

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.Н. МЕШАЛКИНА»

*На правах рукописи*

Шаданов Алдар Андреевич

**РАЗРАБОТКА БРАНШИРОВАННОГО ГИБРИДНОГО ПРОТЕЗА  
ДЛЯ ГРУДНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ  
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

3.1.14 – трансплантология и искусственные органы

**Диссертация**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

Член-корреспондент РАН,

доктор медицинских наук,

профессор Чернявский Александр Михайлович

Новосибирск 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                                                                                                                                            |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>ВВЕДЕНИЕ .....</b>                                                                                                                                      | <b>5</b>  |
| <b>ГЛАВА 1. РАЗВИТИЕ ХИРУРГИИ ГРУДНОЙ АОРТЫ. СОВРЕМЕННЫЕ ГИБРИДНЫЕ ПРОТЕЗЫ ДЛЯ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ ДУГИ И НИСХОДЯЩЕГО ОТДЕЛА АОРТЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....</b> | <b>10</b> |
| 1.1 История разработок сосудистых протезов магистральных артерий .....                                                                                     | 10        |
| 1.2 Эволюция хирургии грудной аорты .....                                                                                                                  | 16        |
| 1.3 Современные гибридные протезы для дуги и нисходящего отдела аорты .....                                                                                | 18        |
| 1.3.1 Гибридные протезы первого поколения .....                                                                                                            | 19        |
| 1.3.2 Гибридные протезы второго поколения .....                                                                                                            | 27        |
| 1.4 Резюме .....                                                                                                                                           | 39        |
| <b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....</b>                                                                                                                   | <b>40</b> |
| 2.1 Общая структура эксперимента .....                                                                                                                     | 40        |
| 2.2 Анатомическая вариабельность ветвей дуги аорты .....                                                                                                   | 40        |
| 2.3 Определение радиуса перегиба синтетических сосудистых протезов .....                                                                                   | 42        |
| 2.4 Оценка радиальной жесткости стент-графта .....                                                                                                         | 42        |
| 2.5 Оценка прочности сосудистых протезов на разрыв .....                                                                                                   | 44        |
| 2.6 Оценка прочности крепления стентовых элементов к тканому протезу .....                                                                                 | 44        |
| 2.7 Определение проницаемости для воды .....                                                                                                               | 45        |
| 2.8 Оценка микроструктуры протезов методом сканирующей электронной микроскопии (определение пористости протеза) .....                                      | 47        |
| 2.9 Оценка свойств герметизирующей пропитки протеза .....                                                                                                  | 48        |
| 2.9.1 Оценка антибактериальных свойств герметизирующей пропитки .....                                                                                      | 49        |
| 2.9.2 Оценка радиуса перегиба .....                                                                                                                        | 49        |
| 2.9.3 Оценка проницаемости для воды .....                                                                                                                  | 49        |
| 2.10 Оценка цитосовместимости разработанных протезов .....                                                                                                 | 50        |
| 2.10.1 Непрямая цитотоксичность образцов .....                                                                                                             | 50        |
| 2.10.2 Адгезия и жизнеспособность клеток .....                                                                                                             | 51        |
| 2.10.3 Распределение клеток .....                                                                                                                          | 51        |
| 2.10.4 Сканирующая электронная микроскопия и энергодисперсионная спектроскопия .....                                                                       | 52        |
| 2.11 Экспериментальная часть <i>in vivo</i> .....                                                                                                          | 52        |
| 2.11.1 Условия содержания животных .....                                                                                                                   | 52        |
| 2.11.2 Анестезиологическое пособие .....                                                                                                                   | 53        |
| 2.11.3 Техника имплантации гибридного протеза .....                                                                                                        | 54        |
| 2.11.4 Послеоперационный период и наблюдение .....                                                                                                         | 55        |

|                                                                                                       |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.11.5 Оценка проходимости гибридного протеза .....                                                   | 55        |
| 2.11.6 Выведение животного из эксперимента .....                                                      | 56        |
| 2.11.7 Гистологическое исследование .....                                                             | 56        |
| 2.12 Статистический анализ .....                                                                      | 56        |
| <b>ГЛАВА 3. АНАТОМИЧЕСКАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ГРУДНОЙ АОРТЫ.....</b>                                       | <b>57</b> |
| 3.1 Анатомическая вариабельность ветвей дуги аорты.....                                               | 57        |
| 3.2 Общая характеристика пациентов .....                                                              | 57        |
| 3.3 Вариации отхождения ветвей дуги аорты .....                                                       | 57        |
| 3.4 Размеры аорты и брахиоцефальных артерий .....                                                     | 58        |
| 3.5 Частота и протяженность поражения брахиоцефальных сосудов при расслоении аорты I типа.....        | 60        |
| 3.6 Резюме .....                                                                                      | 60        |
| <b>ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА ГИБРИДНОГО ПРОТЕЗА И СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ .....</b>                                | <b>61</b> |
| 4.1 Дизайн конструкции браншированного гибридного стент-графта.....                                   | 61        |
| 4.2 Изготовление каркасных элементов гибридного протеза .....                                         | 62        |
| 4.3 Разработка системы доставки .....                                                                 | 64        |
| 4.4 Результаты анализа радиальной жесткости стент-графта.....                                         | 66        |
| 4.5 Результаты анализа прочности крепления стентовых элементов к тканому протезу .....                | 67        |
| 4.6 Резюме .....                                                                                      | 68        |
| <b>ГЛАВА 5. ФИЗИКО-ТЕХНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРОТЕЗОВ. РАЗРАБОТКА ГЕРМЕТИЗИРУЮЩЕГО ПОКРЫТИЯ.....</b> | <b>69</b> |
| 5.1 Исходные характеристики синтетических сосудистых протезов .....                                   | 69        |
| 5.2 Результаты анализа радиуса перегиба синтетических сосудистых протезов .....                       | 70        |
| 5.3 Оценка прочности сосудистых протезов на разрыв .....                                              | 70        |
| 5.4 Проницаемость исследованных протезов.....                                                         | 70        |
| 5.5 Микроскопическая оценка пористости протезов.....                                                  | 72        |
| 5.6 Разработка герметизирующего покрытия с антибактериальным эффектом.....                            | 74        |
| 5.7 Оценка механических свойств протеза после нанесения герметизирующего раствора .....               | 76        |
| 5.7.1 Оценка герметичности покрытия .....                                                             | 76        |
| 5.7.2 Устойчивость к радиальному перегибу.....                                                        | 77        |
| 5.8 Антибактериальная эффективность покрытия .....                                                    | 79        |
| 5.9 Цитосовместимость протезов с антибиотикосодержащим герметизирующим покрытием.....                 | 80        |
| 5.9.1 Непрямая цитотоксичность .....                                                                  | 80        |
| 5.9.2 Адгезия клеток.....                                                                             | 80        |
| 5.9.3 Жизнеспособность клеток.....                                                                    | 81        |

|                                                                                                                                        |            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 5.9.4 Распределение клеток.....                                                                                                        | 82         |
| 5.10 Доказательство интеграции клеток в протез с помощью сканирующей электронной микроскопии и энергодисперсионной спектроскопии ..... | 84         |
| 5.11 Резюме .....                                                                                                                      | 87         |
| <b>ГЛАВА 6. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТЕЗА (IN VIVO).....</b>                                                                  | <b>88</b>  |
| 6.1 Результаты хронических экспериментов .....                                                                                         | 88         |
| 6.2 Результаты гистологического исследования .....                                                                                     | 91         |
| 6.3 Резюме .....                                                                                                                       | 93         |
| <b>ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ .....</b>                                                                                                       | <b>94</b>  |
| <b>ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>                                                                                                   | <b>109</b> |
| <b>ВЫВОДЫ.....</b>                                                                                                                     | <b>110</b> |
| <b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>                                                                                                  | <b>111</b> |
| <b>БЛАГОДАРНОСТИ.....</b>                                                                                                              | <b>112</b> |
| <b>СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....</b>                                                                                                 | <b>113</b> |
| <b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>                                                                                                         | <b>114</b> |

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Проблема разработки искусственных органов и систем для лечения болезней сердечно-сосудистой системы является актуальной задачей трансплантологии и искусственных органов. Большая потребность в современных устройствах для лечения заболеваний аорты обусловлена их высокой частотой встречаемости, так заболеваемость острым расслоением аорты составляет 2,5–6 случаев на 100 тыс. населения в год [1]. Распространенность аневризм грудного отдела аорты — 5,3–10,4 случая на 100 тыс. населения в год [2, 3]. Согласно международному регистру острого расслоения аорты (The International Registry of Acute Aortic Dissection, IRAD), разрыв аорты сопровождается 80% смертностью, причем 50% больных умирают на догоспитальном этапе [4]. Фатальный характер течения заболеваний, дефицит устройств нового поколения, высокая стоимость зарубежных аналогов определяет проблему разработки искусственных протезов в нашей стране как актуальное направление трансплантологии и искусственных органов.

По данным IRAD, около 2/3 пациентов с острым расслоением аорты подверглись проксимальным реконструкциям грудного отдела аорты, которая гарантирует удовлетворительные ранние послеоперационные результаты с приемлемым уровнем летальности 17–31% [4]. Но при сохранении функционирования ложного канала на уровне дуги и нисходящей грудной аорты (НГА) сохраняется высокий риск аневризматической трансформации нисходящего отдела грудной аорты. Известно, что увеличение диаметра нисходящего отдела грудной аорты у пациентов с функционирующим и тромбированным ложным каналом составляет  $2,8 \pm 0,4$  и  $1,1 \pm 0,2$  мм в год соответственно [5]. По данным различных авторов, дополнительное вмешательство на дуге и НГА требуется у 20–30% больных с расслоением всей аорты (в отдаленном периоде через  $4,7 \pm 2,8$  года после проксимальной реконструкции) [6].

Аневризма грудной аорты — заболевание с неблагоприятным течением и прогнозом, также известное как «тихий убийца». По своей природе такие аневризмы растут бессимптомно, а их разрыв сопровождается 100% летальностью [7]. При поражении всего грудного отдела аорты классическим вариантом вмешательства является операция «хобот слона», при которой свободно флотирующий хобот погружается в НГА. При всем превосходстве методики ее недостаток состоит в том, что между первым и вторым этапами операции смертность за время ожидания составляет 26% [8].

При аневризмах дуги и нисходящего отдела аорты, где необходим двухэтапный хирургический подход, выполнение оперативного вмешательства «замороженный хобот слона» позволяет имплантировать эндографт (TEVAR) следующим этапом, что оберегает пациента от дополнительных рисков открытой реконструкции торакоабдоминального отдела аорты [9, 10].

Следовательно, применение гибридных протезов позволяет проводить операции на НГА без увеличения времени вмешательства и рисков для пациента. Возможность одномоментного расширения объема вмешательства и сопоставимые риски послеоперационных результатов, с течением времени стала популярным при лечении расслоений и аневризм дуги аорты [11]. Согласно данным регистров по применению гибридных протезов, в средне-срочном и отдаленном периоде частота аневризматической трансформации торакоабдоминального отдела аорты ниже, нежели без применения гибридной технологии [12, 13]. Из этого следует, что гибридные технологии снижают частоту дополнительных вмешательств на дистальном отделе аорты, улучшает качество жизни и снижает расходы на лечение. Современные тенденции в области разработки моделей гибридных устройств предполагают создание гибридных стент-графтов со стентированной браншей или бесшовной фиксацией. Относительно недавно появилась линейка отечественных гибридных протезов компании «МедИнж» (Пенза, Россия) [14, 15]. Однако до сих пор нет российского гибридного протеза, который обладает удовлетворительными медико-техническими свойствами, улучшенной биосовместимостью, а также эффективностью и безопасностью при ортотопической имплантации крупным животным.

### **Цель исследования**

Разработать отечественный браншированный гибридный стент-графт для реконструкции грудного отдела аорты.

### **Задачи исследования**

1. Изучить анатомическую вариабельность ветвей дуги аорты.
2. Разработать конструкцию гибридного протеза для грудного отдела аорты.
3. Разработать технологию герметизации тканых синтетических протезов с использованием желатина и антибиотиков.
4. Оценить характеристики разработанного протеза *in vitro*.
5. Оценить эффективность и безопасность разработанного протеза в эксперименте на крупных животных.

### **Научная новизна исследования**

1. Проведена оценка анатомической вариабельности ветвей дуги аорты у пациентов с поражением грудного отдела аорты.
2. Разработан первый отечественный браншированный гибридный стент-графт для замены грудного отдела аорты. Дополнительная стент-графтовая бранша для эндопротезирования левой подключичной артерии (ЛПКА) позволяет профилактировать ранние

послеоперационные кровотечения и упрощает выполнение дистального анастомоза в наиболее выгодной позиции.

3. Установлено, что разработанный гибридный протез имеет удовлетворительные медико-технические характеристики: допустимый уровень водонепроницаемости, высокую прочность на разрыв, устойчивость к радиальному перегибу и низкий уровень радиальной жесткости стентированной части.

4. Разработана собственная технология герметизирующего покрытия с антибактериальным эффектом и высокой цитосовместимостью для синтетических сосудистых протезов на основе желатина.

5. Установлено, что разработанные образцы обладают удовлетворительной биосовместимостью и проходимостью в период наблюдения до 6 месяцев при ортотопической имплантации на крупных животных.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Создание первого в России гибридного протеза с дополнительной стентированной браншей станет основой для разработок будущих новых моделей гибридного протеза. Исследованы физико-технические свойства протезов и разработана оригинальная методика пропитывающего раствора, проведены испытания на хронических экспериментах. Результаты исследования демонстрируют простоту и удобность применения браншированного протеза в качестве альтернативы имеющимся на рынке гибридным протезам. Полученные данные об экспериментальном протезе позволяет рекомендовать полномасштабным доклиническим и клиническим исследованиям.

### **Методология и методы исследования**

Для методологической основы диссертационной работы были применены научные труды отечественных и зарубежных авторов в области разработок сосудистых протезов и гибридных устройств для грудного отдела аорты. В ходе выполнения работы и решения поставленных задач проведен анализ клинических данных и результаты предоперационных МСКТ ангиографий органов грудной клетки у взрослых пациентов с расслоениями аорты I типа по ДеБейки, аневризмами дуги и нисходящей аорты, а также у пациентов без патологии аорты для оценки анатомической вариабельности ветвей дуги аорты. Для оценки физико-технических характеристик, цитосовместимости и доклинических *in vivo* испытаний проведены согласно ГОСТ Р ИСО 7198-2013, 25539-1-2012, 10993-5-2011 и методы статистической обработки полученных данных.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Разработка гибридного протеза с одной дополнительной браншей обоснована с учетом анатомической вариабельности ветвей дуги аорты.
2. Предложенная конструкция гибридного стент-графта обеспечивает удовлетворительные физико-технические характеристики.
3. Разработанная методика герметизирующего покрытия на основе желатина улучшает физико-технические характеристики протеза, придавая ему антибактериальные свойства и улучшая цитосовместимость.
4. Проведенная интраоперационная хирургическая оценка изготовленных протезов и систем доставки показала их простоту и удобство в применении, отсутствие кровотечения после имплантации гибридного стент-графта в эксперименте.
5. При длительной оценке протезов на экспериментальных животных было отмечено, что изготовленные протезы обладают удовлетворительной биосовместимостью.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Дизайн исследования, достаточное количество наблюдений, использование высокоинформативных и современных методик, комплексный подход к анализу с применением современных методов статистической обработки свидетельствуют о достоверности выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе.

Диссертационная работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России на осуществление научных исследований и разработок по теме 121032300337 – 5 «Разработка тканеинженерных конструкций для сердечно-сосудистой хирургии» (2021-2023 гг.).

Апробация работы состоялась 22 октября 2024 года на заседании экспертного совета, с участием сотрудников научно-исследовательского отдела хирургии аорты, коронарных и периферических артерий института патологии кровообращения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национального медицинского исследовательского центра имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на конференциях: XII Научные Чтения, посвященные памяти академика Е.Н. Мешалкина, «Лечение коморбидного пациента – взгляд в будущее» (Новосибирск, 6-7 июня 2024 г.).

## **Реализация и внедрение результатов исследования в практику**

Основные положения и результаты работы используются в экспериментальной деятельности Института экспериментальной биологии и медицины Федерального государственного бюджетного учреждения «Национального медицинского исследовательского центра имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

## **Личный вклад автора**

Автор лично произвел сбор данных и анализ анатомической вариабельности ветвей дуги аорты; участвовал в разработке пропитывающего раствора и оценке *in vitro*; принимал участие в создании системы доставки и изготовлении гибридных протезов, а также в исследовании их механических свойств и биосовместимости.

Автор лично выполнил все операции на животных, а также осуществлял контроль за состоянием животных на протяжении всего срока наблюдения. Принимал участие в выполнении и оценке результатов селективной ангиографии. Выполнил оценку послеоперационной морфологической и гистологической картины протезов, эксплантированных после окончания периода наблюдения. Провел статистическую обработку, анализ и интерпретацию полученных данных, публиковал результаты в периодической печати.

## **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 6 статей в изданиях, входящих в перечень рецензируемых научных изданий ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук (в том числе 5 статей опубликованы в журналах, индексируемых в Scopus, 1 – в Scopus и Web of Science). Получен патент РФ на изобретение.

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, четырех глав с результатами собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и перечня литературы, который содержит 198 источников, из них 17 отечественных и 181 зарубежных авторов. Работа изложена на 129 страницах машинописного текста, проиллюстрирована 51 рисунком, включает 11 таблиц и 5 формул.

# ГЛАВА 1. РАЗВИТИЕ ХИРУРГИИ ГРУДНОЙ АОРТЫ. СОВРЕМЕННЫЕ ГИБРИДНЫЕ ПРОТЕЗЫ ДЛЯ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ ДУГИ И НИСХОДЯЩЕГО ОТДЕЛА АОРТЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1 История разработок сосудистых протезов магистральных артерий

В истории протезирования сосудов применялись различные материалы. В разное время активно использовали металлические, костяные трубки, стекла, полиэтилен и т. д. В 1910 г. А. Carrel предположил, что для замены пораженного сосуда необходимы полые трансплантаты. Все выполняемые оперативные вмешательства до введения текстильных протезов в клиническую практику характеризовались высокой частотой осложнений. Революционным этапом в истории сосудистой хирургии стал 1947 г., когда А.В. Voorhees, работая в лаборатории с животными, впервые обнаружил, что шелковый шов, оставленный в полости левого желудочка животного, был покрыт слоем, напоминающим естественные клетки эндокардиальной ткани. Ученый предположил, что организм может реагировать на кусок ткани подобным образом [16].

Далее А.В. Voorhees разработал концепцию тканевой трубки, которая должна быть прочной, инертной, стабильной, достаточной пористости, эластичной и легко протыкаться тонкой иглой [16]. Идея состояла в том, чтобы мелкие отверстия в ткани забивались фибриновыми пробками для остановки кровотечения. Первый искусственный протез был выполнен из шелкового носового платка. После А.В. Voorhees переключился на ткань виньон (vinylon-N), которая позволила улучшить результаты. Исследователь сконструировал трубку, напоминающую шелковую модель, и начал использовать ее в качестве протеза аорты у собак. К концу 1950 г. 30 собак получили имплантаты с удовлетворительной ранней проходимостью, и в 1951 г у автора было достаточно материала, чтобы опубликовать оптимистичный отчет о проделанной работе [17].

В феврале 1953 г. А.Н. Blakemore и А.В. Voorhees в Колумбийском пресвитерианском медицинском центре применили сосудистый протез из материала виньон для реконструкции разрыва аневризмы брюшной аорты [18]. Это был первый синтетический протез, использованный для замены аорты человека. Результат стимулировал дальнейшие попытки: в течение года было имплантировано 16 протезов с общей выживаемостью 56% [18]. Тем не менее, виньон быстро уступил место конкурентным волокнам с более благоприятными физическими характеристиками, таким как орлон, тефлон, ивалон, нейлон и, наконец, дакрон [19–21]. На тот момент все используемые тканевые протезы были далекими от идеала: могли быстро изнашиваться, не успевая полноценно покрыться неоинтимой. Еще одной проблемой долгосрочной проходимости синтетических протезов была их деформация в области анатомических перегибов и/или в проекции суставов, при которой трубчатый протез перегибался и тромбировался. Этот недостаток

был устранен путем гофрирования синтетических сосудистых протезов для обеспечения устойчивости к перегибу и улучшения характеристик их обработки [22].

Начиная с 1954 г. М.Е. DeBakey и его команда начали экспериментировать с дакроном. Материал, состоящий из полиэстерных полимеров, был разработан в 1939 г. и представлен в США в 1946 г. Согласно легенде, М.Е. DeBakey случайно обнаружил его в текстильном магазине: он искал нейлон, который оказался распродан, и продавец предложил вместо него дакрон. В конце концов ученый предпочел дакрон и использовал его для создания первых искусственных артериальных заплат и протезов. После двух лет тестирования на животных DeBakey был удовлетворен дакроновым протезом, который был легче в наложении анастомоза, чем виньон [23]. В дальнейшем исследователь наладил производство бесшовных вязаных дакроновых протезов: менее чем за 4 года его группа использовала более 1000 синтетических графтов с 90% успехом. Во время массовых экспериментов с тканями в 1950-х гг. дакрон имел большие преимущества и затмил остальные материалы. К 1956 г. виньон-Н больше не выпускался в продажу, нейлон и орлон демонстрировали значительную потерю прочности при растяжении с течением времени [24].

В Советском Союзе разработкой синтетических протезов с середины 1950-х гг. в нескольких институтах занимались команды, возглавляемые такими именитыми учеными, как В.М. Буянов, Г.Л. Ратнер, Б.В. Петровский и др.; первые попытки клинического применения предпринимали А.Н. Бакулев, Е.Н. Мешалкин, П.А. Куприянов, И.А. Медведев, Б.В. Петровский [25]. К этому времени пригодными для разработки сосудистых протезов волокнами являлись капрон, анид (нейлон), энант, нитрон (орлон), фторлон, лавсан и другие. Со временем синтетические протезы из капрона и нейлона показали свою непригодность ввиду низкой усталостной прочности и неспособности длительно сохранять гофры; как следствие, протезы из данных материалов не получили широкого применения в СССР. Со временем химическая промышленность начала выпускать в достаточном объеме полиэфирное волокно лавсан (дакрон, терилен). Впервые в стране резекцию и протезирование дуги аорты лавсановым протезом произвел Е.Н. Мешалкин в 1959 г. [26]. Он использовал негофрированный лавсановый протез длиной 12 см. Пациентка поправилась и была продемонстрирована на заседании Московского хирургического общества через 1,5 года после операции [26]. Первые реконструкции периферических артерий лавсановыми протезами выполнил Б.В. Петровский в 1959 г. Начальный опыт применения протезов тканой конструкции из лавсана был далек от идеального, и первые неудачи послужили основанием для отрицательного отношения к этому материалу.

