cdot 10^9/\text{л}$ ) і нормалізувалися на 3-ю добу після операції. Це може свідчити, що імплантовані матеріали стентів не викликали хронічної загальної реакції систем негайного захисту, а зміни показників у гострому періоді були пов'язані з оперативним втручанням.

У ранньому післяопераційному періоді у тварин спостерігали набряк в зоні підшкірної імплантації, який був дещо меншим у зоні введення стентів з корвітином. У підгострому періоді набряк поступово зменшувався, однак залишалися невеликі інфільтрати, які методом пальпації визначалися протягом 2–4

тижнів. У зоні введення дослідних зразків інфільтрати були меншими в 1,5–2 рази.

Через 4 тижні після введення стентів у ділянці видалення хутра (операційне поле) спостерігали рівномірний незначний ріст пушкових волосків (довжиною 2–3 мм). Безпосередньо над зонами імплантації ріст волосків мав інший характер: у вигляді приблизно правильних прямокутників спостерігався ріст усіх елементів хутра (остьові волоски понад 1 см). Після зістригання волосків з цих зон проведено вимірювання розмірів зон посиленого їх росту: над місцем імплантації стентів без корвітину –  $(28 \pm 2) \times (15 \pm 3)$  мм, з корвітином –  $(15 \pm 5) \times (10 \pm 1)$  мм. Площа зон проліферації волосяного покриву була вірогідно більшою над контрольними, ніж над дослідними ділянками (відповідно  $470 \pm 90 \text{ мм}^2$  і  $175 \pm 75 \text{ мм}^2$ ,  $p < 0,05$ ) (рис. 7). Над зонами імплантації стентів шкіра була потовщеною (більшою мірою над контрольними ділянками), товщина складала  $2,2 \pm 0,1$  мм, що

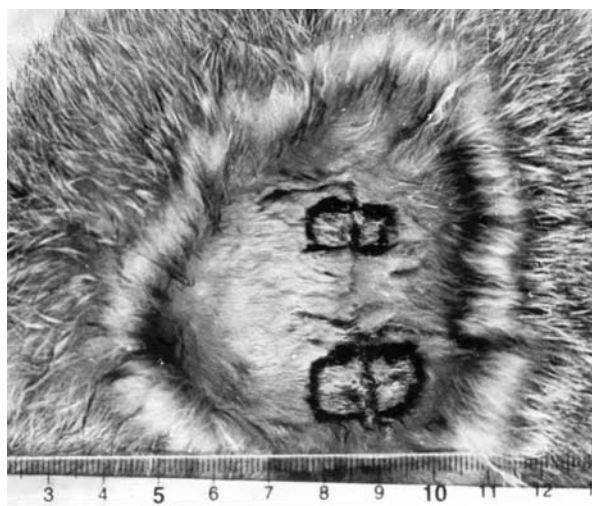


Рис. 7. Зони проліферативного росту елементів хутра кроля над місцем імплантації дослідних (верхній прямокутник) і контрольних (нижній прямокутник) стентів, на тлі незначного росту елементів хутра на операційному полі. Фотографія шкірного шматка, видаленого зі спини через 4 тижні після імплантації після зістригання хутра в зонах росту

вірогідно переважало товщину над дослідними ділянками –  $1,6 \pm 0,1$  мм ( $p < 0,01$ ).

Після розкриття місця оперативного втручання визначено, що імпантовані матеріали стентів знаходяться у тонких плівкових фасціях, більш тонких та прозорих навколо імпантатів з корвітином.

Через 8 тижнів спостерігали суцільний ріст усіх елементів хутра на операційних ділянках, який майже досягав нормального стану, над зонами імпантації якість хутра була практично нормальною, межа цих зон чітко не визначалася. Методом пальпації ознак оперативного втручання або інфільтратів у місцях імпантації не визначалося.

Потовщення шкіри над зонами імпантації зберігалось відповідно до такого через 4 тижні і становило  $2,3 \pm 0,2$  мм над контрольними ділянками і  $1,8 \pm 0,2$  мм – над дослідними.