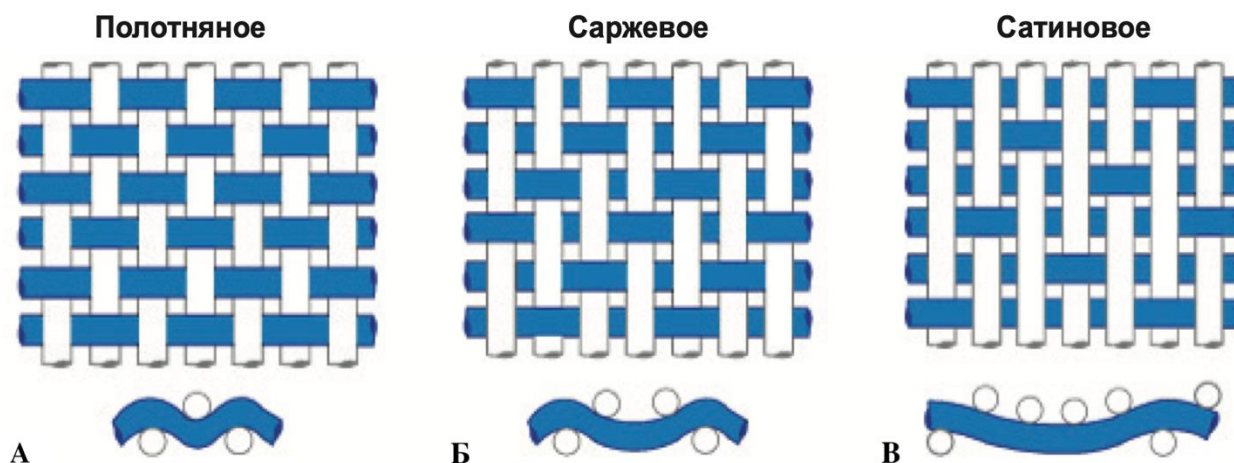
В связи с неудовлетворительными результатами на заводе «Красное Знамя» в Ленинграде под руководством А.Н. Филатова начались работы по изучению протезов из терилена — аналога американского дакрона. В 1959 г. на базе Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова

началась разработка протезов из советского волокна лавсан. Сосудистые протезы удовлетворительного качества впервые в стране были получены к 1960 г., тогда же их успешно применили у пациентов. Первые протезы были плетеными. В 1962 г. Л.Л. Плоткин и Л.В. Лебедев изготовили тканые бифуркационные протезы из лавсана. В 1963 г. были внедрены фторлон-лавсановые изделия. В дальнейшем опыт клинического применения отечественных трубчатых и бифуркационных сосудистых протезов из лавсана и фторлон-лавсана показал, что они годны для клинического применения и не уступают лучшим зарубежным аналогам. Был организован промышленный выпуск сосудистых протезов на текстильном производственном объединении «Север» (Ленинград).

Позже в России начали разработку биodeградируемого покрытия: так, на базе НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН (ныне НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева) проводилась обработка фторлон-лавсановых протезов на основе желатина с антикоагулянтными и антимикробными свойствами «БАСЭК» [27, 28].

### *Полиэтилентерефталат*

Протезы из полиэфирного волокна — это вязанные или тканые сосуды с различными ткацкими или вязальными раппортами, так или иначе влияющими на свойства изделия [29]. Тканый протез состоит из двух переплетенных, перпендикулярно расположенных систем полиэфирных волокон — основы и утка. Вертикальные волокна соответствуют основной нити, горизонтальные — уточной нити (рисунок 1), вследствие чего получается плотная и прочная структура с относительно низкой пористостью. Число нитей, образующих законченный рисунок, называется ткацким раппортом [29].



**Рисунок 1 - Раппорты основных видов ткацких переплетений: А — плотняное переплетение  $R_o/R_y$  2/2; Б — основное саржевое переплетение 2/1; В — сатиновое переплетение 4/1. Вертикально расположены волокна основных нитей, горизонтально — волокна уточных нитей (скопировано с <https://www.nicepnq.com/maxp/u2w7r5e6i1t4e6e6/>)**

Различают раппорт по основе ( $R_o$ ), определяемый числом образующих его основных нитей, и раппорт по утку ( $R_y$ ), определяемый числом уточных нитей. На рисунке 1 представлены раппорты основных видов переплетений: полотняного, саржевого и сатинового.

Вязаные протезы изготавливают на вязальных машинах с использованием основной или кулирной техники [30]. От размера игл и диаметра нитей зависят расстояние между нитями и пористость ткани. Вязаные протезы обладают более высокой пористостью, мягкостью, гибкостью и растяжимостью по сравнению с тканями, что, с одной стороны, является преимуществом, а с другой — чаще приводит к интраоперационным кровотечениям, дилатации и аневризмам протезов [31]. Как тканые, так и вязаные протезы в дальнейшем подвергают гофрированию для того, чтобы улучшить растяжимость, гибкость и сохранить внутренний просвет при увеличении радиуса перегиба.

Основные требования к сосудистым протезам определены стандартом ГОСТ Р ИСО 7198-2013 и включают в том числе механические характеристики, биосовместимость, биостабильность и биофункциональность [32]. Теоретически плотность и вид ткацкого раппорта должны оказывать влияние как на проницаемость стенки протеза, так и на его механические свойства — прочность и гибкость, а также на гемосовместимость (за счет рельефа луминальной поверхности) и интенсивность трансмуральной неоваскуляризации. Однако данный вопрос не отражен в литературе системно, встречаются лишь разрозненные сведения об отдельных характеристиках того или иного коммерческого протеза.

Тканые или вязаные сосудистые протезы имеют поры различных размеров, способствующие формированию неоинтимы на внутренней поверхности и наружной инкапсуляции соединительной тканью. С другой стороны, наличие таких пор обуславливает и основной недостаток тканых протезов — высокую проницаемость для жидкостей, что может привести к значительной интраоперационной кровопотере через стенку протеза. В конце 50-х и начале 60-х гг. прошлого века предложили два способа преодоления данного недостатка — либо предварительной обработкой сосудистого протеза цельной кровью пациента непосредственно перед имплантацией протеза («преклоттинг»), либо пропиткой протеза биорезорбируемыми веществами на этапе изготовления.

Применение преклоттинга основано на формировании тромботических масс в порах сосудистого протеза. Пропитка сосудистого протеза биорезорбируемыми веществами была впервые предложена в 1960 г. [33]. Обычно протезы пропитывали нецитотоксичными и нетромбогенными материалами белковой природы — коллагеном или желатином, позже для этих целей стали использовать альбумин [34–38]. После пропитки протез становится непроницаемым, а последующая резорбция герметизирующего субстрата способствует биоинтеграции протеза. Методы преклоттинга и пропитки сосудистых тканых протезов были

предложены практически одновременно, однако преклоттинг в первое время был более популярным из-за отсутствия готовых пропитанных протезов, которые стали коммерчески доступными лишь с 1980-х гг.

Помимо герметизации протезов нанесение покрытия может решать и другие задачи — например, придание антибактериальных свойств и/или улучшение биосовместимости. Не стоит забывать, что одним из наиболее тяжелых осложнений при использовании любых синтетических протезов является бактериальная инвазия с последующим развитием генерализованного инфекционного процесса, сопровождающегося высоким уровнем летальности. Частота развития инфекций протеза, по различным данным, составляет 1–6%. В раннем послеоперационном периоде возбудителями инфекции в 60–70% случаев становятся грамположительные бактерии (*S. aureus*, *S. epidermidis*) [39]. Раннее инфицирование сосудистого протеза инициирует бактериальная адгезия с последующим формированием бактериальной биопленки на его луминальной поверхности. Эта пленка обладает высокой устойчивостью к иммунной защите реципиента и проникновению антибиотиков, что является основным препятствием для лечения инфекций протеза [40, 41].

В связи с этим весьма желательной опцией является дополнительная обработка протезов антибактериальными агентами. В данном качестве пытались применять ионы серебра, триклозан и, конечно, антибиотики [42–44]. Наиболее популярным всегда был рифампицин [42, 45]. Его использовали как в составе пропитки, так и для замачивания протезов перед имплантацией. Однако в настоящее время уже доказана высокая цитотоксичность рифампицина в отношении всех типов клеток — эндотелиальных, гладкомышечных, фибробластов. Наиболее низкой цитотоксичностью обладает ванкомицин [42], вследствие чего данный антибиотик был выбран для использования в настоящей работе [46,47].

### *Нитинол*

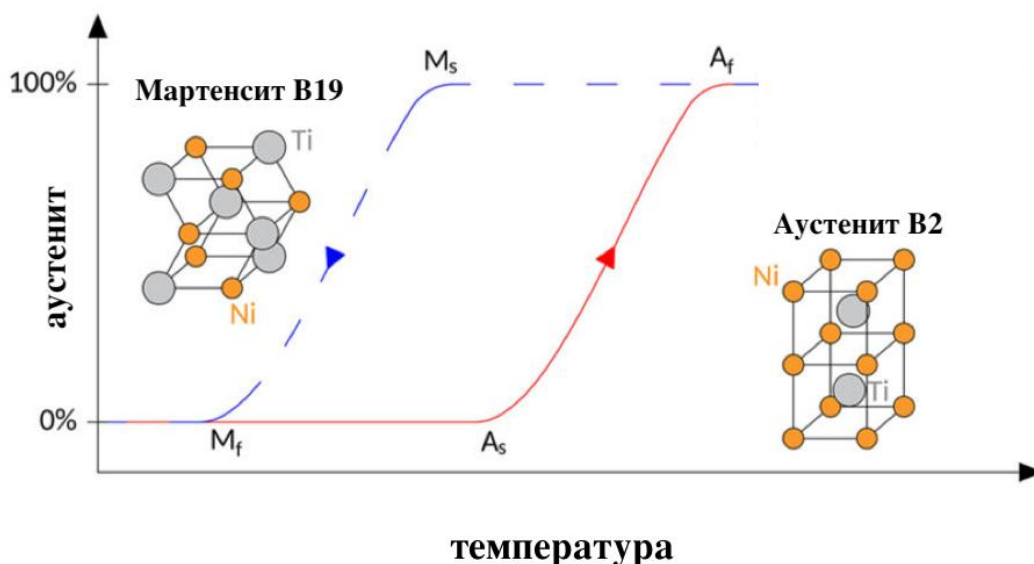
Нитинол является наиболее распространенным материалом для изготовления самораскрывающихся стентов, обладающим превосходными характеристиками, такими как биосовместимость, деформируемость и эластичность. Он долговечен, устойчив к коррозии и имеет удовлетворительную совместимость с магнитно-резонансной томографией.

Материал создал в 1959 г. W.J. Buehler, работая в Военно-морской артиллерийской лаборатории США. Название получено из комбинации слов nickel (ni), titanium (ti) и Naval Ordnance Laboratory (nol) [48]. Первое применение в медицине зарегистрировано в конце 1970-х гг., когда нитинол использовали в стоматологии для проволок брекетов. В 1989 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) одобрило его

применение в ортопедии. Первый эксперимент с нитиноловым стентом проведен в 1983 г. [49, 50].

Сверхупругость и эффект памяти формы — две наиболее характерные особенности этого сплава. Оба свойства являются результатом твердофазного превращения из мартенситного в аустенитное, которое может быть вызвано термическим или механическим воздействием и зависит от состава и хронологии обработки материала [51].

Уникальные свойства нитинола обусловлены его кристаллической структурой, которая может подвергаться специфическим фазовым переходам при механических или термических воздействиях. Нитинол имеет две основные фазы с четко выраженными особенностями и характеристиками. Одна из них — аустенитная, также называемая родительской фазой, которая имеет простую кубическую структуру B2 (пространственная группа Pm3m) с телоцентрированными атомами. Другая фаза — мартенситная, также называемая дочерней фазой, с моноклинной структурой B19 (пространственная группа P21/m), напоминающей елочку. Одним из способов индуцировать переход между этими двумя фазами является тепловой поток. Мартенситная фаза присутствует при более низких температурах, но она переходит в аустенитную исходную фазу, когда нитинол нагревается выше определенной температуры, которая изменяется в зависимости от состава нитинола и условий производства. В частности, аустенит-начальная (As) и аустенит-конечная (Af) температуры — это температуры, при которых нитинол начинает и завершает переход в аустенитную фазу при нагревании. Переход от мартенсита к аустениту сопровождается небольшим ( $< 1\%$ ) уменьшением объема, что приводит к отрицательной дилатации. Температуры начала мартенсита (Ms) и окончания мартенсита (Mf) соответствуют температурам, при которых нитинол начинает и завершает переход в мартенситную фазу при охлаждении соответственно. Переход от мартенсита к аустениту происходит при более высокой температуре, чем переход от аустенита к мартенситу. В результате кривые теплового перехода демонстрируют характерный гистерезис во время циклов теплового перехода (рисунок 2). Поскольку температура перехода аустенита может быть настроена на температуру человеческого тела, процедуры, связанные со стентированием, извлекают выгоду из управляемых фазовым переходом сверхупругих свойств и памяти формы, а нитиноловые стенты могут расширяться до заданной формы после выхода из системы доставки без помощи баллона [52].



**Рисунок 2 - Температурно-фазовые переходы нитинола. Температурный гистерезис переходов между аустенитом и мартенситом [48]**

Сверхэластичный нитинол проявляет гистерезисную зависимость напряжение – деформация, аналогичную поведению природных материалов. Эта особенность полезна при проектировании стент-графтов, поскольку она отвечает за постоянное усилие, прикладываемое к стенке органа, и устойчивость к раздавливанию. Наряду с эффектом памяти формы во время развертывания устройства важна сверхэластичность, которая помогает стент-графту приобрести свою окончательную форму и имеет решающее значение для того, чтобы противостоять перегибу или, что более важно, восстанавливаться после сжатия [53].

## 1.2 Эволюция хирургии грудной аорты

Первая попытка выполнить реконструкцию дуги аорты была предпринята P.W. Schafer и C.A. Nardin в 1951 г., через час после процедуры пациент скончался от фибрилляции желудочков [54]. Следующее вмешательство, проведенное D.A. Cooley, D.E. Mahaffey и M.E. DeBakey в 1955 г., также оказалось безуспешным: больной умер на шестые сутки после операции, не приходя в сознание [55].

Первое успешное протезирование дуги аорты выполнено в 1957 г. M.E. DeBakey. С этого момента началось активное развитие хирургической техники и анестезиологического пособия [56]. Так, в конце 1960-х гг. была внедрена островковая техника реимплантации брахиоцефальных артерий, которая упрощала процедуру и уменьшала количество анастомозов [57]. R.B. Griepp и соавт. опубликовали опыт успешного применения гипотермического циркуляторного ареста при патологиях дуги аорты [58].

Прорывная техника «хобот слона» внедрена в 1983 г. H.G. Borst, которая подразумевала полную реконструкцию дуги аорты с имплантацией свободного конца линейного протеза (10 см) в

нисходящий грудной отдел аорты. Данная техника упрощает выполнение второго этапа оперативного вмешательства [59, 60].

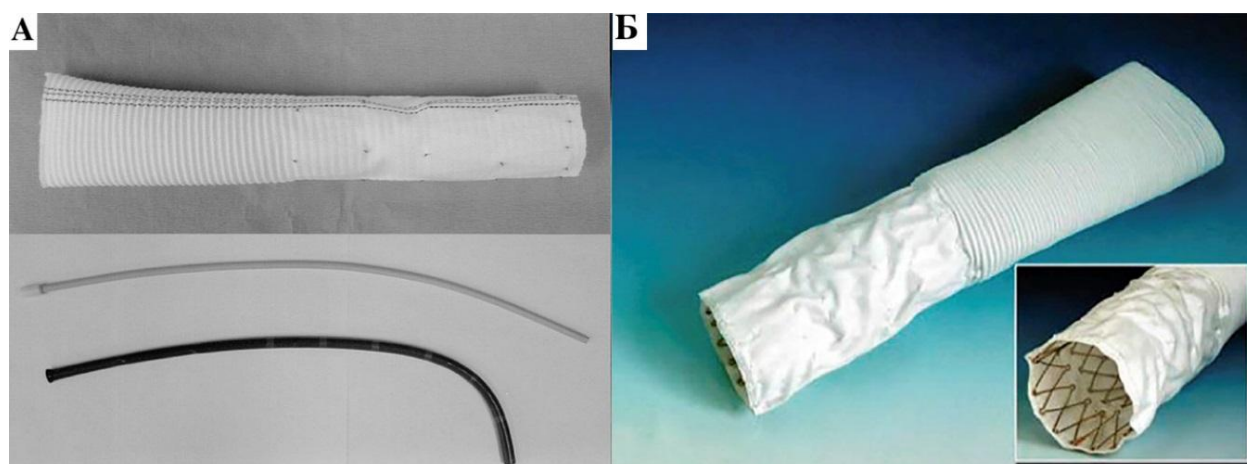
Наличие нефиксированного графта дистальнее дуги аорты не исключает из системного кровотока аневризмы и ложного канала при расслоении, следовательно, имеется высокая вероятность роста аневризмы в дистальных отделах аорты. Следующий этап операции «хобот слона» подразумевал собой открытое хирургическое вмешательство (торакотомия/торакофренолюмботомный доступ), которой свойственно хирургическая инвазивность (обширная интраоперационная травма) и высокие шансы ишемических повреждений органов брюшной полости и спинного мозга. Помимо этого имеется высокая интервальная смертность, что кратно увеличивает накопленный риск нежелательных событий двухэтапной коррекции [61].

Эндоваскулярное протезирование началось с экспериментальных исследований С.Т. Dotter в 1969 г. [62]. Его работа показала малую травматичность и вдохновила многих хирургов на развитие эндоваскулярных технологий. Одним из таких хирургов был Н.Л. Володось. В начале 1980-х гг. ученый и его коллеги разрабатывали методику самофиксирующегося протеза, который мог бы быть доставлен удаленно, изменял свой диаметр во время доставки по сосуду и раскрывался непосредственно в зоне раскрытия. Согласно авторам, ключом к решению данной задачи были разработка и изготовление цилиндрической пружины (стента) Z-образной формы. Пружина данной формы была запатентована в СССР 22 мая 1984 г. [63]. Стоит отметить, что на Западе подобную конструкцию стента (стент Gianturco) запатентовали позже на 5 месяцев [64].

Итак, впервые в мире были выполнены: 4 мая 1985 г. — стентирование подвздошной артерии с бедренно-берцовым шунтированием, 24 марта 1987 г. — установка стент-графта в позицию НГА [65], 14 июня 1991 г. — гибридная реконструкция дуги и нисходящего отдела аорты с одномоментными дебринингом левой общей сонной и подключичной артерий, установкой стент-графта в дугу и нисходящую грудную аорту [66]. Данные факты часто игнорируются в зарубежной литературе, и многие ошибочно считают, что в 1990 г. J.C. Parodi в Аргентине впервые выполнил стентирование грудного и брюшного отделов аорты, после экспериментальных работ на животных [67]. В Америке первые подобные операции осуществили M.D. Dake и соавт. лишь в начале 90-х гг. [68].

Все упомянутые изъязны хирургии дуги аорты нуждались в модернизации методов лечения, которые пришлось на середину 1990-х годов., во время становления эндоваскулярной хирургии в том числе и TEVAR [61]. Первую в мире открытую антеградную имплантацию стент-графта в нисходящий отдел грудной аорты пациенту произвел М. Kato, интраоперационно собрав стент-графт из дакронового протеза и стентов Gianturco (рисунок 3 А) [69].

Также в 1996 г. Y. Suto и соавт. представили клинический случай, где стентовые элементы (2 стента Gianturco) фиксировались лишь к дистальному концу протеза для классического «хобота слона», данную технологию описали как «стентированный хобот слона» [70]. Ученые из Бразилии во главе Н. Palma и соавт. в 1997 г. представили данные успешной открытой антеградной имплантации при остром расслоении аорты типа В. Известно что имплантации подверглись 2 пациента, вмешательство проводилось в условиях глубокой гипотермии при 20 С, уровень наложения дистального анастомоза соответствовал перешейку аорты [71].



**Рисунок 3 - Первые образцы гибридных протезов: А — стент-графт, предложенный М. Kato: внешний вид развернутого стент-графта и система доставки [69]; Б — гибридный стент-графт Chavan – Haverich [72]**

Новый интерес к методике проявили на территории Германии, где в начале 21-го века разработали первый некоммерческий, фабричный гибридный стент-графт Chavan – Haverich (Curative Medical Devices GmbH, Дрезден, Германия) и успешно использовали в практике. М. Karck и соавт. дали название «замороженный хобот слона», который закрепился в хирургическом обществе и актуален по сей день (рисунок 3 Б) [72]. С этого момента в хирургии грудной аорты появляется гибридный метод, позволяющий увеличить зону и объем вмешательства без значительного усугубления хирургической травмы, что расширило возможности лечения различных комбинированных видов поражения дуги и нисходящего отдела аорты [61].

### **1.3 Современные гибридные протезы для дуги и нисходящего отдела аорты**

Учитывая разнообразие гибридных стент-графтов, мы разделили протезы на два поколения, различающихся конструктивными свойствами. Итак, к протезам первого поколения мы отнесли устройства, при которых все анастомозы выполняются методом шовной фиксации. В протезы второго поколения включены устройства с исходными стентированными браншами и/или с возможностями бесшовной фиксации. Отдельно выделены альтернативные методы «замороженного хобота слона», при которых были адаптированы эндоваскулярные стент-графты для TEVAR.

### **1.3.1 Гибридные протезы первого поколения**

#### *E-vita Open и E-vita Open Plus (Jotec GmbH, Хехинген, Германия)*

С начала 2000-х гг коллектив врачей из Университета Эссен начали внедрять гибридные технологии при аневризмах грудного отдела аорты и хроническом расслоении аорты типа В. В условиях отсутствия коммерчески доступных устройств, в ход шли торакальные стент-графты (Medtronic, Talent) проводилось классическое протезирование дуги аорты и антеградная имплантация стент-графта в нисходящую грудную аорту. Результаты были плачевными, в связи с высоким уровнем осложнений (около 50%), включая эндолики, дислокацию стент-графтов и послеоперационные разрывы аорты. Стало очевидным, что адаптация торакальных стент-графтов была неэффективной, полученный опыт дал толчок к разработке первого коммерческого гибридного протеза в мире [73, 74].

Н. Jakob совместно с компанией Jotec разработали гибридный протез «Essen I prosthesis» (E-vita open), который был конструктивно похож на протезы предложенные М. Kato и гибридный протез Chavan – Haverich. Предложенный протез классически состоял из сосудистой и стент-графтовой частей, где стентовые ячейки были выполнены из нитиноловой проволоки и имели Z-образную форму. Серия из 3 успешных имплантаций опубликована была уже в 2005 году [75]. Первичная версия протеза подвергалась изменениям: проведена замена дакронового протеза с более пористого многослойного атлас/сатинового переплетения (проницаемость для воды 650 мл/мин/см<sup>2</sup>), на обычное полотняное переплетение (проницаемость для воды 60 мл/мин/см<sup>2</sup>); к протезу добавлена шовная манжета для дистального анастомоза. После обновления протез получил название E-vita Open Plus [76] (рисунок 4).

На Европейском континенте с 2008 года организован регистр E-vita Open. С января 2005 г. по 2020 г. в регистр включили 1165 пациентов из 19 центров [77]. Клинические результаты представлены в таблице 1.

Одним из основных недостатков линейки гибридных протезов E-vita Open являлось отсутствие браншей для реплантации ветвей дуги аорты. В последующем компания Jotec с учетом всех существующих проблем внедрила новые прототипы гибридных протезов E-vita Open NEO и E-Novia.