Імпантовані контрольні стенти знаходилися у щільній сполучно-тканинній капсулі, що свідчило про значну активність проліферативних процесів навколо імпантату. Дослідні зразки були оточені фасціями, щільність яких дещо збільшилася порівняно з такими через 4 тижні після імпантації, але утворення капсули не спостерігалось.

Таким чином, посилений ріст шкіри, її елементів (хутра) і підшкірної сполучної тканини навколо імпантату свідчить про значну

активізацію неспецифічних проліферативних процесів тканинного росту в місці введення стентів, що вказує на можливість розвитку рестенозу при стентуванні судин. Однак застосування корвітину вірогідно антипроліферативно впливає на всі досліджувані тканини, знижуючи, таким чином, можливий ризик розвитку рестенозу при стентуванні. Проліферативний ріст при застосуванні корвітину для досліджуваних типів сполучної тканини зменшувався у 1,4–1,6 разів.

Для гістологічних досліджень були використані препарати фасцій, які безпосередньо оточували вилучені імпантати. При дослідженні було виявлено прогресивне збільшення кількості колагенових сполучнотканинних волокон та фіброblastів у препаратах, кількість яких була на 60–65 % вищою у контрольних зразках, ніж у дослідних ( $p < 0,05$ ) (рис. 8). Через 8 тижнів після імпантації кількість фіброblastів прогресивно зростала у контрольних групах тварин, тоді як при застосуванні корвітину зростання було обмеженим, і не відбувалося вирівнювання показників між групами у віддалений термін після введення стента. Оскільки фіброblastи є секреторними клітинами, які утворюють волокна сполучної тканини, секретуючи проколаген, глікозаміноглікани та проеластин, можна говорити про місцевий проліферативний вплив імпантатів та безпосередній антипроліферативний ефект корвітину на клітинні елементи сполучної тканини і подальший ріст тканини.

Одержані результати свідчать про наявність місцевого розвитку запального процесу і проліферації після імпантації матеріалів стентів, які зменшувалися при застосуванні корвітину як фармакологічного наповнювача. Інтенсивність антипроліферативного ефекту була подібною до такої визнаного фармакологічного наповнювача для стентів такролімуса [2].

Корвітин є водорозчинною формою біофлавоноїду кверцетину (3,3',4',5,7-пентагі-

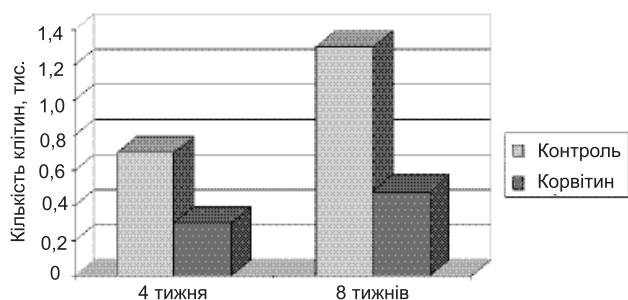


Рис. 8. Кількість фіброblastів в препаратах сполучної тканини, яка оточувала імпантат, у різні строки імпантації

дроксифлавону), антипроліферативні властивості якого добре відомі. Механізми антипроліферативного ефекту кверцетину множинні і залишаються предметом дослідження.

Антипроліферативний ефект кверцетину щодо клітин сполучної тканини є дозозалежним [3, 4], причому концентрації кверцетину, які мають антипроліферативний ефект щодо пухлин, менші, ніж такі, які призупиняють ділення нормальних клітин [5]. При дослідженні проліферації фібробластів мишей *in vitro* препарат негативно впливав на перебіг мітозу: збільшувалася кількість клітин у телофазі, зростала кількість гігантських та багатоядерних клітин. Порушення клітинного поділу кверцетином відбувалося внаслідок впливу на білки, ДНК та клітинні мембрани [4].

Сучасні дослідження показали, що кверцетин може спричинювати вплив на рецептори, сигнальні шляхи, генетичну активацію через фактори транскрипції, синтез білків, в тому числі запальних месенджерів, та їх пост-трансляційну модифікацію, а також модулювати вплив інших речовин на клітини. Так, біофлавоноїди зв'язуються з естрогеновими рецепторами (ER), індукують естроген-регульований антиген pS2, впливають на ступінь клітинної проліферації у ER(+)- та ER(-)-клітинах раку молочної залози людини *in vitro*. У порівнянні з іншими біофлавоноїдами кверцетин виявив властивості слабого естрогенового агоніста та потужного інгібітора клітинного росту [6].

Кверцетин є інгібітором ряду сигнальних молекул, в тому числі кальцій- та фосфоліпідзалежної протеїнкінази (PKC) *in vivo* та *in vitro*. Дозозалежні криві інгібіції PKC співпадають з кривими антипроліферативної активності препарату, що вказує на зв'язок цих ефектів [7]. Кверцетин може пригнічувати активацію клітин через інгібіцію PI- та PIP-кіназ та редукцію рівня інозитолтрифосфату в клітинах *in vivo* та в культурі. Цей флавоноїд є також інгібітором клоногенної здатно-

сті клітин, знижує експресію онкогенів c-myc та Ki-ras [8, 9].

Кверцетин попереджає проліферацію фібробластів з келоїдних та патологічних рубців, зупиняючи їх клітинний ріст. Він також є потужним інгібітором контракції сітки колагенових волокон, продукованих фібробластами. Здатність до контракції тільки частково поновлювалася після видалення кверцетину [10].

Таким чином, перебудова шляхів сигнал-трансдукції, експресії протеїнів клітинного циклу та структурних протеїнів клітин сполучної тканини є ланками потужного антипроліферативного ефекту кверцетину.

Узагальнення цих та багатьох інших даних може свідчити про те, що складовими антипроліферативного ефекту корвітину можуть бути призупинення ділення клітин сполучної тканини, утворення ними колагенових волокон та їх контракції, синтезу запальних месенджерів, попередження оксидативного пошкодження клітин, їх дисфункції, дегенеративного або пухлинного переродження, в тому числі таких, які асоційовані зі старінням та травматичним пошкодженням.

Клінічними дослідженнями було показано, що при введенні стентів з такими наповнювачами, як сіролімус, паклітаксел та дексаметазон, які також мають протизапальну дію, ефект не був пов'язаний з редукцією гострої запальної реакції на імплантацію. Подібна реакція була помірною і не відрізнялася при використанні стентів з цими наповнювачами або без них [11]. Ці результати подібні до наших експериментальних даних з використанням корвітину. Щодо місцевої дії, то рестеноз знижувався тільки у пацієнтів з використанням сіролімусу і паклітакселу, але не дексаметазону [11]. При гострому інфаркті міокарда стенти з сіролімусом були більш ефективні протягом 6-и місяців, в тому числі значно зменшувалася смертність та тяжкі ускладнення порівняно з введенням стентів без наповнювача [12]. Отже, можна вважати, що



протизапальний ефект препарату менш відповідальний за попередження рестенозу, ніж антипроліферативний, особливо у віддалені строки після імплантації.