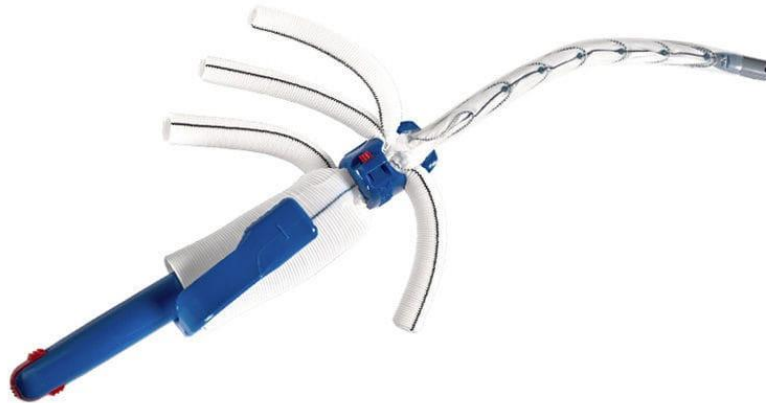


***Рисунок 4 - E-vita Open Plus и система доставки (Jotec GmbH, Хехинген, Германия) (скопировано с сайта Jotec GmbH) [61]***

*Thoraflex Hybrid (Vascutek, Инчиннан, Шотландия, Великобритания)*

В 2012 г. под руководством А. Haverich и в тесном сотрудничестве с компанией Vascutek Terumo разработали гибридный протез Thoraflex Hybrid [78]. Устройство отличало наличие стентовых элементов в форме кольца (стенты О-формы), в качестве основной ткани применяется дакрон. Сосудистая часть гибридного протеза представлена в двух вариантах: многобраншевый протез (Plexus) и линейный сосудистый протез (Ante-Flo). Многобраншевый протез имеет четыре бранши: три для брахиоцефальных артерий (10/8/8 мм) и отдельную перфузионную браншу (10 мм). Размерный ряд для стентовой части — от 24 до 40 мм, длина стентовой части — от 100 до 150 мм, сосудистая и стент-графтовая часть могли иметь разные размеры по диаметру (рисунок 5) [61, 78]. Система доставки представлена эластичным стержнем с гладким наконечником. Гладкий наконечник имеет отверстия для проводника и дополнительно служит для фиксации дистального конца стентовой части. Последняя погружается в разделяемый гладкий чехол.

В 2015 г. группа ученых из Ганновера во главе с М. Shrestha одними из первых опубликовали опыт применения протеза Thoraflex Hybrid; в исследовании включено 100 пациентов, по нозологии имела относительно равномерное распределение (острое расслоение аорты - 37, хроническое расслоение аорты - 31 и аневризмы грудного отдела аорты – 27) [79]. Внутригоспитальная летальность составила 7%, учитывая, что 10 пациентов с острым расслоением аорты имели мальперфузию внутренних органов. Частота развития инсультов и ишемий спинного мозга составила 9% и 7%, соответственно. Выживаемость в средне-срочном периоде составила 81% [79].



**Рисунок 5 - Thoraflex Hybrid Plexus с системой доставки (Vascutek, Инчиннан, Великобритания) (скопировано с <https://terumoaortic.com/products/>)**

При этом в многоцентровом исследовании, опубликованном в 2022 г., где анализировали 7-летние результаты вмешательств у 931 пациента, получены обескураживающие данные: 30-дневная летальность составила 1,5%, а выживаемость через 7 лет — 94%, при том, что порог 7-летнего наблюдения прошли 924 пациента [80]. Основные клинические результаты отражены в таблице 1.

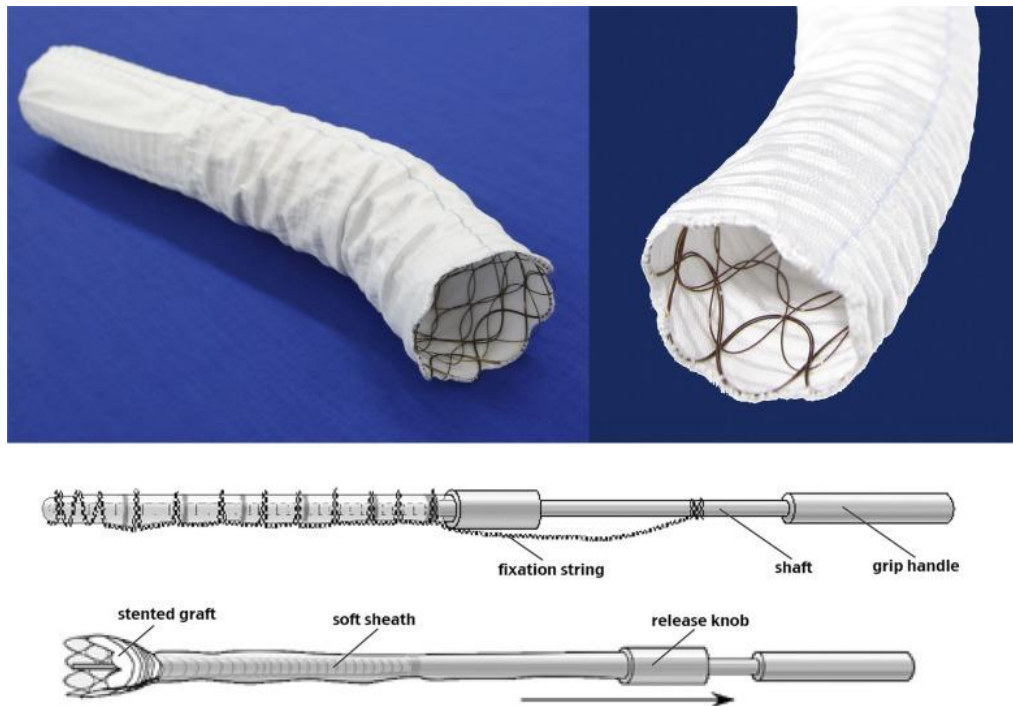
#### *Frozenix J Graft (Japan Lifeline, Токио, Япония)*

Устройство состоит из сосудистого протеза и стент-графта. Порозность сосудистого протеза — менее 500 мл/см<sup>2</sup>/мин. В сравнении с остальными гибридными протезами отличительной особенностью является каркас стентовой части, который представлен многожильной нитиноловой проволокой, формирующей перекрестия [81]. Данная форма способствует равномерному сохранению просвета протеза при сгибе. Нитиноловая проволока расположена на внутренней поверхности сосудистого протеза для предотвращения контакта со стенкой аорты. Общая длина гибридного протеза — до 200 мм, для стентовой части возможно три типа длины: 60, 90 и 120 мм. Диаметр протеза варьирует от 17 до 39 мм, шаг 2 мм. Система доставки представлена основным стержнем и рукояткой, стент-графтовая часть после кримпирования вставляется в гладкий кожух, который связан с освобождающей рукояткой (рисунок 6) [81].

Клиническая апробация устройства проходила на базе 9 кардиохирургических центров Яаонии, с 2008 по 2010 г., в общую когорту были включены 60 пациентов — 44 пациента были мужского пола, средний возраст в исследовании составил  $71,6 \pm 8,6$  лет. Выборка в основном представлена плановыми пациентами, группу аневризмы составили 38 пациентов и 22 пациента представлены в группе расслоения, в группе расслоения по экстренным показаниям

оперировались 7 пациентов. Все устройства были успешно имплантированы, не зарегистрировано осложнений связанных с гибридным протезом. [81]. Основные клинические результаты представлены в таблице 1.

Представлены результаты многоцентрового проспективного сравнительного исследования J-ORCHESTRA, которое включало 41 центр с общим количеством пациентов 684. Из них 369 человек подверглись процедуре «замороженный хобот слона». Внутригоспитальная летальность составила 1,6 %, частота параплегии и парапареза — 2,6 и 1,3% соответственно [82].



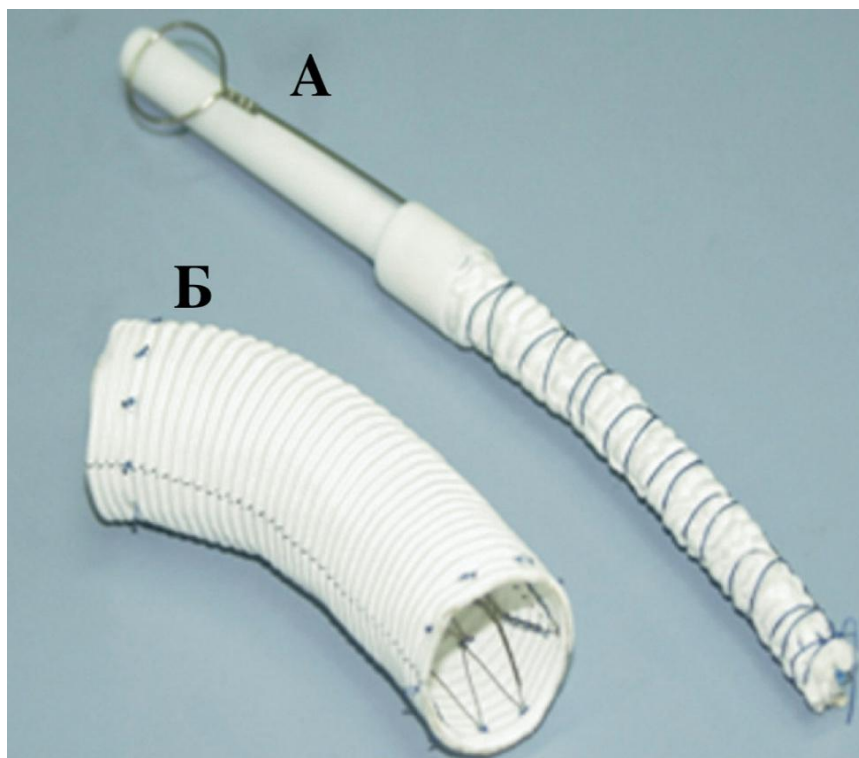
**Рисунок 6 - Frozenix J Graft с системой доставки (Japan Lifeline, Токио, Япония) (скопировано с [https://www.jll.co.jp/medical/open\\_stent\\_graft\\_2.html](https://www.jll.co.jp/medical/open_stent_graft_2.html)) [61]**

#### *Cronus (MircoPort, Шанхай, Kumaï)*

Стент-графт для открытого стентирования нисходящей грудной аорты был разработан и внедрен в клинику L.Z. Sun в 2003 г. Автор опубликовал результаты лечения 60 пациентов с острым и хроническим расслоением типа А [61, 83]. В целом устройство представлено стент-графтом, где стентовые элементы имеют Z-образную форму. Из технических особенностей можно выделить то что с обоих концов находились 10-миллиметровые участки свободного сосудистого протеза диаметрами 28–32 мм (рисунок 7). Система доставки представляла собой основной скелет на которую фиксировался стент-графт с помощью проволоки и шелковой нити. Совместно с протезом Cronus дополнительно используется многобланшевый протез и особая техника операции (Sun procedure), за счет последовательного наложения анастомоза и ранней реперфузии внутренних органов, уменьшалась ее длительность ишемии [61, 83].

L. Sun и соавт. опубликовали результаты хирургического лечения пациентов с острым и хроническим расслоением аорты типа I типа. В исследовании выборка была разделена на группу «замороженного хобот слона» и группу классической реконструкции дуги аорты. Среди испытуемых групп не было выявлено значимой разницы по внутригоспитальной летальности (4,7% против 6,1%,  $p=0,741$ ). В средне-срочном периоде частота тромбоза ложного канала на грудном отделе аорты была выше в группе «замороженного хобота слона» [84]. Основные клинические результаты представлены в таблице 1.

С 2017 г. методика Sun была дополнена техникой “brunch-first”, при которой производится полный дебринг ветвей дуги аорты на работающем сердце и без искусственного кровообращения. Данный подход позволил увеличить температуру гипотермического циркуляторного ареста с 25 до 28 °С, вследствие чего уменьшилась длительность ИК и ОА. Авторы отметили, что уменьшение времени ИК и более высокая температура охлаждения могут снижать интра- и послеоперационную коагулопатию [85].



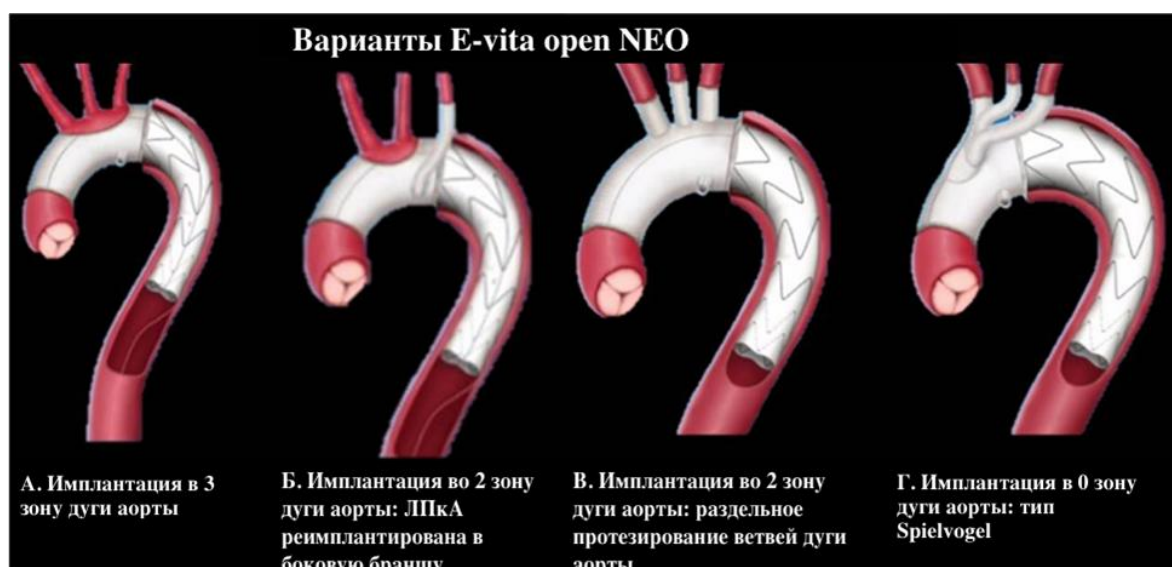
**Рисунок 7 - Cronus (MircoPort, Шанхай, Китай): А — стент-графт в свернутом состоянии с системой доставки; Б — развернутый стент-графт [61, 83]**

*E-vita Open NEO (Jotec GmbH, Хехинген, Германия)*

Гибридный протез E-vita Open NEO представлен 3 вариантами (рисунок 8). Первый вариант состоит из стандартной сосудистой и стентированной частей с дополнительной перфузионной браншей. Второй вариант имеет 3 бранши для протезирования ветвей дуги аорты и дополнительную боковую перфузионную браншу. Третий вариант описан как тип Spielvogel из-за наличия трифуркационной бранши для брахиоцефальных артерий и характеризуется

принципом “no-arch-touch” с формированием дистального анастомоза в нулевой зоне грудной аорты. Длина стентированной части варьирует от 16 до 19 см. В марте 2020 г. данные устройства получили одобрение на коммерческую продажу на территории Европы [86].

В 2023 г. опубликованы данные многоцентровых исследований из Азии и Европы. Основные клинические результаты представлены в таблице 1. Авторы отмечают удобство в применении нового гибридного протеза и возможность проксимализации дистального анастомоза [87, 88].



**Рисунок 8 - Линейка протезов E-vita Open NEO: А, Б — первый вариант Ante-Flo, в сосудистой части лишь перфузионная бранша; В — вариант по типу Plexus для раздельного протезирования ветвей дуги аорты; Г — вариант с трифуркационным графтом по типу Spielvogel [86]**

**Примечание.** ЛПКА — левая подключичная артерия

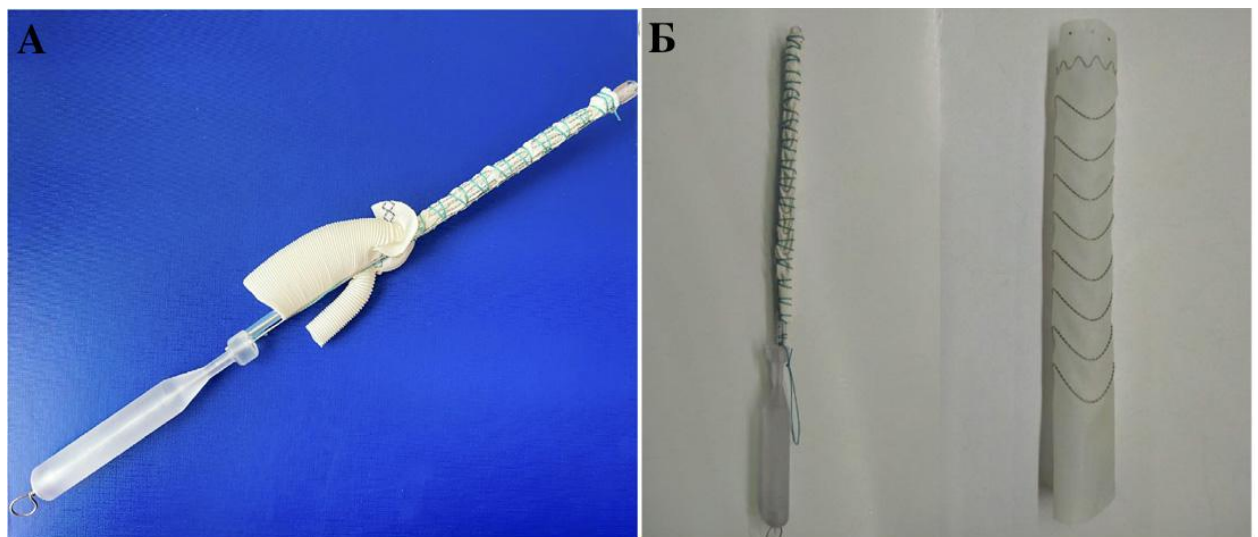
*Гибридный стент-графт «МедИнж» (ЗАО НПП «МедИнж», Пенза, Россия)*

Не так давно на российском рынке появилась разработка отечественной компании «МедИнж». Гибридный протез представляет собой саморасширяющийся нитиноловый стент-графт, сосудистая часть которого выполнена из дакрона с желатиновой пропиткой и имеет дополнительную перфузионную браншу. Размерный ряд включает диаметры от 26 до 40 мм, длину стент-графтовой части 130 и 150 мм, диаметр перфузионной бранши составляет 10 мм (рисунок 9 А) [14]. Клиническое применение начато с 2019 г. В 2021 г. опубликованы первые клинические результаты. В исследование вошли 12 пациентов: 4 с острым расслоением аорты, 5 с хроническим расслоением и 3 с аневризмами аорты. Оперативное вмешательство выполнялось в условиях циркуляторного ареста и гипотермии при 25–28 °С, с унилатеральной перфузией головного мозга через брахиоцефальный ствол (БЦС). Внутригоспитальная летальность составила 16,7%, отсутствовали ишемические повреждения спинного мозга и острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [14].

В 2023 г. опубликованы результаты сравнительного проспективного исследования, в которое вошли 45 пациентов, где сравнивались отечественный гибридный протез «МедИнж» ( $n = 26$ ) и гибридный протез E-vita Open ( $n = 19$ ). Для группы «МедИнж» 30-дневная летальность составила 8% [2–24]. ОНМК зарегистрирован в 1 случае (4%), явления ишемии спинного мозга не отмечены. Выживаемость в среднесрочном периоде составила 79% [54–100] [89]. Основные клинические результаты отражены в таблице 1.

*«Мягкий хобот слона» (ЗАО НПП «МедИнж», Пенза, Россия)*

Еще одним вариантом продукции компании «МедИнж» является гибридный стент-графт, разработанный для пациентов с острым расслоением аорты и получивший название «мягкий хобот слона». Гибридный протез состоит из сосудистой части из дакрона и стент-графтовой части протяженностью 15 см с 9 нитиноловыми стентами (8 О-образными и 1 Z-образным) (рисунок 9 Б) [15]. Размеры протеза варьируются от 20 до 30 мм. «Мягкий хобот слона» не имеет шовного воротника/манжеты, а сосудистая часть позволяет хирургу индивидуально изменять уровень дистального анастомоза. Кроме того, гибридный протез не предусматривает дополнительных ответвлений для перфузии и/или отдельной реимплантации сосудов дуги. Система доставки состоит из пластикового стержня с рукояткой и концом в форме оливы диаметром 8 мм и отверстием для направляющей проволоки диаметром 0,035 дюйма (рисунок 9 А) [15]. Основные клинические результаты представлены в таблице 1.