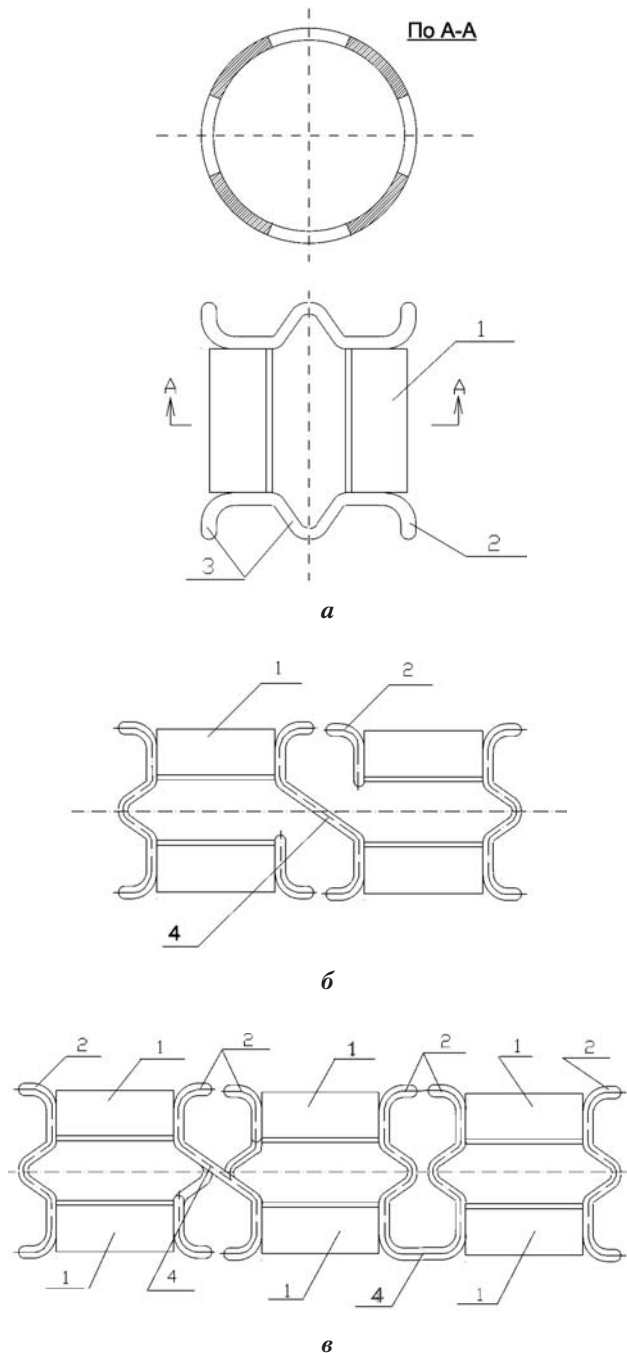
Сіролімус (такролімус, рапаміцин) та паклітаксел (таксол), які найбільш поширені у світі при використанні в стентах, інгібують проліферацію клітин за різними механізмами. Сіролімус зупиняє поділ клітин у фазі G0/G1 без індукції апоптозу, в той час як паклітаксел викликає апоптоз гладеньком'язових та ендотеліальних клітин судин та інгібував міграцію цих клітин у низьких концентраціях. [13]. Хоча обидва препарати блокують формування неоінтими, можна вважати, що сіролімус редукує гіперплазію через цитостатичний механізм, а паклітаксел – через стимуляцію апоптотичної загибелі клітин. Узагальнюючи ці відомості, можна зауважити, що механізм дії корвітину близький до дії сіролімусу, який, однак, має властивості цитостатика та імунодепресанта. На відміну від цього, корвітин не спричиняє тяжких побічних ефектів, є нетоксичною природною сполукою, яка має також протиінфарктну та антиаритмічну дію [14]. Це створює безпосередні підстави для застосування корвітину як фармакологічного наповнювача внутрішньосудинних протезів-стентів, дія якого може обмежити травматичне пошкодження судин, редукувати процеси рестенозу, сприяти обмеженню ендотеліальної дисфункції та атеросклеротичних процесів у судинах.

#### **4. РОЗРОБКА КОНСТРУКЦІЇ ВІТЧИЗНЯНОГО ПРОТЕЗА-СТЕНТА**

Вищенаведені результати технологічних та біомедичних досліджень дали можливість створити вітчизняну конструкцію протеза-стента.

Відомі конструкції стентів можна поділити на дротові та трубчасті. Вважається, що трубчасті стенти більш стабільні, ніж дротові, бо витримують більш високе радіальне наван-

таження. При цьому відомі стенти виготовляються з цільної трубки, що робить їх менш гнучкими при проходженні вигинів судин, ніж



**Рис. 9. Конструкція стента**

дротяних. Щоб уникнути цієї вади, було запропоновано [18] конструкцію стента зробити зборно-зварною, тобто збирати з окремих деталей, з'єднаних між собою зварюванням.

Конструкція такого стента показана на рис. 9.

Стент складається з окремих елементів (рис. 9, а), кількість яких відповідає довжині місця у коронарній артерії, яке має бути розширене.

Кожний з елементів має декілька (на рис. показані 4) подовжніх деталей **1**, що у перерізі можуть мати форму відрізка кільця, або прямокутну форму, якщо вирізаються з трубки або листа відповідно, та поперечних перемичок **2**, які мають круглий переріз, що у діаметрі не більше за товщину подовжніх деталей. Для зближення форми трубчастої деталі до колоподібної кількість подовжніх деталей **1** беруть не менше 4-х, а ширину самих деталей **1** відповідно зменшують. Кількість подовжніх деталей **1** та їх ширина визначаються діаметром стента в розширеному стані, що відповідає діаметру кровоносної судини.

Подовжні деталі до збирання у стент проходять стадію створення пористої поверхні так, як про це сказано в розділі **2** цієї статті.

В стані транспортування трубчастий елемент стента складається до малого діаметра для проходження без перешкод крізь вигини кровоносних судин. Для цього на поперечних перемичках **2** робиться вигин **3**, направлений в проксимальному та дистальному напрямках таким чином, щоб не заважати зближенню подовжніх деталей **1** до вісі виробу. Величина вигину визначається кінцевим розміром інтралюмінальної опори (стента). Потрібно, щоб у розширеному вигляді сума довжин поперечних перемичок **2** дорівнювала або була на 10 % більшою периметра кола судини, що лікується.

Транспортування та розширення стента робиться за допомогою так званого балонного катетера. При розширенні трубчастої деталі при

роздуванні балона поперечні перемички **2** витримують зусилля деформування, направлене на її зсув. Тому перемичка повинна закріплюватися на торці подовжніх деталей **1** нероз'ємно. Це робиться лазерним зварюванням.

Довжина окремого трубчатого елемента, який повинен легко пройти крізь вигини кровоносних чи інших судин не завжди може бути достатньою для лікування стенозу кровоносної судини або утримування кровоносної чи іншої судини у відкритому стані. У випадку, коли потрібно мати опору більшої довжини, ніж окремий трубчатий елемент, останні з'єднуються між собою за допомогою подовжніх зв'язок **4** (рис. 9, б), створюючи інтралюмінальну опору (стент) необхідної величини. Ці зв'язки, як і поперечні перемички **2**, виготовляються з дроту. При цьому подовжні зв'язки **4** можуть бути направленими як паралельно вісі опори, так і під кутом до подовжнього напрямку стента. Останній варіант кращий, бо створює більш жорстку конструкцію, не зменшуючи гнучкості стента при проходженні вигинів судин. Для зберігання необхідної гнучкості сусідні трубчасті деталі з'єднуються попарно однією подовжньою зв'язкою **4**. Якщо за умов лікування треба з'єднати більше, ніж дві трубчасті деталі, подовжні зв'язки **4** розміщуються по гвинтовій лінії відносно вісі опори так, як це показано на рис. 9, в.

Конструкція стента пройшла відповідні лабораторні випробування та показала достатню радіальну жорсткість та подовжню гнучкість.

Враховуючи оригінальність створеної конструкції, підтвердженої патентом України, робота повинна бути продовжена в напрямку клінічних досліджень.

## 5. ВИСНОВКИ

1. Створені нові стенти, які мають підвищену жорсткість в радіальному і достатню гнучкість в подовжньому напрямках, а також пористу поверхню, що придатна

для наповнення фармакологічним препаратом з лікувальною метою та для запобігання рестенозу.