**Рисунок 9 - Гибридные протезы ЗАО НПП «МедИнж»:** А — гибридный стент-графт «МедИнж» [89]; Б — гибридный стент-графт «мягкий хобот слона» в системе доставки и в развернутом состоянии [15]

Таблица 1 - Сравнительная характеристика гибридных стент-графтов 1-го поколения

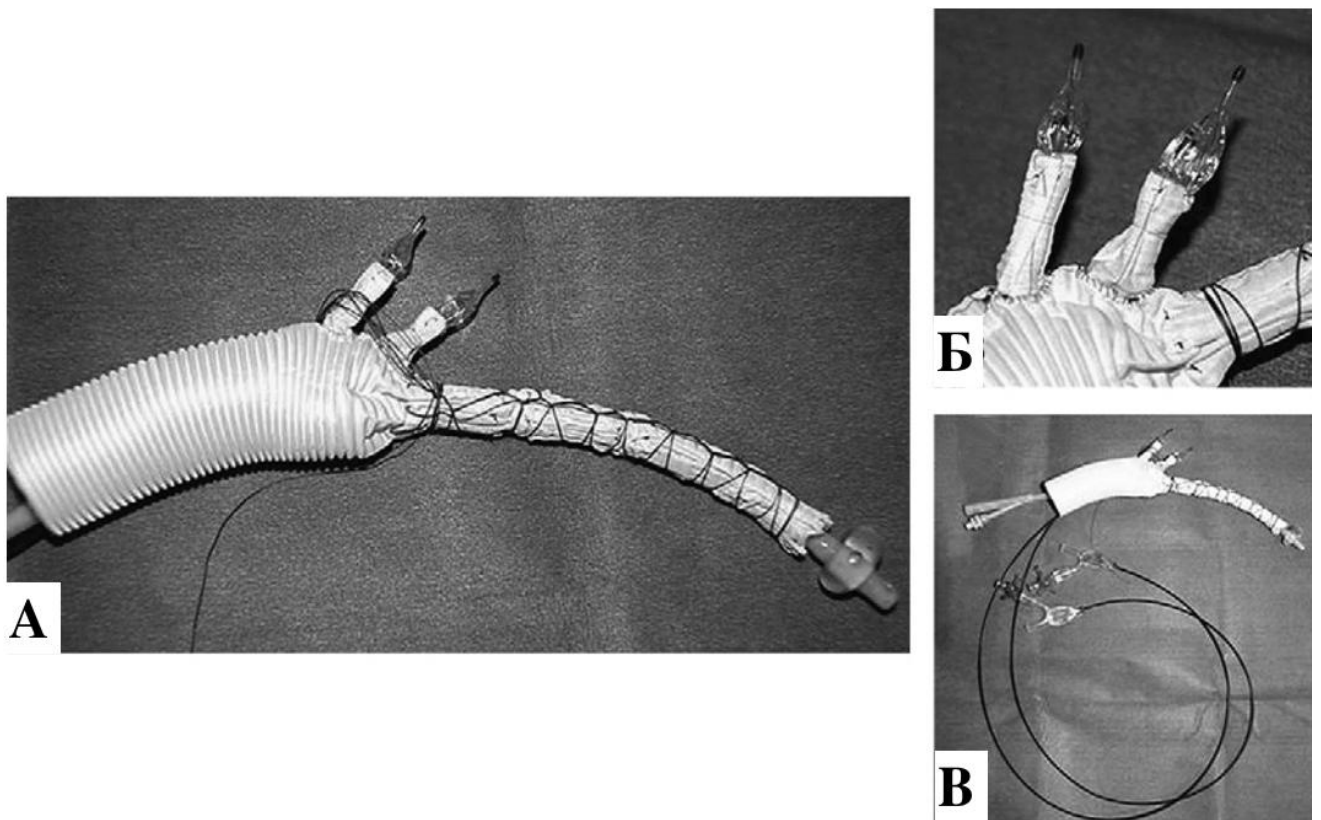
| Название                             | E-vita Open Plus [13]                 | Thoraflex Hybrid [80]                         | Frozenix J Graft [81]         | Cronus [84]                           | «МедИнж» [89]                   | «Мягкий хобот слона» [15]       | E-vita Open NEO [88]                  |
|--------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|
| Производитель                        | Jotec GmbH, Хехинген, Германия        | Vascutek, Инчиннан, Шотландия                 | Japan Lifeline, Токио, Япония | MircoPort, Шанхай, Китай              | ЗАО НПП «МедИнж», Пенза, Россия | ЗАО НПП «МедИнж», Пенза, Россия | Jotec GmbH, Хехинген, Германия        |
| Год начала применения                | 2005                                  | 2010                                          | 2008–2010                     | 2003                                  | 2020                            | 2019                            | 2020                                  |
| Материал-стент графта                | Нитинол (Z)                           | Нитинол (O)                                   | Нитинол (B)                   | Нитинол (Z)                           | Нитинол (Z)                     | Нитинол (O+Z)                   | Нитинол (Z)                           |
| Распространенность                   | Европа, Азиатско-тихоокеанский регион | Европа, Азиатско-тихоокеанский регион, Канада | Япония                        | Китай, некоторые страны Южной Америки | Россия                          | Россия                          | Европа, Азиатско-тихоокеанский регион |
| Количество пациентов                 | 1165                                  | 931                                           | 60                            | 805                                   | 26                              | 41                              | 22                                    |
| Время ИК, мин                        | 234 ± 72                              | 202 ± 72                                      | 178 ± 40                      | 193 ± 51                              | 205 [175; 270]                  | 111 [96; 130]                   | 151 [97; 207]                         |
| Время ОА, мин                        | 138 ± 55                              | 145 ± 63                                      | 95 ± 39                       | 106 ± 40                              | 150 [137; 220]                  | 94,7 ± 28,9                     | 84 [59; 120]                          |
| ПГМ, мин                             | 72 ± 37                               | 90 ± 44                                       | 40 ± 37                       | 24 ± 8                                | 63 [48,7; 78,5]                 | 47,3 ± 12,7                     | 53 [41; 70]                           |
| Время ишемии внутренних органов, мин | 58 ± 27                               | 90 ± 44                                       | 40 ± 37                       | 24 ± 8                                | 30 [20; 35]                     | 38 [33; 45]                     | 53 [41; 70]                           |
| Инсульты                             | 7%                                    | < 1,9%                                        | 10%                           | 2,7%                                  | 4%                              | 0                               | 18,2%                                 |
| Парапарез/плегия                     | 7%                                    | < 1,9%                                        | 5%                            | 2,1%                                  | 0                               | 0                               | 0                                     |
| Период наблюдения                    | 10 лет                                | 7 лет                                         | 3 года                        | 4 года                                | 1 год                           | 1 год, 2 мес.                   | 3 мес.                                |
| 30-дневная летальность               | 12%                                   | 0,8%                                          | 5%                            | 4,7%                                  | 8%                              | 0                               | 9,1%                                  |
| Общая выживаемость                   | 46,6%                                 | 94%                                           | 76,7%                         | 89%                                   | 79%                             | 87,5%                           | 90,9%                                 |

Примечание. ИК — искусственное кровообращение; ОА — окклюзия аорты; ПГМ — перфузия головного мозга; Z — Z-образная форма ячеек; O — кольцевая форма ячеек; B — плетеная форма ячеек

### 1.3.2 Гибридные протезы второго поколения

Революционную идею воплотил в практику К. Shimamura и соавт. из г. Осака (Япония). В 2009 г. представлены первые средне-срочные результаты применения браншированного гибридного стент-графта. Подобную конструкцию протеза описали как, гибридный протез 2-го поколения [90]. В качестве тканной основы был выбран дакроновый протез. Стентированная часть протеза: основные стентовые ячейки были представлены баллонорасширяемым стентом Gianturco (William Cook Europe A/S, Бйаеферсков, Дания); в сосудистой части располагались дополнительные стенты Palmatz (Cordis Endovascular Systems, Майами-Лейкс, США), фиксированные баллонным катетером Powerflex (Cordis Endovascular Systems), для открытого стентирования ветвей дуги аорты. Количество дополнительных стентовых элементов в гибридном протезе определялась индивидуально по данным предоперационной мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) (рисунок 10) [90].

Опубликованы результаты ретроспективного анализа, оперативные вмешательства проходили с 2004 по 2007 г. половина пациентов представлены ( $n=36/52,2\%$ ) аневризмами грудного отдела аорты и вторая половина — расслоение аорты, из которых ( $n=13/18,8\%$ ) пациентов подверглись лечению по экстренным показаниям.



**Рисунок 10 - Первый браншированный гибридный стент-графт: А — общий вид; Б — бранши для ветвей дуги аорты; В — общий вид протеза с системой доставки [61, 87]**

Процедура имплантации браншированного гибридного стент-графта представляла собой позиционирование и раскрытие стентовых элементов с помощью баллона в брахиоцефальных ветвях и затем в НГА. По количеству дополнительных стентированных бранш чаще всего использовались протезы с двумя дополнительными браншами ( $n=51/73,9\%$ ). Обращает на себя внимание низкий уровень технической неудачи при имплантации ( $n=3/2,4\%$ ) учитывая кустарные условия сборки устройства. Причинами неудач являлись проскальзывание бранши, неполное раскрытие и окклюзия эндопротеза в позиции ЛОСА вследствие захвата в дистальный анастомоз устья бранши протеза. Длительность циркуляторного ареста составила  $36 \pm 4$  мин. 30-дневная и внутриспитальная летальность — 4,3 и 7,2% соответственно. Представлены хорошие показатели среднесрочной выживаемости, через 1 и 3 года — 90,9 и 88,8% соответственно. Эндолики в отдаленном периоде не зарегистрированы [61,90].

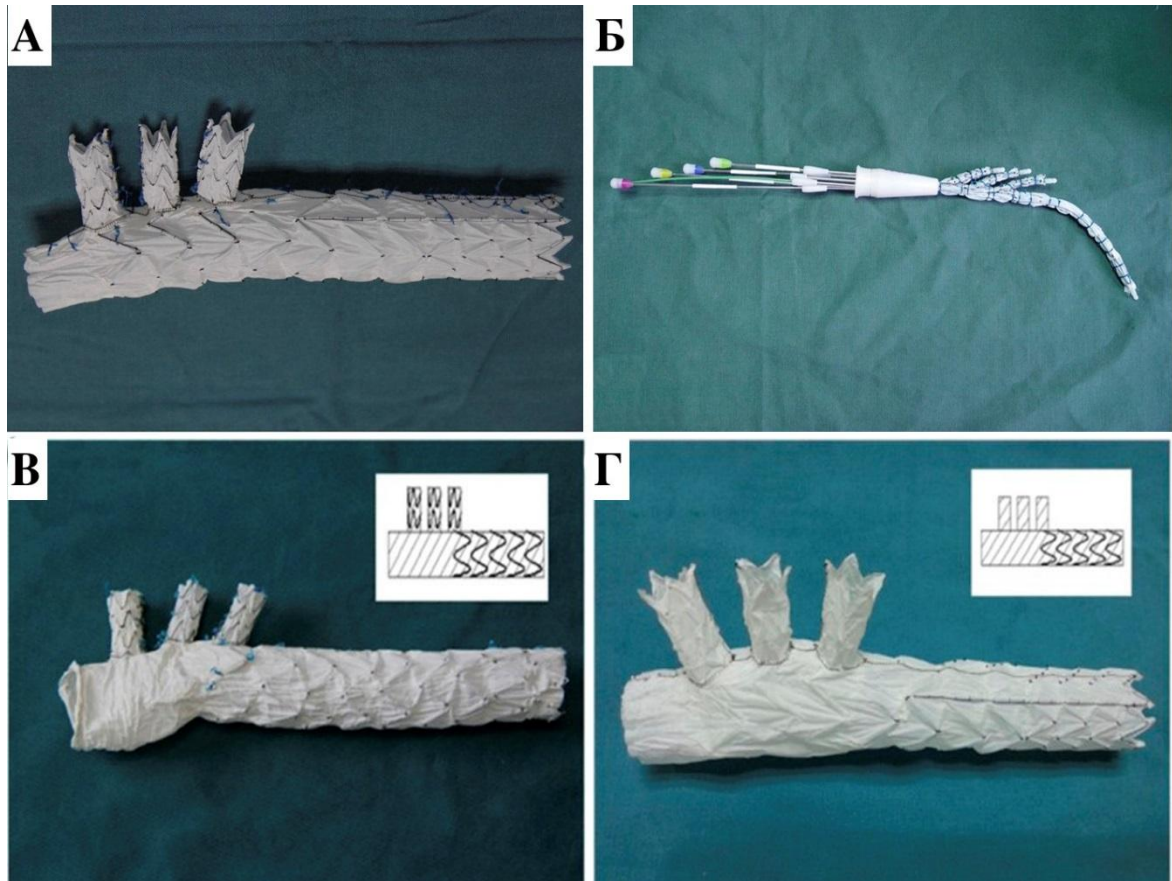
Как показало время, данное устройство не получило широкого распространения ввиду отсутствия саморасширяющихся стентов и необходимости интраоперационного сбора гибридного стент-графта. Но сама идея применения браншированных гибридных стент-графтов в хирургии грудного отдела аорты развивалась. Далее мы рассмотрим имеющиеся в мире гибридные стент-графты с дополнительными стентированными браншами для брахиоцефальных артерий и/или бесшовным соединением.

#### *Triple-branched stent graft (Yuhengjia Sci & Tech Co., Ltd, Пекин, Китай)*

Компания Yuhengjia совместно с докторами L.-W. Chen, X.-F. Dai изготовила гибридный трехбраншевый стент-графт для открытого стентирования дуги аорты, ее ветвей и нисходящей аорты по типу «замороженный хобот слона» [91]. Изделие представлено 3 браншами для стентирования ветвей дуги аорты и основным стент-графтом для имплантации в нисходящий отдел аорты. Все стентовые элементы выполнены из нитиноловой проволоки Z-образной формы и дакронового протеза [91]. В проксимальной части протеза имеется нестентированный участок длиной 1 см. Длина основного стент-графта 145 мм, внутренний диаметр проксимального конца 30 мм, дистального — 26 мм. Первая бранша имеет длину 35 мм и диаметр 14 или 16 мм. Вторая и третья бранши длиной 25 мм и диаметром 12 или 14 мм. Дистанция между брахиоцефальными ветвями — 3 мм (рисунок 11 А, Б) [61, 91].

L.-W. Chen и соавт. в 2014 г. опубликовали результаты применения данного стент-графта в серии из 122 пациентов. Внутриспитальная летальность составила 4,93 %. ОНМК и повреждения спинного мозга не зарегистрированы. Средний период наблюдения составил  $30,24 \pm 12,35$  месяца. После выписки скончались 3 пациента. На контрольной МСКТ – аортографии тромбоз ложного канала через 3 месяца выявлен у 89,38 % больных. Эндолики обнаружены у 12 пациентов: эндолик анастомоза гибридного протеза у 1 человека, у остальных эндолик дистального конца бранши

плечеголовной артерии. В дальнейшем 8 пациентов с эндоликами бранши плечеголовной артерии отказались от какого-либо хирургического лечения, а эндолик анастомоза был обусловлен тем, что ткани стент-графта не были захвачены в анастомоз, в последующем выполнили повторную операцию, на которой фиксировали край протеза [92].



**Рисунок 11 - Трехбраншевый гибридный протез (Yuhengjia Sci & Tech Co., Ltd, Пекин, Китай): А — стент-графт в развернутом виде; Б — стент-графт с системой доставки [91]; В и Г — модифицированные варианты; В — 1-я модификация, бранши протеза стентированы исходно и в раскрытом состоянии; Г — 2-я модификация, сосудистая часть стент-графта без стентового каркаса [93]**

По истечению времени трехбраншевый гибридный протез подтвердил свою эффективность и безопасность в условиях клинического применения и имеет большие преимущества над стандартными техниками, применяемыми в реконструкции дуги аорты, с другой стороны не была идеальной и имела свои изъяны. Новая методика не могла применяться рутинно у большинства пациентов, из-за анатомической вариабельности ветвей дуги аорты и несоответствия диаметров ветвей дуги аорты с размерами браншей стент-графта. У большого количества пациентов особенности анатомической конфигурации дуги аорты, не позволяли адекватно визуализировать устья брахиоцефальных артерий и истинный канал нисходящей аорты, через поперечную аортотомию в восходящем отделе, что осложняло процесс имплантации. На основе полученного опыта в 2012 году устройство подвергли модернизации,

разделив его на два варианта. Из общих радикальных изменений было то, что в проксимальной части стент-графта (уровень имплантации в дугу аорты) были удалены стентовые элементы (рисунок 11 В, Г). В 1-й модификации в сосудистой части бранши для ветвей дуги аорты уже были имплантированы стент-графты (рисунок 11 В). Во 2-й модификации сосудистая часть и бранши для ветвей дуги аорты были представлены дакроновым протезом, стентовые элементы доставлялись отдельно во время хирургического вмешательства (рисунок 11 Г). Расстояние между ветвями протеза была расширена до 10–12 мм. Интраоперационно аортотомный разрез дополняли продольным рассечением дуги аорты, авторы описали как «техника открытой дуги». Как покажет время жизнеспособной оказалась модификация 1 типа, после модификации устройства в 2014 г. выполнено 25 вмешательств, из них 23 имплантации устройства 1-й модификации [93]. Позже, в 2017 г., опубликовали результаты применения стент-графта 1-й модификации у 116 пациентов с острым расслоением аорты [94]. Данные отражены в таблице 2.

#### *Fontus (MircoPort, Шанхай, Kumaï)*

Fontus — гибридный протез с 1 дополнительной стентированной браншей, разработанный компанией Microport [95]. Он кардинально отличается от своего предшественника (Cronus) и является его следующей генерацией. Гибридный стент-графт стандартно состоит из двух частей. Сосудистая часть представлена линейным дакроновым протезом. В стент-графтовой части протеза, стентовые элементы Z-образной формы, формованные из нитиноловой проволоки. Дополнительно в стент-графтовой части имеется бранша для эндопротезирования ЛПКА. Размерный ряд представлен диаметром сосудистой части протеза от 22 до 34 мм, стент-графтовой части 20–32 мм, длина сосудистой части 3–10 см, длина стент-графтовой части 8–20 см. Диаметр бранши гибридного протеза для ЛПКА варьирует от 8 до 14 мм, длина 3–4 см [61, 95]. Система доставки классически состоит из основного мягкого стержня для стент-графтовой части с отводящей ветвью для ЛПКА и рукоятки. После обжима стентовые элементы фиксируются в мягкой оболочке к системе доставки. Отличительной особенностью является возможность позиционирования стентированной ветви через рукоятку системы доставки в переднезаднем направлении. Подробности об используемых материалах и методах фиксации стент-графта в сети Интернет ограничены.

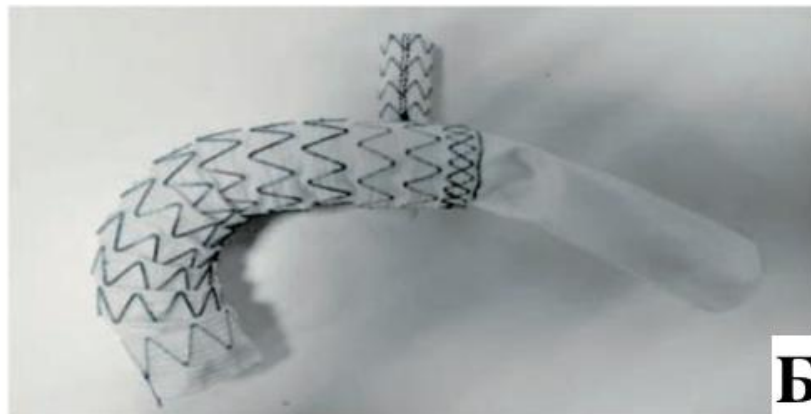
В 2018 г. представлены первые клинические результаты нового гибридного протеза Fontus (рисунок 12 А). Набор пациентов осуществляли с июля 2016 г. по октябрь 2017 г. Общую выборку составили 32 пациента, контрольная группа представлена пациентами которым имплантировали гибридный протез Cronus (n=17) и экспериментальная группа представлена с гибридным протезом Fontus (n=15) [95]. Анестезиологическое обеспечение и условия проведения оперативного вмешательства было стандартным для реконструкции дуги аорты. В

целом не было выявлено значимой разницы по летальности и послеоперационным осложнениям. Авторами, также не было выявлено значимой разницы по аортальным событиям, инфекционным осложнениям и необходимостью в повторном госпитализации спустя 6 месяцев. Выявлено, что ложный канал на уровне грудной аорты тромбировался чаще в группе Fontus, нежели в группе Croupus [95]. Основные клинические результаты представлены в таблице 2.

На данный момент можно признать, что эта конструкция системы доставки является самой совершенной.



图 1 释放前的 Fontus 术中支架



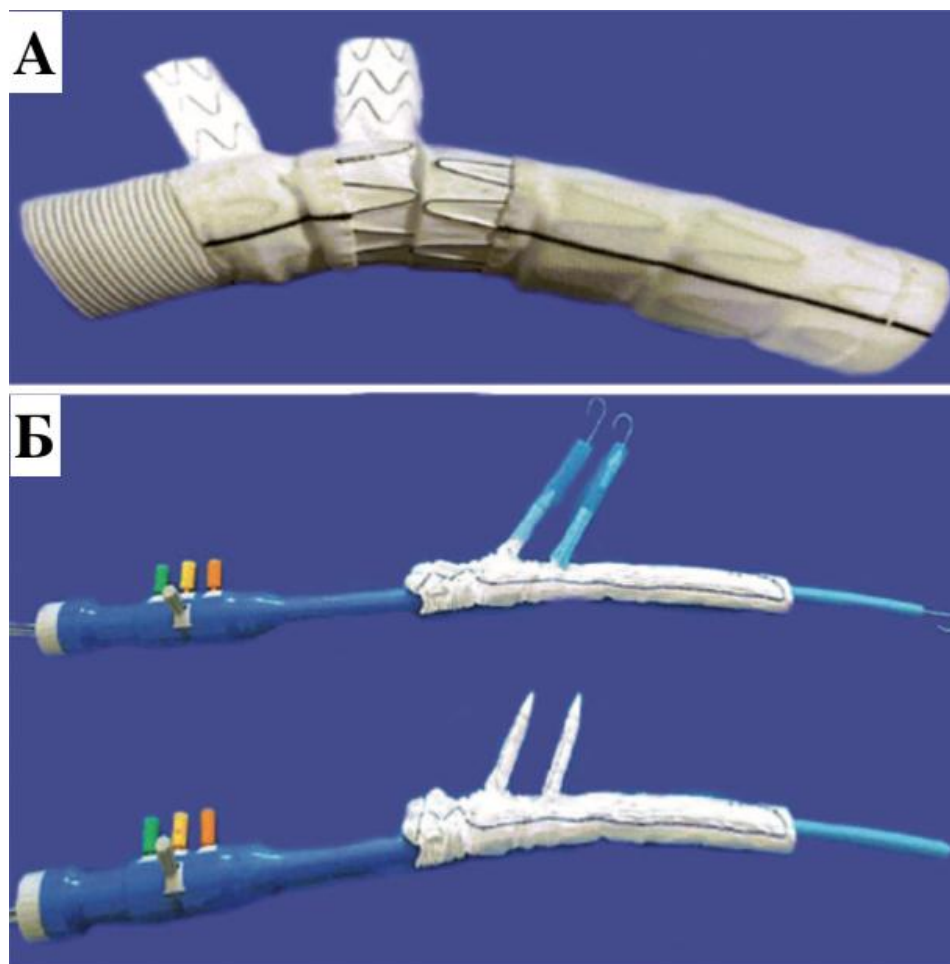
**Рисунок 12 - Fontus (MircoPort, Шанхай, Китай): А — гибридный стент-графт с системой доставки; Б — в развернутом состоянии [95]**

*Xuper (LifeTech Scientific Co., Ltd, Шэньчжэнь, Китай)*

Xuper — гибридный стент-графт с двумя браншами, является продуктом компании LifeTech. Состоит из стент-графтовой части с 2-мя дополнительными стентированными браншами и сосудистой части протеза. Стентовые элементы изготовлены из нитиноловой проволоки Z-образной формы, стент-графтовая часть в основе представлена из ПТФЕ, а сосудистая часть представлена дакронным протезом. Размерный ряд длины стент-графтовой части протеза составляла от 40 до 160 мм, диаметр протеза от 20 до 36 мм. Бранши имеют длину 20, 25 или 30 мм, диаметр 10, 12, 14, 16 или 18 мм. Дистанция между двумя браншами составляет 3 мм (рисунок 13) [61, 96].

Клиническая апробация устройства проходила в период с 2013 по 2015 г., в исследование включено 21 пациент с острым расслоением аорты типа А. Все оперативные вмешательства проводились по методике Sun. Возраст пациентов составил  $48,6 \pm 8,5$  года. Отсутствовали большие кровотечения и показания к повторным вмешательствам в раннем послеоперационном периоде. Всего 1 случай (4,76 %) внутригоспитальной летальности, причиной смерти послужила полиорганная недостаточность. Основные клинические результаты представлены в таблице 2.