2. Запропоновано використовувати як наповнювач корвітин, раніше розроблений в Інституті фізіології ім. О. О. Богомольця як протинфарктний засіб.
3. Показано, що імплантація стентів з корвітином має позитивний ефект щодо обмеження індукції запалення та проліферації сполучної тканини.
4. Враховуючи нетоксичність та невисоку вартість, корвітин може бути визнаний перспективним вітчизняним препаратом для використання в стентах, а нові пористі матеріали дають основу для створення вітчизняних стентів з фармакологічними наповнювачами.

Робота виконана за фінансової підтримки Київської державної адміністрації.

## ЛІТЕРАТУРА

1. **Кньшев Г. В., Фуркало С. Н., Паничкин Ю. В., Берестовенко В. С.** Эндоваскулярное протезирование венечных артерий. // Укр. кардіологічний ж-л. – 1998. – № 7–8. – С. 5–12.
2. **Wieneke H., Dirsch O., Sawitowski T., Gu Y. L., Brauer H., Dahmen U., Fischer A., Wnendt S., Erbel R.** Synergistic effects of a novel nanoporous stent coating and tacrolimus on intima proliferation in rabbits. // Catheter Cardiovasc Interv. – 2003 Nov. – 60(3). – S. 399–407.
3. **Phan T. T., See P., Tran E., Nguyen T. T., Chan S. Y., Lee S. T., Huynh H.** Suppression of insulin-like growth factor signalling pathway and collagen expression in keloid-derived fibroblasts by quercetin: its therapeutic potential use in the treatment and/or prevention of keloids. // Br. J. Dermatol. – 2003 Mar. – № 148(3). – S. 544–552.
4. **Pawlikowska-Pawlega B., Gawron A.** Effect of quercetin on the growth of mouse fibroblast cells in vitro. // Pol. J. Pharmacol. – 1995 Nov-Dec. – 47(6). – S. 531–535.
5. **Kandaswami C., Perkins E., Drzewiecki G., Soloniuk D. S., Middleton E. Jr.** Differential inhibition of proliferation of human squamous cell carcinoma, gliosarcoma and embryonic fibroblast-like lung cells in culture by plant flavonoids. // Anticancer Drugs. – 1992 Oct. – 3(5). – S. 525–530.
6. **Zava D. T., Duwe G.** Estrogenic and antiproliferative properties of genistein and other flavonoids in human breast cancer cells in vitro. // Nutr. Cancer. – 1997. – 27(1). – S. 31–40.
7. **Hofmann J., Doppler W., Jakob A., Maly K., Posch L., Uberall F., Grunicke H. H.** Enhancement of the antiproliferative effect of cis-diamminedichloroplatinum(II) and nitrogen mustard by inhibitors of protein kinase C. // Int. J. Cancer. – 1988 Sep. – 15; 42(3). – S. 382–8.
8. **Weber G., Shen F., Prajda N., Yang H., Li W., Yeh A., Csokay B., Olah E., Look K. Y.** Regulation of the signal transduction program by drugs. Adv. Enzyme Regul. – 1997. – 37. – S. 35–55.
9. **Csokay B., Prajda N., Weber G., Olah E.** Molecular mechanisms in the antiproliferative action of quercetin. // Life Sci. – 1997. – 60(24). – S. 2157–63.
10. **Phan T. T., Sun L., Bay B. H., Chan S. Y., Lee S. T.** Dietary compounds inhibit proliferation and contraction of keloid and hypertrophic scar-derived fibroblasts in vitro: therapeutic implication for excessive scarring. // J. Trauma. – 2003 Jun. – 54(6). – S. 1212–24.
11. **Gaspardone A., Versaci F., Tomai F., Citone C., Proietti I., Gioffre G., Skossyeva O.** C-Reactive Protein, Clinical Outcome, and Restenosis Rates After Implantation of Different Drug-Eluting Stents. // Am. J. Cardiol. – 2006 May. – 1; 97(9). – S. 1311–1316.
12. **Newell M. C., Henry C. R., Sigakis C. J., Unger B. T., Larson D. M., Chavez I. J., Burke M. N., Traverse J. H., Henry T. D.** Comparison of Safety and Efficacy of Sirolimus-Eluting Stents Versus Bare Metal Stents in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. // Am. J. Cardiol. – 2006 May. – 1; 97(9). – S. 1299–1302.
13. **Parry T. J., Brosius R., Thyagarajan R., Carter D., Argentieri D., Falotico R., Siekierka J.** Drug-eluting stents: sirolimus and paclitaxel differentially affect cultured cells and injured arteries. // Eur J. Pharmacol. – 2005 Nov. – 7; 524 (1–3). – S. 19–29.
14. Патент Российской Федерации № 2016659. Способ лечения острого инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии. / Пархоменко А. Н., Мойбенко А. А., Колчин Ю. Н. и др.
15. **Curcio A., Torella D., Cuda G., Coppola C., Faniello M. C., Achille F., Russo V. G., Chiariello M., Indolfi C.** Effect Of Stent Coating Alone On In Vitro Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation and Apoptosis. // Am. J. Physiol. Heart Circ Physiol. – 2003 Oct. – 30.
16. **Мовчан Б. А.** Неорганические материалы осажденные из паровой фазы в вакууме. // Современное