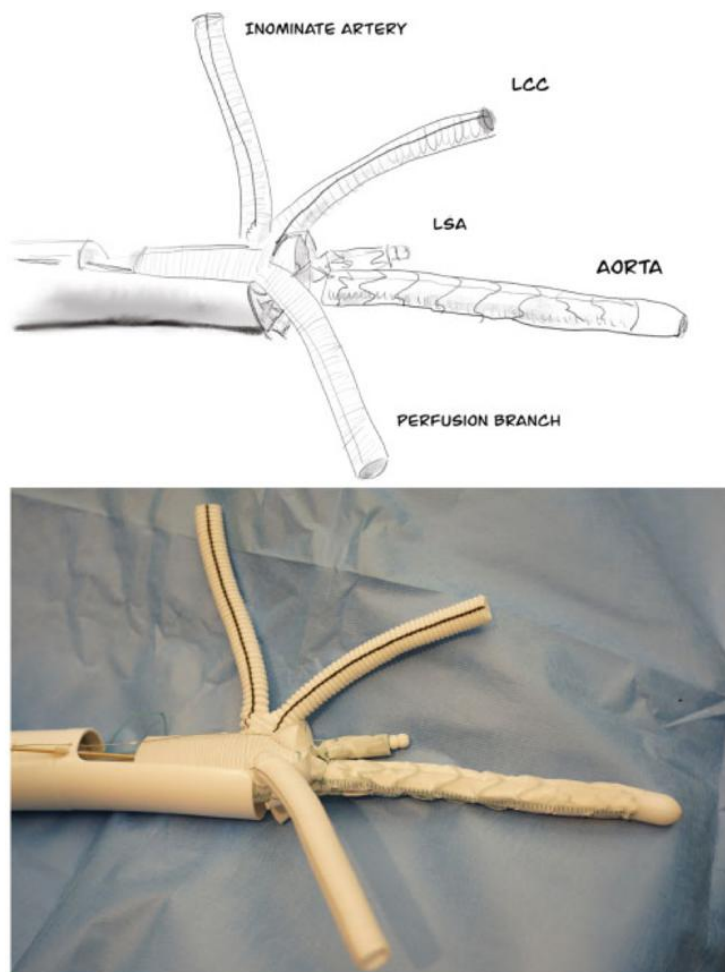
Получены удовлетворительные МСКТ результаты имплантации. Тромбоз ложного канала на уровне дуги аорты составлял 100%. На уровне бифуркации легочной артерии тромбоз ложного канала достигнут у 16 пациентов (84,2%) до выписки и у 18 пациентов (94,7 %) за весь период наблюдения.



**Рисунок 13 - Xuper (LifeTech Scientific Co., Ltd, Шэньчжэнь, Китай): А — стент-графт в развернутом виде; Б — стент-графт с системой доставки [96]**

За весь период наблюдения не зарегистрировано случаев эндолика, резидуальных расслоений, повторных операций, стент-графт-индуцированных дефектов интимы, ОНМК, поломки стента и ретроградных диссекций [96].

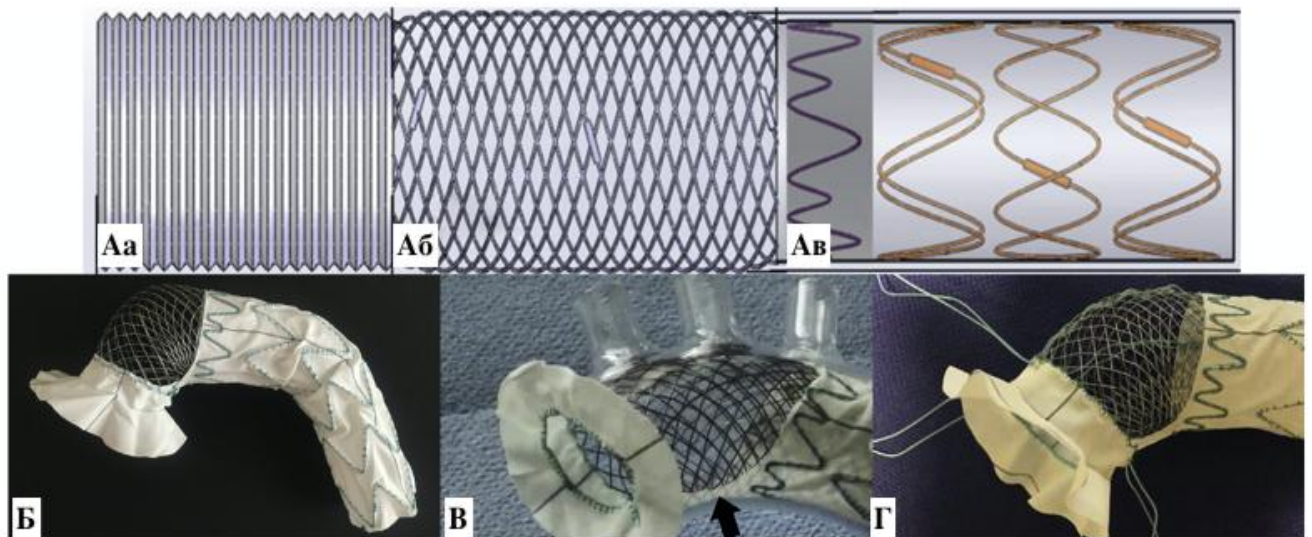
Имеются данные о разработке компанией CryoLife/Jotec гибридного стент-графта с боковой стент-графтовой браншей для ЛПКА. Новый гибридный протез состоит из сосудистой и стент-графтовой частей, выполненных из дакрона [97]. На переходе между двумя частями имеется дистальный дакроновый воротник (манжета) для облегчения наложения дистального анастомоза. Также в сосудистой части протеза находится инкорпорированный бифуркационный протез, предназначенный для отдельной реимплантации брахиоцефальной артерии и ЛОСА. Наиболее важным нововведением является боковая эндоваскулярная ветвь длиной 2,5 см и диаметром 1 см, которая расположена за дакроновой манжетой на стент-графтовой части протеза. Кроме того, имеется дополнительная боковая перфузионная бранша в сосудистой части протеза. Система доставки такая же, как у недавно разработанного протеза E-vita Open NEO (рисунок 14) [97]. Иные данные о результатах применения гибридного протеза с боковой ветвью для ЛПКА отсутствуют в сети Интернет.



**Рисунок 14 - Гибридный стент-графт с боковой ветвью для левой подключичной артерии [97]**

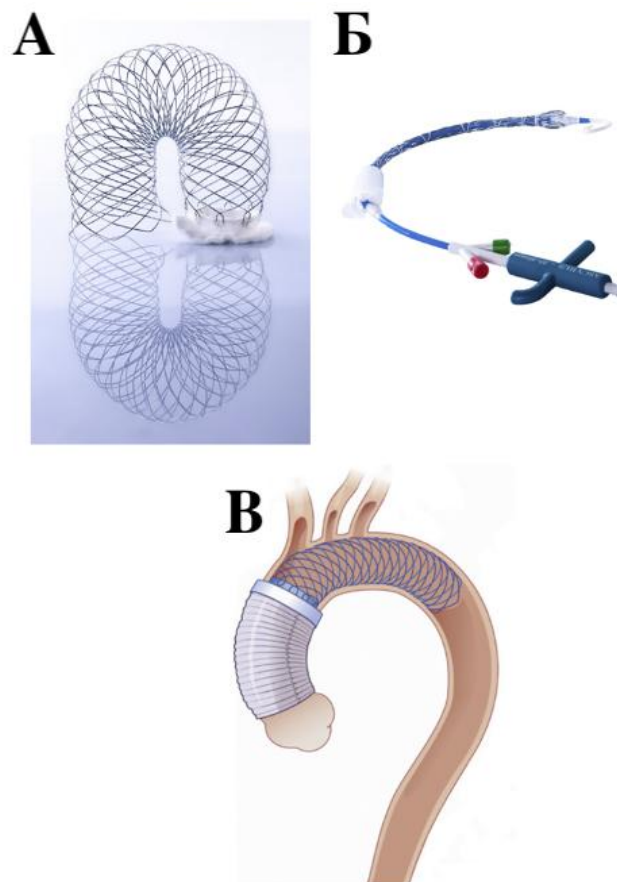
**Примечание.** Innominate artery — брахиоцефальная артерия; LCC — левая общая сонная артерия; LSA — левая подключичная артерия; aorta — аорта; perfusion branch — перфузионная бранша

Трехзонный гибридный протез E-Novia разработан для особой категории пациентов с острым расслоением аорты I типа и тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Протез состоит из 3 частей: сосудистой части; части из непокрытых плетеных нитиноловых проволок для эндопротезирования дуги аорты; стентированной части с Z-образными стентами (рисунок 15) [98]. После успешных экспериментов на животных была выполнена серия имплантаций стент-графта 6 пациентам с 2013 по 2015 г. При этом 5 больных были старше 70 лет, имели острое расслоение аорты I типа с синдромом мальперфузии в том числе и головного мозга. Во внутригоспитальном периоде погиб 1 пациент, причина летального исхода — правожелудочковая недостаточность. С учетом категории больных клинические результаты признали удовлетворительными [98]. К сожалению, отсутствуют иные публикации с клиническим применением данного устройства.



**Рисунок 15 - Поэтапная эволюция трехзонного гибридного трансплантата E-Novia [98]: А — первое поколение: сосудистая часть (Аа) для восходящей аорты, непокрытый стент (Аб) для дуги аорты и полностью покрытая стент-графтовая часть (Ав) для проксимального отдела нисходящей аорты в цельном виде; Б, В, Г — следующая генерация: сосудистая часть заменена манжетой из дакрона для формирования дистального анастомоза в нулевой зоне аорты, а непокрытая часть подвижна внутри дистального стент-трансплантата (Б). Конечное положение непокрытого стента внутри дуги аорты достигается простым маневром стягивания в дугу к брахиоцефальным артериям после установки стент-графта (В, Г). Мостик из полиэстерной ткани, соединенный проксимальной манжетой и дистальным покрытым стент-графтом, закрывает малую кривизну дуги и позволяет изменять длину малой кривизны на 5–10 мм (В, указано стрелкой) в соответствии с заданной анатомией дуги аорты. Продольные тракционные швы пересекают непокрытый каркас стента, обеспечивая расширение и стабилизацию стента в конечном положении путем вытягивания и завязывания узлов (Г)**

AMDS — это гибридный протез, предназначенный для лечения острого расслоения аорты. Отличительная особенность данного устройства — наличие полностью непокрытого синтетическим сосудистым протезом нитинолового каркаса. Конструктивно стент-графт рассчитан на установку в нулевой зоне аорты. Система доставки позволяет осуществлять антеградную имплантацию стент-графта и 10-миллиметровой проксимальной манжеты из тефлоновой ткани для формирования дистального анастомоза. По мнению авторов, манжета способствует профилактике разрывов интимы в области дистального анастомоза и герметизации ложного канала. Дистальная часть протеза имплантируется в дугу и нисходящий отдел аорты (рисунок 16 А, Б). После установки в аорту протез обеспечивает расширение истинного канала. Согласно заявлениям разработчиков, конструкция с непокрытым стентом восстанавливает анатомию дуги, одновременно уменьшая мальперфузию внутренних органов (рисунок 16 В). Стент-графт также может предотвратить повышение давления в результате возможных разрывов интимы у дистального конца стентированной части. Устройство AMDS доступно в различных размерах с длиной непокрытой части стента от 170 до 230 мм [99].



**Рисунок 16 - Гибридный протез AMDS: А — общий вид в развернутом состоянии; Б — в свернутом состоянии с системой доставки; В — устройство, имплантированное в позицию грудного отдела аорты [99]**

М. Montagner и соавт. опубликовали результаты первых 100 операций с применением устройства: все стент-графты имплантированы успешно, среднее время имплантации составило 3 мин [100, 101]. Основные клинические результаты представлены в таблице 2.

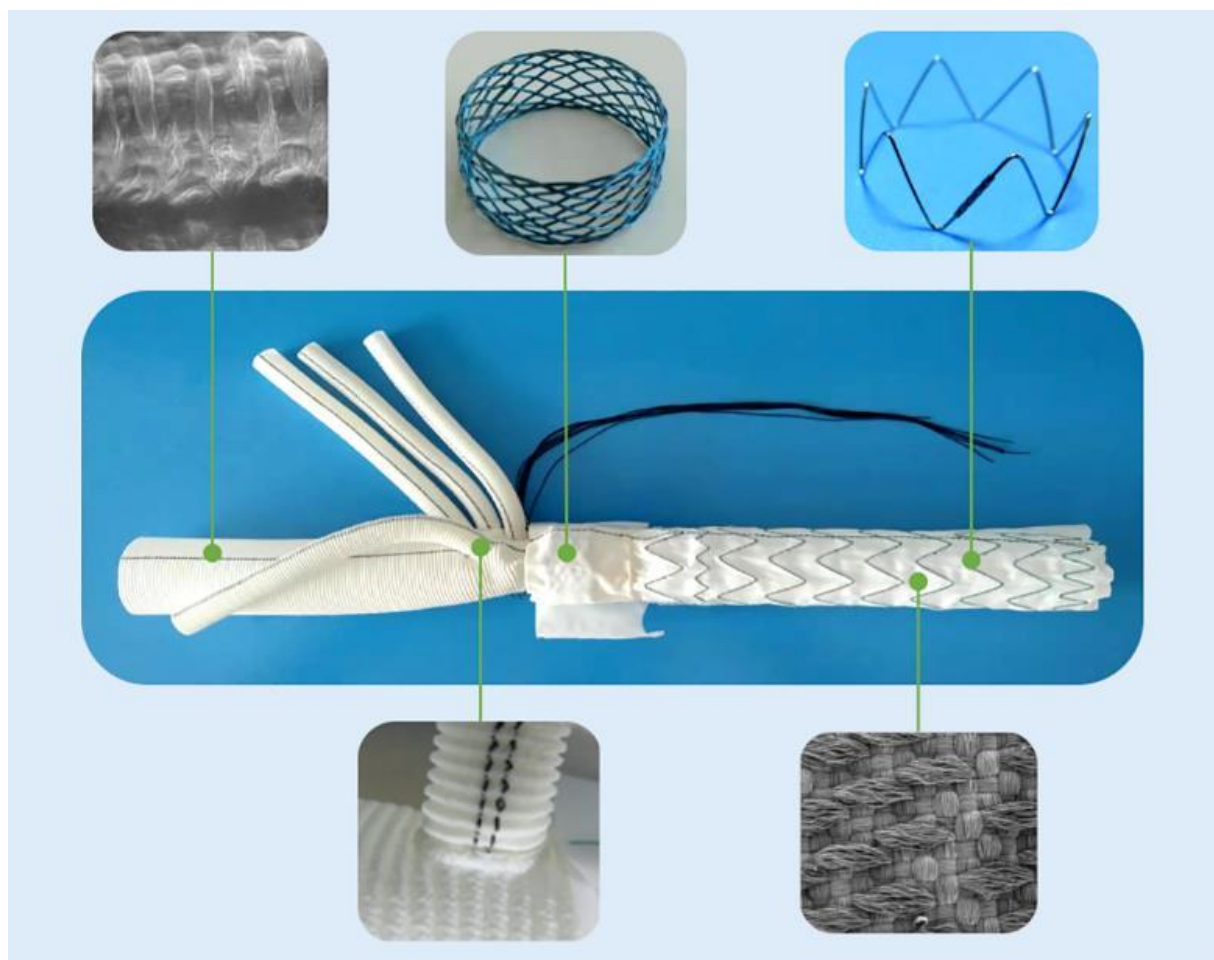
По данным многоцентрового ретроспективного исследования, после установки 57 гибридных протезов AMDS госпитальная летальность составила 16 %, частота новых инсультов — 4 %. Выявлен новый вид осложнения, связанный со стентовой частью протеза: в проекции кривизны дуги аорты зарегистрирован коллапс (перегиб) стента у 9 % (n = 5) [102].

### *SIS graft (Beijing Percutek Therapeutics Inc., Пекин, Китай)*

В 2020 г. опубликован клинический случай успешной имплантации бесшовного интегрированного стент-графта (Sutureless Integrated Stented (SIS) graft) [103]. В его основе лежит идея внутрипросветных аортальных колец. Подобная технология в хирургии грудного отдела аорты применялась в качестве замены дистального шовного анастомоза, и первое вмешательство было проведено в 1978 г., однако в дальнейшем методика не получила широкого распространения ввиду отсутствия значимых преимуществ над шовным формированием анастомоза [104, 105].

SIS graft стандартно состоит из сосудистой и стент-графтовой частей. Сосудистая часть представлена стандартным многобранаевым дакроновым протезом (рисунок 17) [103]. Стент-графтовая часть состоит из Z-образных стентовых элементов. Между сосудистой и стент-графтовой частями расположена бесшовная зона, многослойная по структуре. От внутреннего к наружному слою она включает слой дакрона с фиксирующими ширину бесшовной зоны нитями, эластичное поддерживающее нитиноловое кольцо и слой дакрона без фиксирующих нитей. Эластичное поддерживающее кольцо для бесшовной фиксации и стент-графтовая часть протеза изготовлены из нитинола и самораскрываются после высвобождения из системы доставки. Перед развертыванием они сжимаются и присоединяются к системе доставки. Последняя аналогична системе Thoraflex Hybrid. Для придания радиальной жесткости каркасу нитинолового аортального кольца исходно в протез проведены 4 шелковых шва, которые равномерно распределены по окружности нитинолового кольца. После развертывания протеза производится вытягивание и завязывание шелковых швов, нитиноловое кольцо сжимается в направлении оси протеза, за счет чего увеличивается внешнее радиальное усилие. Далее производится бесшовная фиксация к аорте путем наложения и затягивания внешнего хомута.

В 2022 г. опубликованы результаты пилотного исследования, в которое вошли 7 пациентов с острым и подострым расслоением аорты I типа по классификации DeBakey и 3 пациента с хроническим расслоением аорты. Оперативное вмешательство проводилось в условиях билатеральной антеградной перфузии головного мозга и гипотермического циркуляторного ареста при 28 °C [106]. Основные клинические результаты представлены в таблице 2.



**Рисунок 17 - Интегрированный бесшовный гибридный протез (Sutureless Integrated Stent Graft Prosthesis) [103]**

Таблица 2 - Сравнительная характеристика гибридных стент-графтов 2-го поколения

| Название                             | Fontus [95]              | Triple-branched stent graft [94]            | Xuper double branched stent-graft [96]         | FET-LSSB [97]                      | AMDS [101]                       | SIS graft [106]                                  | E-Novia [98]                            |
|--------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Производитель                        | MircoPort, Шанхай, Китай | Yuhengjia Sci & Tech Co., Ltd, Пекин, Китай | LifeTech Scientific Co., Ltd, Шэньчжэнь, Китай | CryoLife/Jotec, Хехинген, Германия | Ascyrus Medical, Бока-Ратон, США | Beijing Percutek Therapeutics Inc., Пекин, Китай | Jotec/CryoLife GmbH, Хехинген, Германия |
| Год начала применения                | 2017                     | 2008                                        | 2017                                           | –                                  | 2017                             | 2020                                             | 2016                                    |
| Материал-стент графта                | Нитинол (Z)              | Нитинол (Z)                                 | Нитинол (Z)                                    | Нитинол (Z)                        | Нитинол (B)                      | Нитинол (Z)                                      | Нитинол (Z+B)                           |
| Распространенность                   | Китай                    | Китай                                       | Китай                                          | –                                  | Европа, Азия                     | Китай                                            | Германия                                |
| Количество пациентов                 | 15                       | 116                                         | 21                                             | –                                  | 100                              | 10                                               | 6                                       |
| Время ИК, мин                        | 182,3 ± 47,5             | 131,5 ± 10,7                                | 210,2 ± 32,4                                   | –                                  | 190 [161; 241]                   | 110 [88; 125; 7]                                 | 178 ± 39                                |
| Время ОА, мин                        | 106,6 ± 25,0             | 50,0 ± 9,9                                  | 94,9 ± 18,0                                    | –                                  | 99 [75; 128]                     | 69,5 [51,2; 82,5]                                | 92 ± 21                                 |
| ПГМ, мин                             | 26,7 ± 9,1               | 17,2 ± 2,2                                  | 27,0 ± 10,4                                    | –                                  | 40 [34; 52]                      | 9 [8; 9]                                         | 34 ± 9                                  |
| Время ишемии внутренних органов, мин | 26,7 ± 9,1               | 17,2 ± 2,2                                  | 27,0 ± 10,4                                    | –                                  | 40 [34; 52]                      | 9 [8; 9]                                         | 34 ± 9                                  |
| Инсульты                             | 0                        | 0,86%                                       | 4,76%                                          | –                                  | 18%                              | 0                                                | 0                                       |
| Парапарез/плегия                     | 0                        | 0,86%                                       | 0                                              | –                                  | 0                                | 0                                                | 0                                       |
| Период наблюдения                    | 6 мес.                   | 1 год                                       | 3 года                                         | –                                  | Госпитальный                     | 1 год                                            | 3 года                                  |
| 30-дневная летальность               | 0                        | 3,4%                                        | 4,76%                                          | –                                  | 18%                              | 0                                                | 17%                                     |
| Общая выживаемость                   | 0                        | 94,8%                                       | 100%                                           | –                                  | 82%                              | 100%                                             | 66%                                     |

Примечание. ИК — искусственное кровообращение; ОА — окклюзия аорты; ПГМ — перфузия головного мозга, Z — Z-образная форма ячеек; В — плетеная форма ячеек стент-графтовой части

#### **1.4 Резюме**

Анализ опубликованных работ, посвященный различным разработкам и модернизациям гибридных протезов, показывает необходимость в создании новых перспективных устройств. Несмотря на достаточное количество существующих в разных странах мира браншированных гибридных стент-графтов или устройств с бесшовными соединениями, их производство и распространение локализовано лишь на внутренних рынках. Большой интерес в современных гибридных протезах в нашей стране, дороговизна иностранных аналогов определяют актуальность данной работы.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1 Общая структура эксперимента

Для достижения цели и решения поставленных задач был разработан дизайн экспериментального исследования (рисунок 18).