## Спільні інноваційні проекти

---

- материаловедение 21-века. – К.: Наук. думка, 1998. – С. 318–332.
17. Устинов А. И., Ляпина К. В., Мельниченко Т. В. Закономерности формирования пористой структуры нержавеющей стали при ее осаждении из паровой фазы в присутствии паров хлористого натрия. // Современная электрометаллургия. – 2005. – № 4. – С. 23–28.
18. Патон Б. Є., Калеко Д. М., Панічкін Ю. В., Сало С. В. Трубчаста деталь, що розширюється, для інтралюмінальної опори (стента) та інтралюмінальна опора. Патент України на винахід №76013. Заявл. 19.07.2004, оп. 15.06.2006 (бюл. № 6).

**Б. Е. Патон, Д. М. Калеко, К. В. Ляпина, Т. В. Мельниченко, Б. А. Мовчан, А. А. Мойбенко, Ю. В. Паничкин, А. Г. Портниченко, С. В. Сало, Л. В. Тумановская, А. И. Устинов, М. Я. Юзков. РАЗРАБОТКА И БИОЛОГИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ПРОТЕЗОВ-СТЕНТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СОСУДОВ СЕРДЦА И ДРУГИХ ОРГАНОВ.**

**Аннотация:** Разработаны новые стенты с пористой поверхностью для наполнения фармакологическим препаратом. Поверхность обладает повышенной жесткостью в радиальном и достаточной гибкостью в продольном направлениях. Предложено использовать в качестве наполнителя корвитин, разработанный в Институте физиологии им. А. А. Богомольца НАН Украины.

**Ключевые слова:** стенты, коронарные сосуды, ишемическая болезнь сердца, электронно-лучевая технология, пористая поверхность, корвитин.

**B. E. Paton, D. M. Kaleko, K. V. Lyapina, T. V. Melnichenko, B. A. Movchan, A. A. Moibenko, Yu. V. Panichkin, A. G. Portnichenko, S. V. Salo, L. V. Tumanovskaya, A. I. Ustinov, M. Ya. Yuzkov. DEVELOPMENT AND BIOLOGICAL TESTING OF DOMESTIC VASCULAR PROSTHESES-STENTS FOR TREATMENT OF HEART VESSELS AND OTHER ORGANS.**

**Abstract:** New stents having porous surface for filling with medication have been developed. Surface has extra rigidity in radial direction and sufficient flexibility in longitudinal direction. Corvitin developed in A. A. Bogomoletz Institute of Physiology of NASU is offered as filler.

**Keywords:** stents, coronary vessels, ischemic disease, electron beam technology, porous surface, corvitin.

*Надійшла до редакції 22.11.06*

---