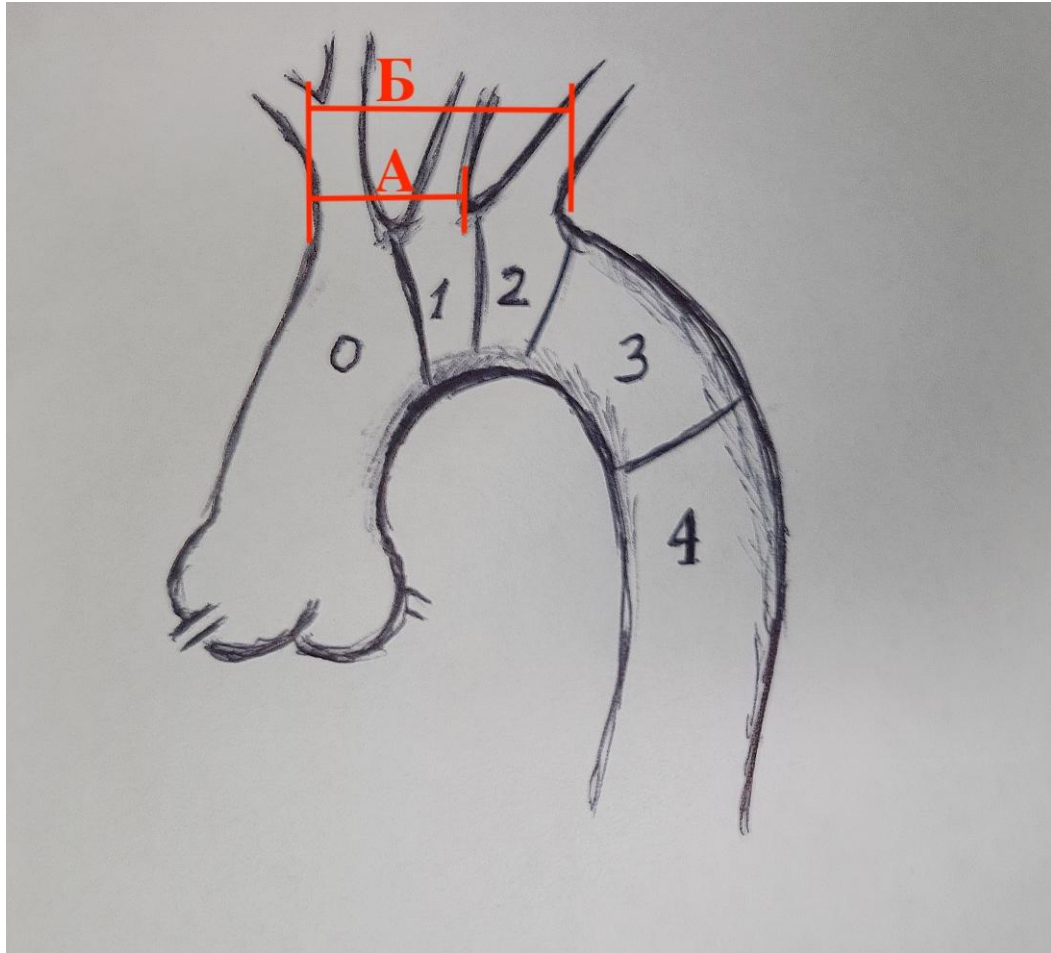
| Анализ анатомической<br>вариабельности дуги<br>аорты                                                                                                                                                                                                    | Разработка устройства                                                                                                                                                                                       | <i>In vitro</i>                                                                                                                                                                                                                                                                      | <i>In vivo</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• пациенты с расслоениями и аневризмами грудного отдела аорты (n = 127)</li> <li>• оценка вариабельности расположения ветвей дуги аорты</li> <li>• оценка диаметров грудного отдела аорты и ее ветвей</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• разработка устройства</li> <li>• разработка системы доставки</li> <li>• разработка собственной герметизирующей технологии с антибактериальным покрытием</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ГОСТ ИСО Р 7198 (для сосудистой части): тест на водопроницаемость, прочность, порозность протеза</li> <li>• ГОСТ ИСО Р 25539 (для стент-графтовой части): тест на устойчивость радиальному перегибу</li> <li>• цитосовместимость</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• имплантация крупным лабораторным животным (ландрас, дюркок), 6 свиней</li> <li>• интраоперационная оценка: имплантируемости устройства, транспротезного кровотечения</li> <li>• оценка отдаленных результатов: проходимости (ангиография), биологической совместимости (6 мес.)</li> </ul> |

**Рисунок 18 - Дизайн исследования**

### 2.2 Анатомическая вариабельность ветвей дуги аорты

Оценку анатомической вариабельности ветвей дуги аорты выполняли у пациентов, подвергшихся реконструкции дуги аорты. Отбор пациентов проводили из базы данных ФГБУ «НМИЦ им ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России в период с 2012 по 2019 г., были отобраны больные, подвергшиеся реконструкции дуги (полудуга/полное протезирование) и НГА («хобот слона»/«замороженный хобот слона»). В контрольную группу набрали лиц без патологии грудного отдела аорты. Пациентов включали в анализ при наличии результатов дооперационной МСКТ – ангиографии органов грудной клетки надлежащего качества. При анализе полученных данных проводили последовательный просмотр изображений с использованием мультипланарных реконструкций и построением трехмерных изображений. Измерения диаметров грудного отдела аорты производили на определенных уровнях согласно зональной классификации аорты, которая также известна как зоны Ишимару [107]. Диаметр всех сосудов измеряли в трехмерном режиме в поперечном сечении относительно направления оси потока крови. Замеры выполняли в нулевой зоне грудной аорты в 5 мм от устья БЦС, во 2-й зоне грудной аорты на уровне отхождения ЛПКА, в 3-й зоне грудной аорты уровень перешейка аорты соответствовал уровню бифуркации трахеи, в 4-й зоне грудной аорты уровень средней

трети нисходящего отдела аорты соответствовал синусам Вальсальвы. Далее рассчитывали протяженность дуги аорты. Помимо этого, проводили измерение расстояния (А) от начала БЦС до конца ЛОСА, второй размер (Б) включал расстояние от начала БЦС до конца левой подключичной артерии (рисунок 19).

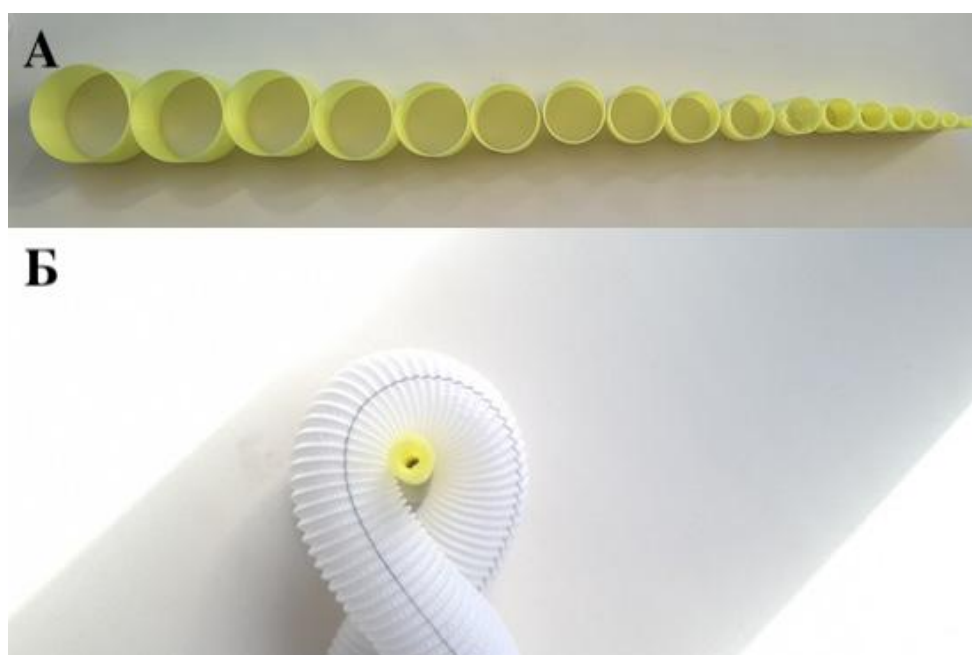


**Рисунок 19 - Изображение дуги аорты, зональная классификация: зона 0 — от синотубулярного соединения до дистального края устья брахиоцефального ствола, зона 1 — от проксимального края брахиоцефального ствола до дистального края левой общей сонной артерии, зона 2 — от проксимального края левой общей сонной артерии до дистального края левой подключичной артерии, зона 3 — от проксимального края левой подключичной артерии до 4-го грудного позвонка, зона 4 — ниже 4-го грудного позвонка. А — расстояние от начала брахиоцефального ствола до конца левой общей сонной артерии; Б — расстояние от начала брахиоцефального ствола до конца левой подключичной артерии**

Расслоение ветвей дуги аорты подразделяли на проксимальное и дистальное. Поражение бассейна БЦС определяли как проксимальное, если оно достигало уровня бифуркации БЦС, или как дистальное при вовлечении правой внутренней сонной артерии (ВСА). Для проксимального поражения ЛОСА условной границей считали сегмент от устья ЛОСА до уровня грудино-ключичного соединения, дистальным считали поражение, достигшее левой ВСА. Проксимальное поражение ЛПКА соответствовало 1-му сегменту ЛПКА, дистальное расслоение характеризовалось вовлечением 2-го и/или 3-го сегментов ЛПКА.

### 2.3 Определение радиуса перегиба синтетических сосудистых протезов

Для определения радиуса перегиба кривой сосудистого протеза применяли методику согласно ИСО 7198 (раздел 8.9). Радиус перегиба измеряли с помощью цилиндрических калибров известного диаметра радиусом в диапазоне от 4 до 42,5 мм с шагом 1,5 мм (рисунок 20 А). Формировали петлю из испытуемых образцов, внутрь которой помещали цилиндрический калибр максимального диаметра, и затягивали концы протеза в противоположных направлениях для уменьшения петли (рисунок 20 Б) с последующей заменой на калибр меньшего диаметра, повторяя испытания до появления перегиба или деформации, уменьшающих просвет протеза. Значением радиуса перегиба считали размер калибра, при использовании которого появлялись перегиб/деформация протеза.



**Рисунок 20 - Испытания на устойчивость к радиальному перегибу: А — цилиндрические калибры радиусом от 4 до 42,5 мм с шагом 1,5 мм; Б — формирование петли образца № 1, диаметр цилиндрического калибра 8 мм (радиус 4 мм)**

### 2.4 Оценка радиальной жесткости стент-графта

Для определения радиальной жесткости стентированной части гибридного протеза использовали тестер радиальных усилий RLU124 (Blockwise Engineering LLC, Темпе, США) (рисунок 21), сжимая протез радиально по всей длине на 10 мм от исходного диаметра со скоростью 10 мм/мин.

Тестированию подвергали полную конструкцию стент-графтов. Испытания проводили при температурах окружающей среды 24–26 °С и при 37 °С в 5 повторениях при каждой температуре. Мониторинг измерения радиальных сил при режимах нагрузки – разгрузки осуществляли с использованием универсальной испытательной машины ESM301L (Mark-10

Corporation, Копиаг, США). Результаты экспортировали в программу Microsoft Excel и выполняли перерасчет каждой точки по формулам (1, 2), рекомендованным производителем тестера RLU124:

$$TRF = F \cdot 2,099 \quad (1),$$

где TRF — значение радиальных сил, развиваемых испытуемым объектом;

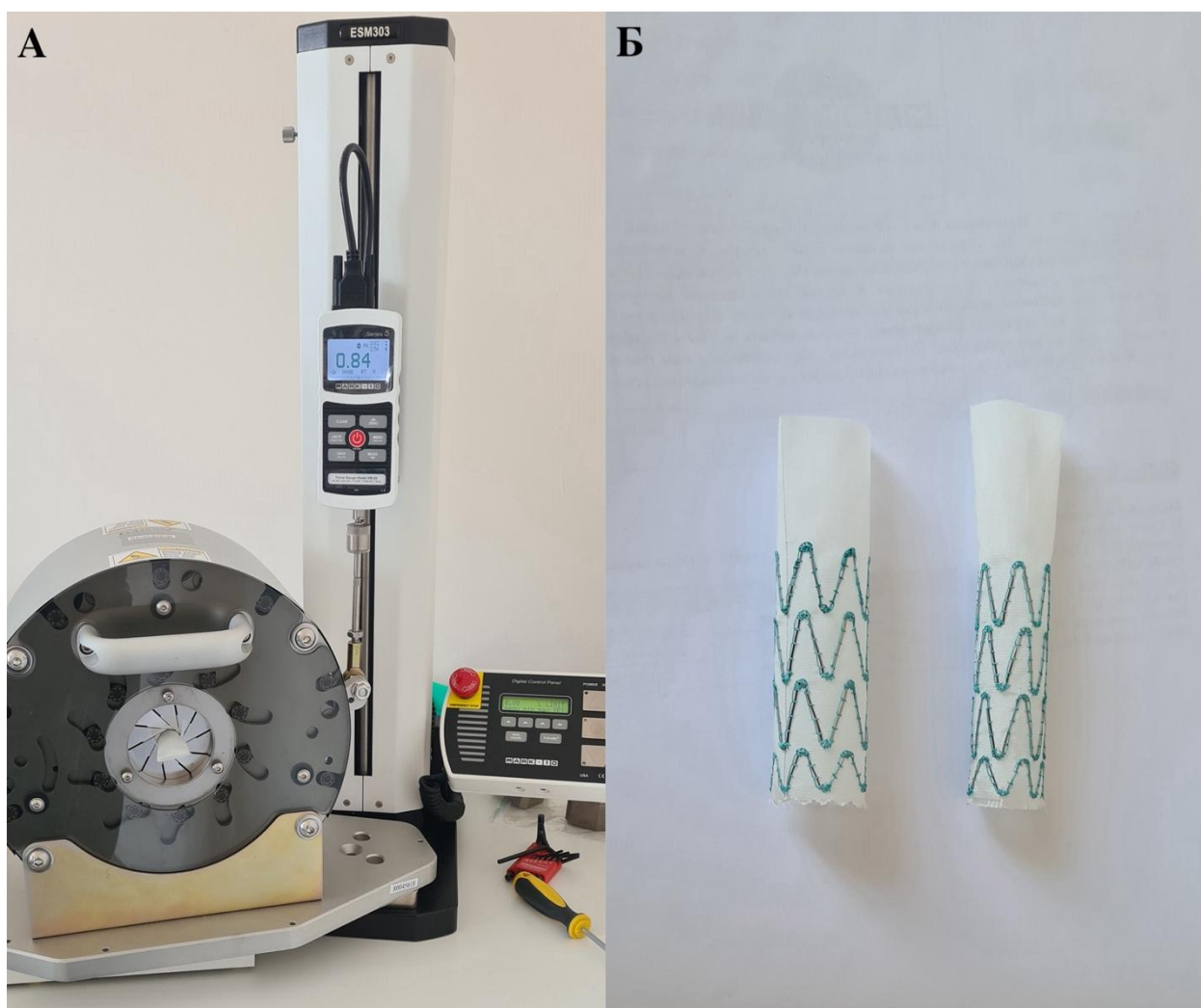
F — силы, детектируемые датчиком устройства;

$$\Delta D = \Delta x \cdot 0,9525 \quad (2),$$

где  $\Delta D$  — изменение диаметра тестируемого устройства;

$\Delta x$  — фиксируемое датчиком перемещение.

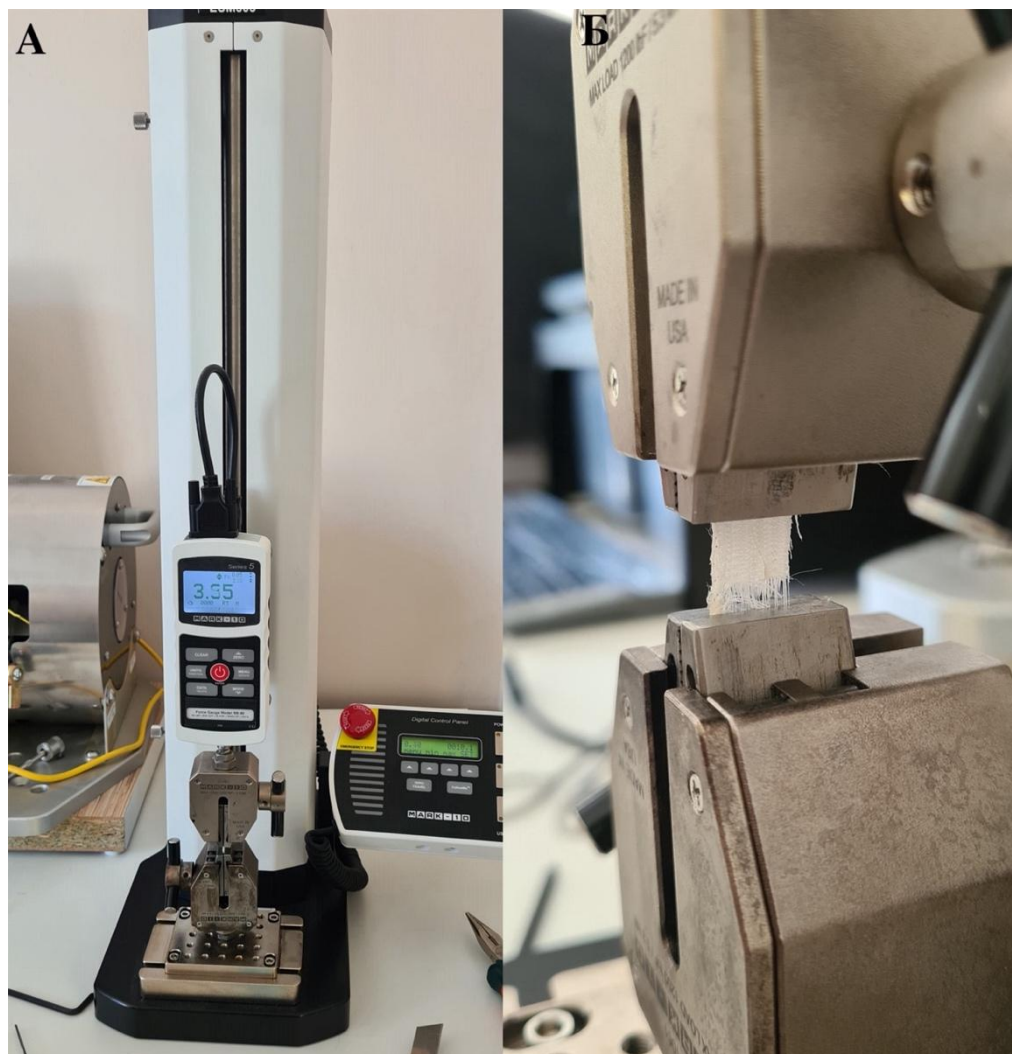
Полученные данные всех измерений использовали для построения кривых силы — деформации.



**Рисунок 21 - Испытание радиальной жесткости стент-графтов: А — тестер радиальных усилий RLU124 (Blockwise Engineering LLC, Темпе, США) с установленной стентированной частью сосудистого протеза для оценки радиального усилия; Б — стентированные части гибридного протеза диаметрами 20 и 16 мм**

## 2.5 Оценка прочности сосудистых протезов на разрыв

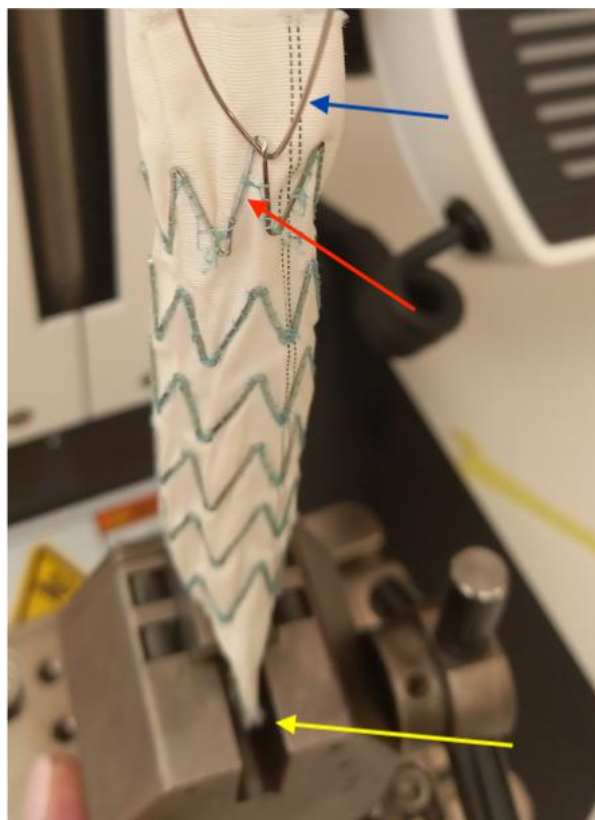
Для определения прочности синтетических протезов проводили оценку продольной прочности на растяжение согласно ГОСТ Р ИСО 7198-2013: концы протеза в виде трубки помещали в зажимы универсальной испытательной машины ESM 303 (Mark-10 Corporation, США), после чего растягивали с постоянной скоростью 125 мм/мин до достижения предела текучести или разрыва (рисунок 22 А, Б).



**Рисунок 22 - Испытание прочности сосудистых протезов: А — универсальная испытательная машина ESM 303; Б — образец протеза с разрывом**

## 2.6 Оценка прочности крепления стентовых элементов к тканому протезу

Для испытаний отобраны 5 образцов стент-графтовой части протезов диаметром 20 мм, прошедшие ранее испытания на радиальные силы при сжатии – расправлении. Каждый образец включает в себя трубчатый полиэфирный негофрированный протез (производитель — ГП «Научно-технологический парк БНТУ “Политехник”», Минск, Республика Беларусь) со стентовыми нитиноловыми элементами (рисунок 23), фиксированными к нему непрерывным обвивным швом, выполненным крученой полиэфирной нитью 5/0.



**Рисунок 23 - Испытания прочности соединения стентовых элементов с графтовой частью**

**Примечание.** Желтой стрелкой обозначен нижний держатель испытательной машины, синей — проволоочный адаптер, фиксирующий стентовый элемент и соединенный с верхним держателем испытательной машины, красной — начинающийся отрыв стенового элемента

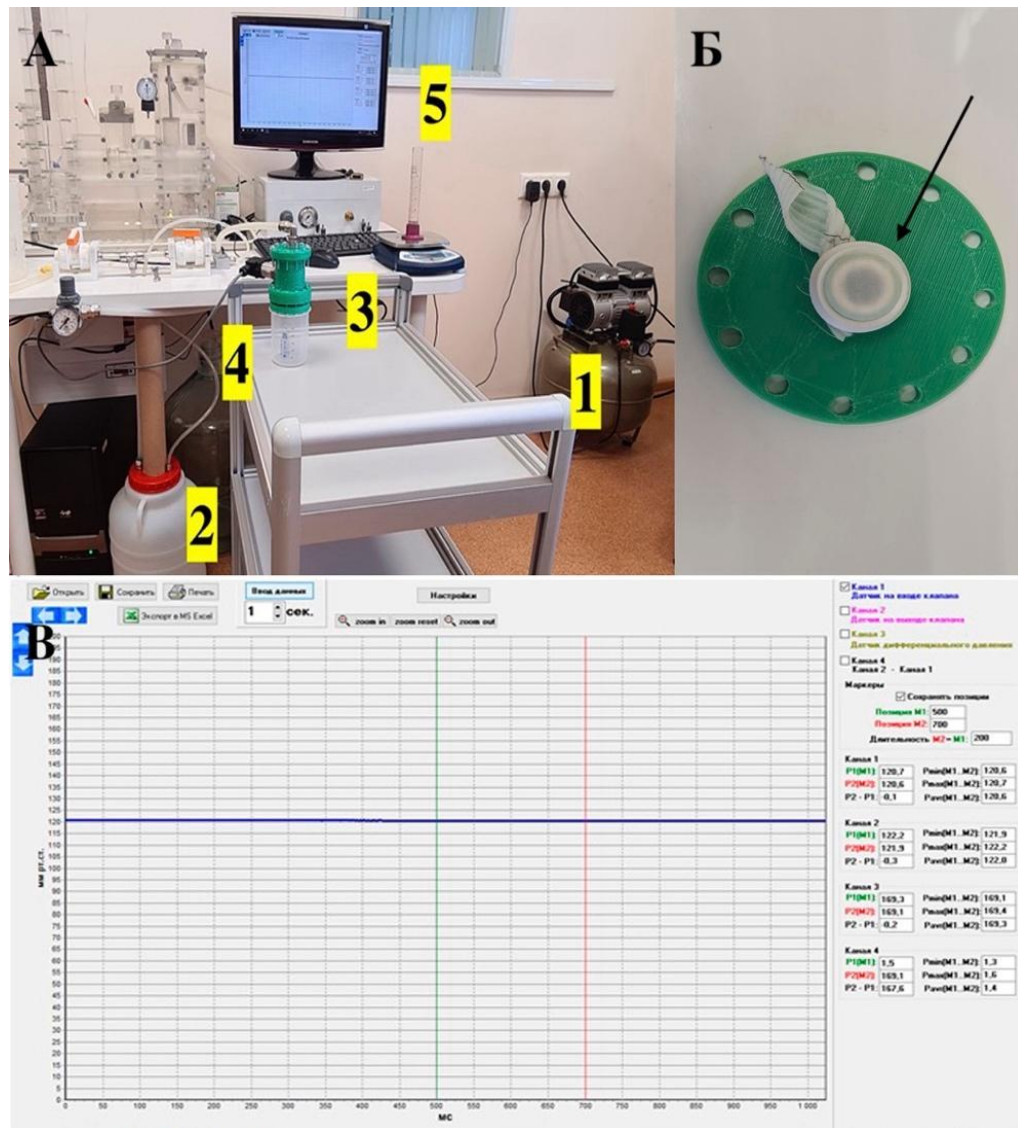
Прочность крепления отдельных стентовых элементов изучали с использованием универсальной испытательной машины ESM 303. Для этого закрепляли стеновый элемент и графтовую часть (синтетический сосудистый протез) в двух противоположно расходящихся держателях машины. Скорость движения держателей составила 50 мм/мин (рисунок 23). Результаты экспортировали в программу Microsoft Excel и выполняли построение графиков «сила/перемещение». На графиках находили точку отрыва, после прохождения которой происходит резкое падение нагрузки. Силу, необходимую для отрыва стента от графтовой части, определяли как прочность крепления.

## 2.7 Определение проницаемости для воды

Проницаемость оценивали по скорости протекания дистиллированной воды через стенку протеза. Испытания проводили при комнатной температуре в специально разработанном устройстве (рисунок 24 А, Б). Конструкция данного устройства выполнена в соответствии с ГОСТ Р ИСО 7198-2013.

В состав испытательного стенда входят:

1. Устройство для оценки проницаемости, включающее в себя датчик давления воды BD Sensor DMP 331, чувствительный в диапазоне 0–0,4 бар (ООО «БД СЕНКОРС РУС», Москва, Россия), и устройство фиксации образца (рисунок 24 А, Б).
2. Блок контроля давления стенда для проверки гидродинамических характеристик протезов клапанов сердца с программным обеспечением (ЗАО НПП «МедИнж», Пенза, Россия).
3. Безмасляный воздушный компрессор, резервуар (10 л) для дистиллированной воды, соединительные патрубки и вентили, мерная емкость (рисунок 24 А).



**Рисунок 24 - Испытание на проницаемость для воды: А — испытательный стенд, общий вид: 1 — воздушный компрессор, 2 — резервуар для дистиллированной воды, 3 — устройство фиксации образца, 4 — датчик давления воды BD Sensor DMP 331, установленный в устройство фиксации, 5 — монитор для слежения за давлением жидкости в системе; Б — фиксация испытуемого образца в расправленном состоянии резиновым ободком (указан стрелкой) в апертуру 0,78 см<sup>2</sup>; В — непрерывные данные о показателе давления в системе во время проведения испытаний**

Каждый испытуемый образец протеза после максимального растяжения гофрированных складок герметично фиксировали в устройстве с помощью резиновых прокладок (рисунок 24 Б); площадь поперечного сечения апертуры устройства для фиксации образца составляла  $0,78 \text{ см}^2$ . Гидростатическое давление в системе постепенно повышали до постоянного уровня  $120 \pm 2 \text{ мм рт. ст.}$  и контролировали на мониторе стенда (рисунок 24 В), после чего проходящий через стенку протеза за 1 мин объем жидкости фиксировали с использованием мерной емкости. Каждый образец тестировали в 5 повторах. После окончания испытаний рассчитывали скорость утечки воды на  $1 \text{ см}^2$  по формуле (3):

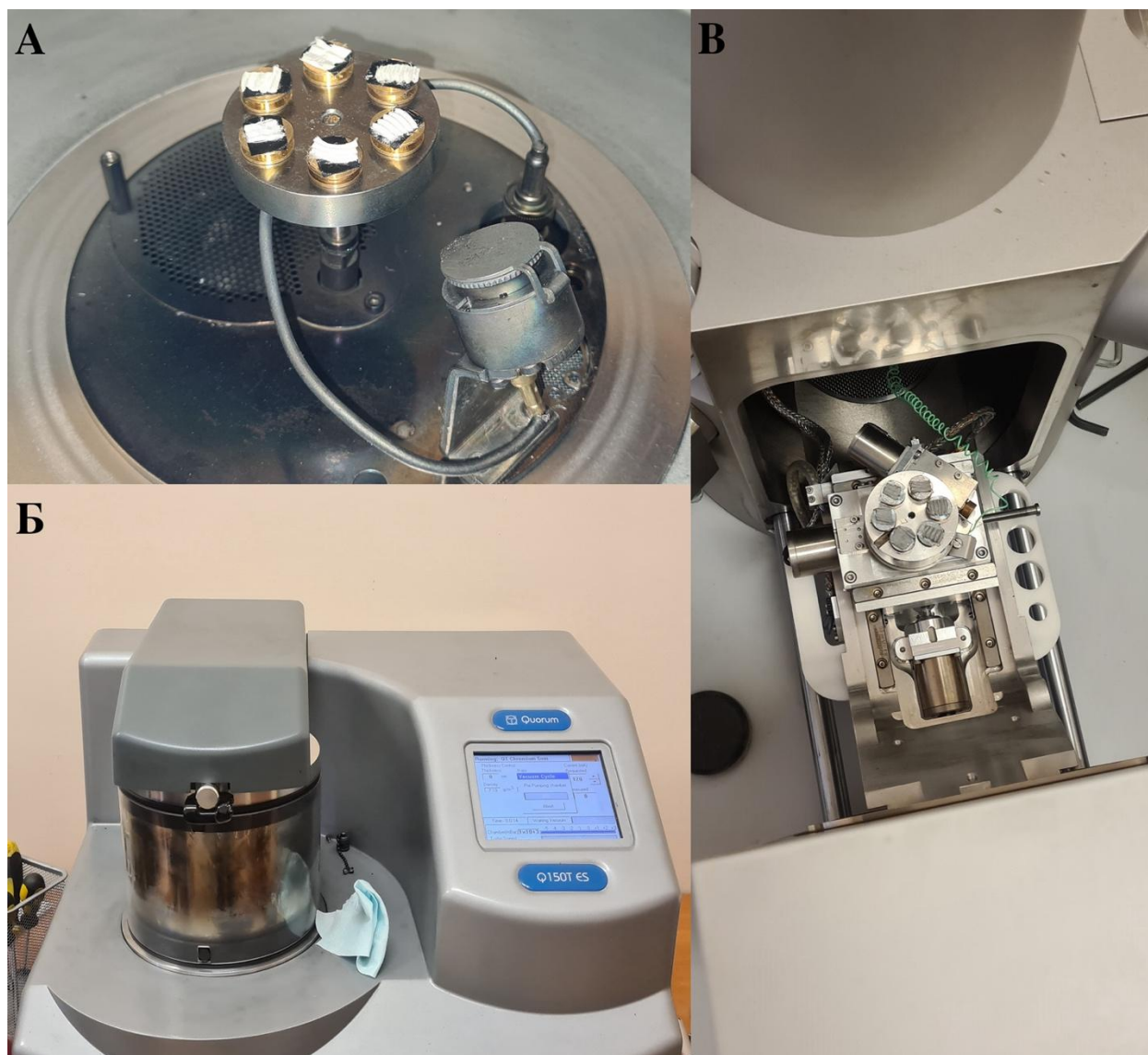
$$\text{проницаемость для воды} = Q/A, \quad (3),$$

где  $Q$  — скорость потока через образец (мл/мин);

$A$  — площадь поперечного сечения апертуры устройства для фиксации образца ( $\text{см}^2$ ).

## **2.8 Оценка микроструктуры протезов методом сканирующей электронной микроскопии (определение пористости протеза)**

Для выполнения сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) из каждого предварительно дезинфицированного и обеспыленного протеза готовили по 2 образца размерами  $3 \times 3 \text{ мм}$ . Каждый образец фиксировали к предметному столику углеродным скотчем либо внутренней, либо внешней поверхностью наружу (рисунок 25 А). После фиксации поверхность образца покрывали слоем углерода толщиной 20 нм в атмосфере аргона при ионном токе 6 мА и давлении 0,1 мм рт. ст. с использованием установки Q150T ES (Quorum Technologies, Лоутон, Великобритания) и просматривали с использованием сканирующего электронного микроскопа MIRA 3 (Tescan, Брно, Чехия) (рисунок 25 Б, В). Полученные снимки анализировали в программе ImageJ для получения качественных данных о структуре плетения и количественных данных о размерах пор.



**Рисунок 25 - Подготовка к проведению сканирующей электронной микроскопии:**  
**А** — образцы сосудистых протезов, фиксированные к предметному столику углеродным скотчем; **Б** — установка для напыления образцов Q150T ES (Quorum Technologies, Лоутон, Великобритания); **В** — загрузка образцов после напыления хромом в сканирующий электронный микроскоп MIRA 3 (Tescan, Брно, Чехия)

## 2.9 Оценка свойств герметизирующей пропитки протеза

Для проведения испытаний обработали гофрированные и негофрированные протезы, изготовленные из полиэтилентерефталатного волокна (ПЭТ) 74dtex S110 (Gruschwitz Textilwerke AG, Лойткирх, Германия) в Научно-технологическом парке БНТУ «Политехник», с плотняным переплетением, где раппорт утка и основы составляет 2 к 2 ( $R_o/R_y = 2/2$ ).

Этапы и составные части пропитывающего раствора подробно описаны в разделе 4.7. Все испытания провели на 9 контрольных и пропитанных протезах, последние различались составом герметизирующей пропитки. Методы испытаний и количество образцов указаны в таблице 3.

### **2.9.1 Оценка антибактериальных свойств герметизирующей пропитки**

Для проведения испытаний подвергли пропитыванию негофрированные протезы диаметром 14 мм и длиной 50 мм согласно таблице 3. После пропитывания участки негофрированного протеза обрезали в форме круга диаметром 5 мм на лазерной установке для раскроя биологической ткани «Мелаз-Кардио» (ФГБУН Институт лазерной физики СО РАН, Новосибирск, Россия). Бактериологическое исследование проводили на основе диско-диффузионного метода (ДДМ) в соответствии с клиническими рекомендациями «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам». Использовали питательную среду агар Мюллера – Хинтона (BIO-RAD, Марн-ла-Кокетт, Франция). Для приготовления инокулята использовали метод прямого суспендирования колоний в стерильном изотоническом растворе до плотности 0,5 по стандарту мутности МакФарланда. Тестирование проводили с культурами грамположительных микроорганизмов *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212), *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213), суспензию которых наносили на поверхность агара Мюллера – Хинтона и затем помещали диски диаметром 5 мм, пропитанные раствором желатина с антибактериальным препаратом и без него. Количество испытуемых образцов указано в таблице 3.

Чашки инкубировали в термостате при температуре 36 °С в течение 24 ч, после чего учитывали результат путем измерения диаметра зоны подавления роста вокруг дисков, расчет измерений проводили в миллиметрах.

### **2.9.2 Оценка радиуса перегиба**

Для проведения испытаний на радиус перегиба процедуре пропитывания подвергали гофрированные протезы длиной 150 мм и диаметром 20 мм. Методология испытания соответствует разделу 2.3. Количество испытуемых образцов указано в таблице 3.

### **2.9.3 Оценка проницаемости для воды**

Методология проведения испытаний соответствует разделу 2.7. Количество испытуемых образцов указано в таблице 3.

**Таблица 3 - Методы и количество образцов, применяемые в анализе**

| Группа | Объект исследования          | Метод испытания и количество образцов |                   |     |                   |           |
|--------|------------------------------|---------------------------------------|-------------------|-----|-------------------|-----------|
|        |                              | Радиус перегиба                       | Водопроницаемость | ДДМ | Цитосовместимость | СЭМ + ЭДС |
| 0      | Контроль                     | 12                                    | 6                 | 24  | 10                | 8         |
| 1      | Желатин типа А               | 4                                     | 6                 | 24  | 10                | 8         |
| 2      | Желатин типа А + ванкомицин  | 4                                     | 6                 | 24  | 10                | 8         |
| 3      | Желатин типа А + цефтриаксон | 4                                     | 6                 | 24  | 10                | 8         |
| 4      | Желатин типа А + рифампицин  | 4                                     | 6                 | 24  | 10                | 8         |
| 5      | Желатин типа В               | 4                                     | 6                 | 24  | 10                | 8         |
| 6      | Желатин типа В + ванкомицин  | 4                                     | 6                 | 24  | 10                | 8         |
| 7      | Желатин типа В + цефтриаксон | 4                                     | 6                 | 24  | 10                | 8         |
| 8      | Желатин типа В + рифампицин  | 4                                     | 6                 | 24  | 10                | 8         |

*Примечание. ДДМ — диско-диффузионный метод; СЭМ — сканирующая электронная микроскопия; ЭДС — энергодисперсионная рентгеновская спектроскопия*

## **2.10 Оценка цитосовместимости разработанных протезов**

Исследование проводили с использованием эндотелиальных клеток EA.hy926, которые были предоставлены доктором C.J. Edgell (Carolina University, США). Клетки культивировали в среде DMEM/F12 (Gibco, Карлсбад, США) с добавлением 10% фетальной телячьей сыворотки (FCS; Hyclone, Логан, США), 2 mM L-глутамина (ICN, Коста-Меса, США) и 40 мкг/мл гентамицина сульфата (ОАО «Дальхимфарм», Хабаровск, Россия) во влажной атмосфере с 5 об.% CO<sub>2</sub> при 37 °C до образования сливающегося монослоя. Клетки культивировали в колбах с заменой питательной среды каждые 3 или 4 дня и удаляли Трипсин-Версеном (ООО «БиолоТ», Санкт-Петербург, Россия) во время пассирования.

### **2.10.1 Непрямая цитотоксичность образцов**

Для приготовления экстрактов плоские образцы (9 мм × 9 мм × 0,5 мм) инкубировали в полной питательной среде (DMEM/F12 с добавлением 10% FCS, 2 mM глутамина и 40 мкг/мл гентамицина) в течение 72 ч при 37 °C и в соотношении площадь поверхности/объем, равном 1,25 см<sup>-1</sup>. Впоследствии образцы извлекали из среды, и экстракты использовали для определения цитотоксичности в отношении клеток EA.hy926.

Клетки EA.hy926 высевали в 96-луночный планшет для культивирования из расчета  $1 \times 10^4$  клеток на лунку и инкубировали в течение 24 ч для обеспечения прикрепления. Затем среду удаляли и добавляли 100 мкл экстракта с последующим культивированием еще в течение 72 ч. Затем жизнеспособность клеток определяли с помощью теста на 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-

2,5-дифенил-2Н-тетразолий бромид (МТТ) (Sigma-Aldrich, Дармштадт, Германия) в соответствии с инструкциями производителя. В каждую лунку добавляли МТТ ( $5 \text{ мг/мл}^{-1}$ ), и инкубацию продолжали еще в течение 4 ч. Кристаллы формазана растворяли в 150 мкл диметилсульфоксида (PanReas AppliChem, Дармштадт, Германия). Поглощение растворенных кристаллов формазана измеряли при длине волны 492 нм с помощью устройства для считывания многослойных пластин Stat Fax-2100 (Awareness Technology Inc., Палм-Сити, США). Жизнеспособность клеток рассчитывали с использованием уравнения (4):

$$\text{жизнеспособность клеток} = \frac{A_{\text{экспериментальная группа}}}{A_{\text{контрольная группа}}} \times 100\%, \quad (4),$$

где  $A$  — оптическая плотность образцов.

Интактные клетки, культивируемые в среде DMEM/F12, были контрольной группой.

### **2.10.2 Адгезия и жизнеспособность клеток**

Клетки EA.hy926 высевали с плотностью  $5 \times 10^4$  клеток на образцы и культивировали в течение 3, 7 и 14 дней в 24-луночном планшете для культивирования клеток. Питательную среду заменяли каждые 3 или 4 дня. В каждый момент времени образцы дважды промывали стерильным фосфатно-солевым буферным раствором (ФСБ) и переносили в новые 24-луночные планшеты для культивирования тканей. Затем клетки удаляли из образцов с помощью Трипсин-Версена. Общее количество клеток после контакта с образцами измеряли на автоматическом счетчике клеток Countess II (Invitrogen, Карлсбад, США) после окрашивания 0,4% трипановым синим (Invitrogen, Карлсбад, США).

### **2.10.3 Распределение клеток**

Образцы помещали в лунки 24-луночного планшета и подвергали воздействию клеток ( $5 \times 10^4$  клеток на образец) с последующим культивированием в течение 3, 7, 14 дней. Распределение клеток определяли путем окрашивания флуоресцентными красителями, а именно акридиновым оранжевым (ООО «Диаэм», Москва, Россия;  $100 \text{ мкг/мл}^{-1}$ ) и йодидом пропидия (Медиген, Новосибирск, Россия;  $100 \text{ мкг/мл}^{-1}$ ). Затем образцы инкубировали в течение 10 мин при  $37^\circ\text{C}$  и исследовали с помощью микроскопа Axio Observer (Zeiss, Оберкохен, Германия).

#### **2.10.4 Сканирующая электронная микроскопия и энергодисперсионная спектроскопия**

Каждый образец расправляли, фиксировали и сушили при комнатной температуре в стерильных условиях. Перед исследованием образцы покрывали проводящим углеродным слоем толщиной 25–30 нм на приборе для нанесения углеродного покрытия методом термического испарения GVC-3000 (KYKY Technology Co., Ltd., Пекин, Китай).

Сканирующая электронная микроскопия и энергодисперсионная спектроскопия (СЭМ + ЭДС) образцов, содержащих клетки (7- и 14-дневная культура), и элементное картирование выбранных областей проводили с использованием сканирующего электронного микроскопа WIN SEM A6000LV (KYKY Technology Co., Ltd., Пекин, Китай), оснащенного системой EDX AzTecOne (Oxford Instruments, Абингдон, Великобритания). Наблюдение за образцами проводили с использованием детектора вторичных электронов при высоком напряжении электронов 20 кэВ и настройке электронного пучка 120 мА. Для каждого образца выбрали десять полей наблюдения, которые исследовали при увеличении 100×, 250×, 450× и 700×. Размеры наблюдаемых объектов измеряли с помощью операционной программы Microsoft KYKY SEM.

### **2.11 Экспериментальная часть *in vivo***

#### **2.11.1 Условия содержания животных**

Работа была выполнена на шести крупных лабораторных животных (свиньи пород ландрас, дюрок) с массой тела не менее 120 кг и в возрасте 6 месяцев.

Все процедуры с животными выполняли в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях, от 18 марта 1986 г. № 123 (г. Страсбург), и приказом Минздрава России от 1 апреля 2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики». Животных содержали в стационарных условиях вивария с естественным световым режимом, на стандартной лабораторной диете и со свободным доступом к воде.

Всем животным выполняли хирургическое вмешательство «Имплантация экспериментального гибридного протеза в нисходящий грудной отдел аорты» в стерильных условиях операционной. По завершении вмешательства и после пробуждения животного от наркоза его помещали на два дня в отдельную клетку с соответствующим послеоперационным уходом.

### **2.11.2 Анестезиологическое пособие**

Пособие проводили согласно принятому протоколу в ФГБУ «НМИЦ им ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России. Накануне операции животное осматривал ветеринарный врач. За 12 ч до операции животному давали доступ только к воде, лишая корма. За 1 ч до начала вмешательства, после подтверждения ветеринарным врачом удовлетворительного состояния, выполняли премедикацию (Золетил-100 в дозе 5–7 мг/кг внутримышечно у основания уха). При наступлении целевого уровня седации, который оценивали по снижению уровня рефлексов, для периферического венозного доступа катетеризировали подкожную вену на наружной поверхности уха (Venflon 18–20 G). На этапе индукции проводили ЭКГ-мониторинг и мониторинг сатурации (монитор IntelliVue MP40, Philips, Гамбург, Германия), а также преоксигенацию 100% кислородом через адаптированную для животных лицевую маску. Индукцию анестезии проводили внутривенным введением фентанила 0,005% (0,006 мг/кг), пропофола (6 мг/кг) и ардуана (0,1–0,15 мг/кг), после чего выполняли интубацию трахеи через рот методом прямой ларингоскопии клинком Miller № 4 (204 мм), эндотрахеальной трубкой диаметром 8 мм. После интубации трахеи животное переводили на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) аппаратом JulianPlus (Draeger, Любек, Германия). Исходные параметры ИВЛ были установлены с контролем по объему из расчета 6–8 мл/кг и положительным давлением в конце выдоха до 10 см вод. ст., с 50% подачей кислорода. Адекватность ИВЛ оценивали по показаниям капнографа и газоанализатора (i-STAT System; Abbott, Эббот-Парк, США), поддерживая состояние нормокапнии ( $\text{PaCO}_2$  36–43 мм рт. ст.). После перевода животного на ИВЛ анестезию поддерживали ингаляцией севофлурана 2–4 об.% и болюсным введением фентанила 0,001–0,002 мг/кг каждые 20 мин.

Перед началом оперативного вмешательства пунктировали по Сельдингеру бедренную вену и устанавливали центральный венозный катетер (Certofix Duo HF V920; B.Braun, Мельзунген, Германия; 9F (13G) для мониторинга центрального венозного давления (ЦВД) и внутривенной инфузии. Для мониторинга прямого артериального давления (АД) секционнo выделяли подкожную артерию внутренней поверхности бедра и устанавливали артериальную линию (Arteriofix Art.-Kath.-Set; B.Braun; 18G/160 мм). Для контроля почасового диуреза устанавливали мочевого катетер Фолея 8 Ch/Fr.

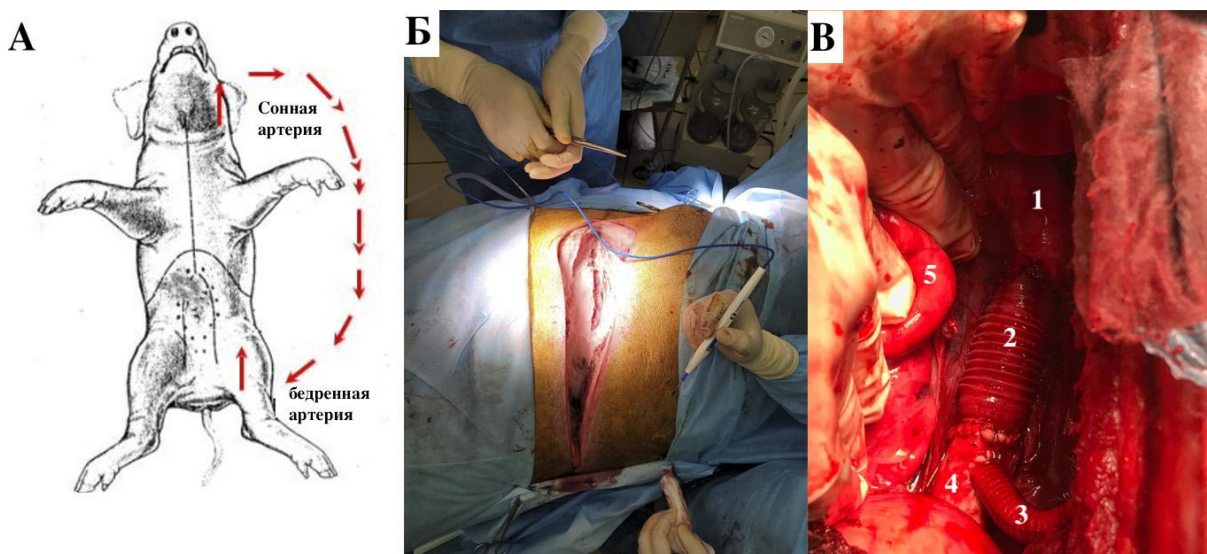
Антибактериальная профилактика включала в себя внутривенное введение 2 г цефазолина (1 г за 30 мин до кожного разреза и 1 г через 4 ч после начала операции).

На этапе окончания операции после наложения кожных швов прекращали подачу севофлурана в дыхательную смесь. На фоне восстановления самостоятельного дыхания, стабильной гемодинамики, при отсутствии признаков сердечной недостаточности, удовлетворительной оксигенации (оценивали по показателям газового состава артериальной крови: сатурация не менее 90%,  $\text{PaO}_2$  не менее 70 мм рт. ст.,  $\text{PaCO}_2$  33–45 мм рт. ст.) животное экстубировали. После

экстубации проводили мониторинг гемодинамики (АД, ЦВД), электролитного и газового состава крови, ЭКГ-мониторинг в течение 60 мин, затем транспортировали животное в виварий.

### **2.11.3 Техника имплантации гибридного протеза**

Доступ выполняли левой передне-боковой торакотомией по III межреберью с резекцией IV ребра. После системной гепаринизации (300 Ед/кг) для перфузии внутренних органов и задних конечностей проводили установку шунта в двух вариациях. Первый вариант — перфузия с помощью роликового насоса (активный шунт) (3–3,5 л/мин): формировали экстракорпоральный шунт для перфузии внутренних органов и спинного мозга в условиях нормотермии через контур искусственного кровообращения — от ЛОСА к дистальной трети нисходящей аорты/бедренная артерия (рисунок 26). Второй вариант — формирование пассивного шунта по аналогичной схеме, в качестве канюль применяли периферические артериальные канюли 14 и 16 Fr. В последующем проводили пережатие аорты и контроль перфузионного давления в бедренной артерии через пассивный или активный шунт.



**Рисунок 26 - Хирургические детали операции: А — схема формирования сонно-бедренного временного, пассивного шунтирования, красными стрелками показано направление потока крови; Б — боковой торакотомный доступ в III–IV межреберье; В — общий вид после основного этапа, гибридный протез в позиции нисходящей грудной аорты. 1 — перешеек нисходящей грудной аорты, 2 — сосудистая часть гибридного протеза, 3 — дополнительная отводящая бранша диаметром 8 мм (имитация левой подключичной артерии), 4 — дистальная часть нисходящей грудной аорты с имплантированной стентированной частью гибридного протеза, 5 — левое легкое**

Аорту пережимали между перешейком нисходящей аорты и 9-й межреберной артерией. Формировали анастомоз между сосудистым протезом 8 мм и нисходящей аортой (имитация ЛПКА). Резецировали участок грудной аорты на протяжении 2 см. Далее выполняли позиционирование и раскрытие стент-графта с последующим удалением системы доставки. Поэтапно формировали дистальный анастомоз между аортой и манжетой гибридного стент-графта,

после чего полипропиленовой нитью 4/0 выполняли проксимальный анастомоз между сосудистой частью протеза и перешейком НГА по типу «конец-в-конец». В дальнейшем формировали анастомоз между протезом 8 мм и внутригрудным сегментом ЛПКА. После восстановления кровотока по аорте для оценки объема кровопотери через сосудистую часть протеза производили окутывание марлевыми салфетками вокруг сосудистой части протеза на 5 минут, под контролем уровня АСТ и системного АД на уровне САД 110-120 мм рт.ст. Далее производили взвешивание марлевых салфеток и вычитание массы салфеток с перерасчетом показателей в мл, из расчета плотности крови 1,06 гр = 1 мл. Далее производилось измерение длины сосудистой части протеза и расчет площади поверхности имплантированной сосудистой части протеза по формуле (5):

$$S = 2 \times \pi \times R \times h \quad (5),$$

где S – площадь поверхности протеза; R – радиус протеза; h – высота протеза.

Полученные результаты использовались для расчета показателя кровопотери мл/см<sup>2</sup>/мин. После введения протамина поэтапно деканюлировали ЛПКА и НГА. Левую плевральную полость дренировали двумя ПВХ-трубками.

#### ***2.11.4 Послеоперационный период и наблюдение***

В послеоперационном периоде согласно принятому протоколу в ФГБУ «НМИЦ им ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, каждому животному назначали обезболивание в первые трое суток нестероидными противовоспалительными препаратами (кетопрофен 1,4 мг/кг внутримышечно с интервалом 12 ч). В первые 3 дня послеоперационного периода животные получали фраксипарин в дозировке 0,3 мл 2 раза в день, затем переходили на комбинацию пероральных антиагрегантных препаратов (клопидогрель 75 мг 1 раз в день и ацетилсалициловая кислота 75 мг 1 раз в день) в течение всего периода наблюдения.

Для профилактики инфекционных осложнений в послеоперационном периоде использовали антибиотикотерапию (цефазолин 2 г внутримышечно 1 раз в день в течение 7 дней). Обработку швов проводили 1 раз в день водным раствором хлоргексидина 0,05% и 10% раствором повидон-йод. На 14-й день, после заживления швов, выполняли их удаление.

#### ***2.11.5 Оценка проходимости гибридного протеза***

Пройодимость протезов оценивали с помощью селективной аортографии через 6 месяцев после операции перед выведением из эксперимента. В качестве контрастного препарата применяли Ультравист. Для введения контрастного вещества использовали инъекционную систему (инжектор) MEDRAD Mark V ProVis (Bayer, Леверкузен, Германия). Ангиоскопию проводили на передвижном рентгеновском аппарате OEC 9900 ELITE (GE HealthCare, Чикаго, США). Сосудистый доступ выполняли секционно, через правую сонную или бедренные артерии.

### **2.11.6 Выведение животного из эксперимента**

По истечении срока наблюдения выведение животных выполняли введением 100 мл 4% раствора хлорида калия в условиях общей комбинированной анестезии (пропофол 4–7 мг/кг, фентанил 0,006–0,008 мг/кг и ингаляции севорана 2–4 об.%). Вскрытие проводил ветеринарный врач разрезом по белой линии живота, продолженным на грудную клетку. Имплантат выделяли с тканями аорты реципиента на 5 см дистальнее и проксимальнее краев стент-графта.

### **2.11.7 Гистологическое исследование**

Для гистологического исследования приготовили парафиновые срезы толщиной 6 мкм из зон внутренней выстилки сосудистой и стент-графтовой частей, зоны анастомоза проксимального края сосудистого протеза и нативной аорты, области контакта балок стента и стенки нативной аорты. Материал забирали из указанных зон по 5 фрагментов размером 5 × 7 мм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике. Анализ препаратов выполняли на микроскопе Axioskop 40 (Zeiss, Оберкохен, Германия). На каждом препарате выполняли измерение толщины неоинтимы. Поскольку в сосудистой части базальная поверхность неоинтимы имела «волнообразную» форму, повторяя рельеф впадин и выступов гофрированного протеза, измеряли толщину по двум алгоритмам: от луминальной поверхности до «впадины» (максимальная толщина,  $n = 15$ ) и от луминальной поверхности до «выступа» (минимальная толщина,  $n = 15$ ). Толщину неоинтимы стент-графтовой части измеряли также в 15 участках.

### **2.12 Статистический анализ**

Результаты измерений анализировали в программах SPSS версии 22.0 (IBM, Чикаго, США) и Stata версии 14.0 (Stata Corporation, Колледж-Стейшен, США). Нормальность распределения непрерывных данных оценивали с использованием теста Шапиро – Уилка. При нормальном распределении непрерывные данные указывали как среднее  $\pm$  стандартное отклонение; если распределение отличалось от нормального, непрерывные данные рассчитывали, как медиану и межквартильный размах (25-й и 75-й процентиля). Категориальные данные представлены частотой распределения и процентным соотношением. Достоверность различий при нормальном распределении данных проверяли с помощью t-критерия Стьюдента, при отклонении от нормального распределения — по критерию суммы рангов Уилкоксона и Крускала – Уоллиса. Категориальные данные анализировали критерием хи-квадрат Пирсона; различия считали статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ . Корреляционный анализ выполняли с использованием коэффициента корреляции Пирсона ( $r$ ), для интерпретации результатов корреляции применяли шкалу Чеддока.

## ГЛАВА 3. АНАТОМИЧЕСКАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ГРУДНОЙ АОРТЫ

### 3.1 Анатомическая вариабельность ветвей дуги аорты

Анатомическое обоснование конструкции устройства является важным моментом в его разработке. Существует ряд различий анатомической вариабельности ветвей дуги аорты в зависимости от национальности и географии проживания пациентов. В связи с чем мы сочли необходимым проанализировать анатомическую вариабельность дуги аорты пациентов, проходящих лечение в нашем центре.

### 3.2 Общая характеристика пациентов

В работе проанализировано 127 пациентов, которым провели МСКТ – ангиографию дуги аорты. Больных разделили на три группы: расслоение аорты I типа по М.Е. DeBakey (1-я группа, n = 61), аневризма дуги и нисходящего отдела аорты (2-я группа, n = 14) и контрольная группа (3-я группа, n = 52). Общая характеристика пациентов представлена в таблице 4.

**Таблица 4 - Характеристика пациентов**

| Показатель                                     | Все<br>(n = 127)    | 1-я группа<br>(n = 61) | 2-я группа<br>(n = 14) | 3-я группа<br>(n = 52) | p      |
|------------------------------------------------|---------------------|------------------------|------------------------|------------------------|--------|
| Возраст, лет                                   | 55 [49–60]          | 54 [46,5–59]           | 60,5 [56–68]           | 55,5 [48,25–59]        | 0,015* |
| Рост, см                                       | 172<br>[166–177]    | 172<br>[166–177,5]     | 165<br>[155,5–177,5]   | 172<br>[167,25–177,8]  | 0,166  |
| Площадь<br>поверхности<br>тела, м <sup>2</sup> | 1,98<br>[1,83–2,19] | 1,99<br>[1,84–2,17]    | 1,79 [1,55–1,9]        | 2,01<br>[1,85–2,25]    | 0,002* |
| Масса тела, кг                                 | 90<br>[75,5–101]    | 82 [72–96]             | 66 [56–74]             | 85,5<br>[70,55–104]    | 0,002* |

*Примечание. Числовые данные указаны как медиана [25-й и 75-й процентиля]. \* — значения  $p < 0,05$  считаются статистически значимыми*

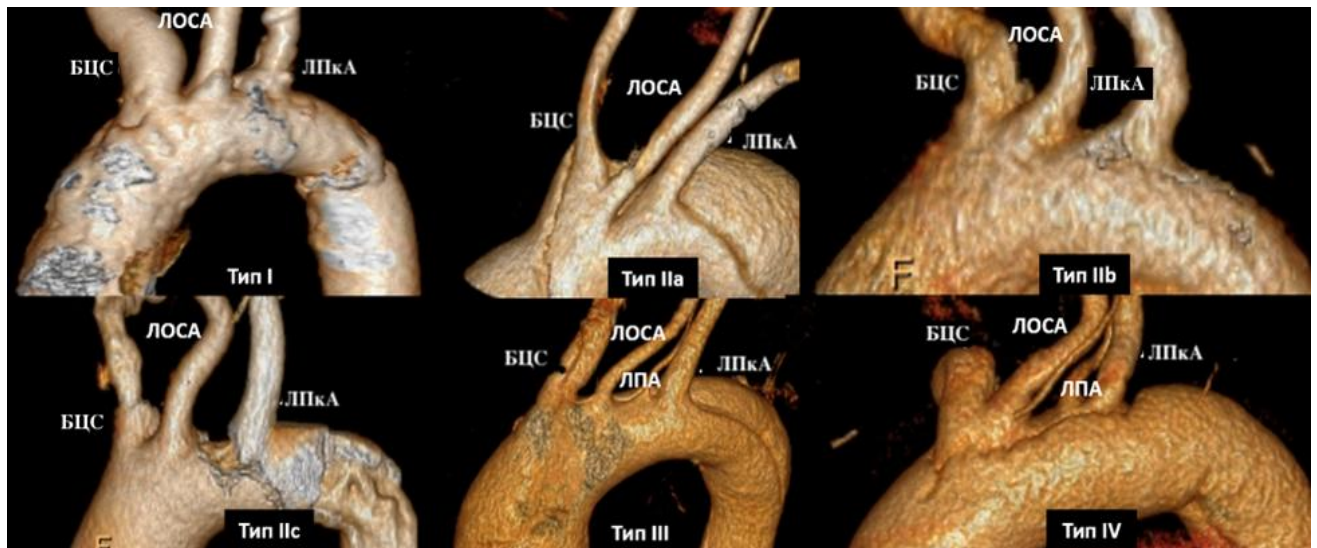
### 3.3 Вариации отхождения ветвей дуги аорты

По данным анализа, получены 4 типа анатомических вариаций отхождения ветвей дуги аорты (рисунок 27):

- Тип I (нормальная дуга аорты) представлен последовательным отхождением ветвей дуги аорты справа налево: БЦС, ЛОСА и ЛПКА с раздельным отхождением устьев от дуги аорты. Данный тип выявлен у 84 пациентов (66,1%).
- Тип II включает аномалии отхождения ЛОСА: «бычья дуга» аорты (Bovine arch)/общее устье БЦС и ЛОСА. Bovine arch характеризуется наличием двух ветвей дуги аорты. Первая ветвь представлена общим стволом и дает ветви правой подключичной артерии,

правой общей сонной артерии и левой общей сонной артерии, вторая ветвь представлена ЛПКА. Данный тип разделили на 3 подтипа:

- а) Bovine arch с длинным общим стволом (длина общего ствола  $> 10$  мм). Выявлен у 8 пациентов (6,3%);
  - б) Bovine arch с коротким общим стволом (длина общего ствола 5–10 мм). Выявлен у 11 пациентов (8,7%);
  - с) общее устье БЦС и ЛОСА (устье протяженностью до 5 мм). Последовательно справа налево отходят: БЦС, ЛОСА и ЛПКА. Выявлен у 19 пациентов (15%).
- Тип III характеризуется наличием 4 артерий дуги аорты и отхождением левой позвоночной артерии (ЛПА) от дуги аорты между ЛОСА и ЛПКА. Последовательно справа налево отходят: БЦС, ЛОСА, ЛПА и ЛПКА. Выявлен у 4 пациентов (3,1%).
  - Тип IV — комбинация Bovine arch и отхождения ЛПА от дуги аорты. Последовательно справа налево отходят: Bovine arch, ЛПА и ЛПКА. Выявлен у 1 пациента (0,8%).



**Рисунок 27 - Вариантная анатомия дуги аорты. Описания типов представлены выше**

**Примечание.** БЦС — брахиоцефальный ствол; ЛОСА — левая общая сонная артерия; ЛПКА — левая подключичная артерия; ЛПА — левая позвоночная артерия

### 3.4 Размеры аорты и брахиоцефальных артерий

При сравнении групп выявлена статистически значимая разница диаметров восходящего отдела, дуги и перешейка аорты ( $p < 0,001$ ). При сравнении диаметров ветвей дуги аорты выявлена статистически значимая разница по диаметрам БЦС, ЛОСА ( $p < 0,001$ ). Также отмечена разница между расстояниями БЦС – ЛОСА и БЦС – ЛПКА ( $p < 0,001$ ). Отсутствовала статистически значимая разница по диаметру ЛПКА (таблице 5).

Таблица 5 - Размеры аорты и ветвей дуги

| Показатель             | 1-я группа<br>(n = 61) | 2-я группа<br>(n = 14) | 3-я группа<br>(n = 52) | p        |
|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|----------|
| Диаметр аорты в 0 зоне | 40 [37–48]             | 42 [37,75–49,25]       | 31 [30–32]             | < 0,001* |
| Диаметр аорты в 2 зоне | 33 [30–40]             | 43 [38,25–45,75]       | 26 [24–28]             | < 0,001* |
| Диаметр аорты в 3 зоне | 33 [28–44,5]           | 44,5 [28,75–83,75]     | 24 [22,12–27]          | < 0,001* |
| Диаметр БЦС            | 15 [13–18]             | 15 [10,75–18]          | 11,5 [10,25–13]        | < 0,001* |
| Диаметр ЛОСА           | 8 [7,5–10]             | 8 [6,9–10,25]          | 7 [6,2–8]              | < 0,001* |
| Диаметр ЛПКА           | 11 [10–12,5]           | 10,5 [8,37–12,5]       | 10 [9–11,75]           | 0,092    |
| Расстояние БЦС – ЛОСА  | 30 [26–32]             | 31 [25–38,25]          | 25 [22–28,5]           | < 0,001* |
| Расстояние БЦС – ЛПКА  | 51 [45–58]             | 55 [51,5–59,5]         | 42,5 [40–48,75]        | < 0,001* |

Примечание: БЦС — брахиоцефальный ствол; ЛОСА — левая общая сонная артерия; ЛПКА — левая подключичная артерия. Числовые данные указаны в миллиметрах как медиана [25-й и 75-й процентиля]. \* — значения  $p < 0,05$  считаются статистически значимыми

Диаметр аорты в группе с аневризмами грудного отдела аорты был больше в зонах 2 и 3, чем у пациентов с расслоением аорты I типа ( $p < 0,05$ ) (рисунок 28).

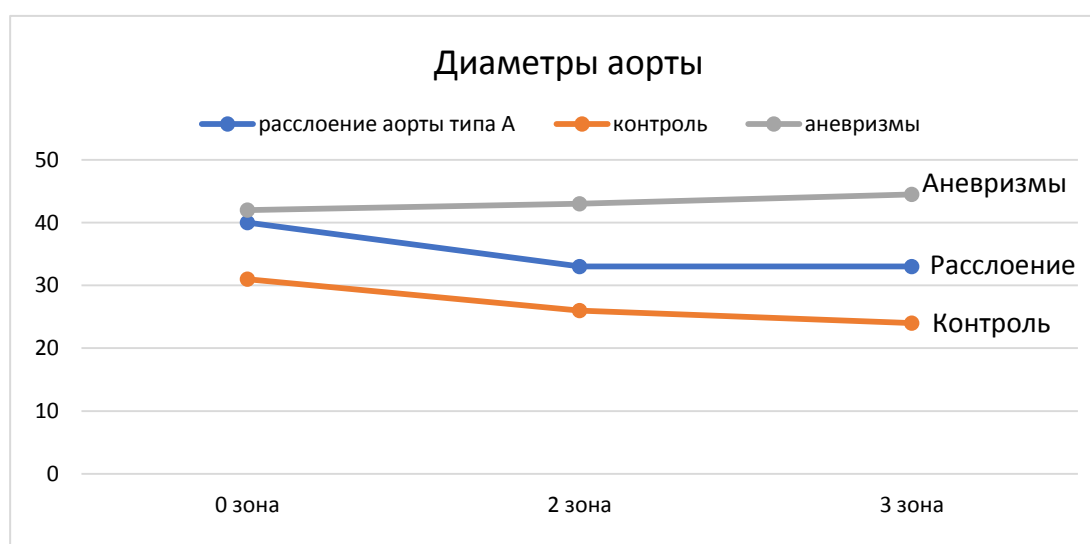


Рисунок 28 - Диаметры аорты в зависимости от зон грудной аорты

При анализе расстояний А (БЦС – ЛОСА) и В (БЦС – ЛПКА) между 1-й и 2-й группами статистически значимой разницы не получено,  $p = 0,32$  и  $p = 0,45$  соответственно.

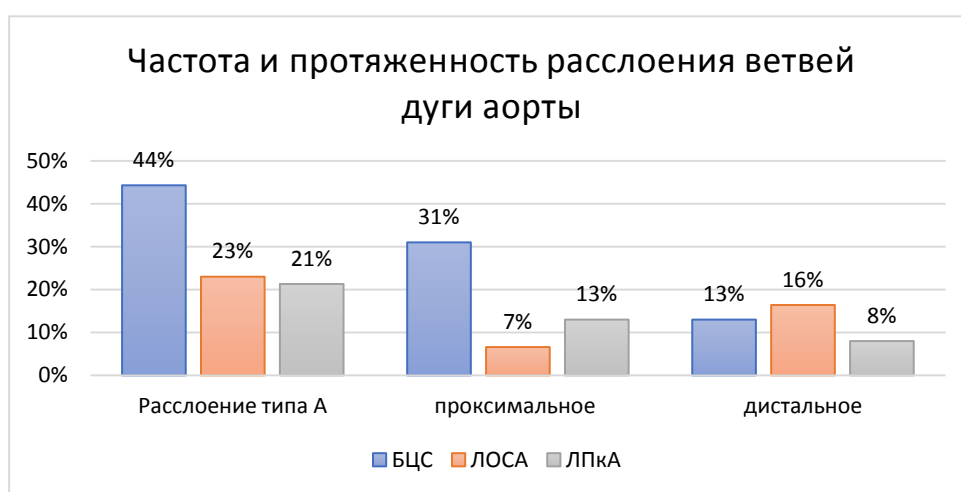
Выполнили анализ расстояний БЦС – ЛОСА при I типе дуги аорты и ширины основания устьев IIa, IIb, IIc типов. Медиана для I типа составила 30 [26–32] мм, а медиана ширины основания ствола для IIa типа дуги аорты — 19 [17,25–24,5] мм, для IIb типа — 25 [22–26] мм, для IIc типа — 23 [21–25,5] мм. При сравнении статистически значимой разницы между группами не получено,  $p = 0,106$ .

При анализе протяженности дуги аорты (БЦС – ЛПКА) при I, IIa, IIb, IIc типах медиана для I типа составила 51 [42–57] мм, для IIa типа — 45 [40,75–52,75] мм, для IIb типа — 43 [41–

44,5] мм, для IIc типа — 44 [38–50] мм. При сравнении получена статистически значимая разница,  $p = 0,001$ .

### 3.5 Частота и протяженность поражения брахиоцефальных сосудов при расслоении аорты I типа

При анализе частоты поражений брахиоцефальных сосудов выявлено, что частота поражения БЦС, ЛОСА и ЛПКА составила 44,3% ( $n = 27$ ), 23% (14) и 21,3% (13) соответственно. Проксимальное и дистальное поражение БЦС зарегистрировано у 31,2% (19) и 13,1% (8) пациентов соответственно. Проксимальное и дистальное поражение ЛОСА выявлено у 6,6% (4) и 16,4% (10) больных соответственно. Проксимальное и дистальное поражение ЛПКА — у 13,1% (8) и 8,2% (5) пациентов соответственно (рисунок 29).



**Рисунок 29 - Частота и протяженность расслоения ветвей дуги аорты**

**Примечание.** БЦС — брахиоцефальный ствол; ЛОСА — левая общая сонная артерия; ЛПКА — левая подключичная артерия

При анализе вариантной анатомии дуги аорты с группами поражения статистически значимых различий встречаемости вариантов дуги аорты в исследуемых группах не выявлено ( $p = 0,144$ ).

### 3.6 Резюме

Анализ анатомии ветвей дуги аорты показал высокую анатомическую вариабельность у пациентов с расслоениями, аневризмами грудной аорты и контрольной группой. Нормальную анатомию дуги аорты имели лишь 66,1% пациентов. Группы значимо различались по всем измерительным параметрам, кроме диаметра ЛПКА ( $p=0,092$ ). При анализе расслоения аорты отмечена высокая частота вовлечения в процесс расслоения ветвей дуги аорты. При котором отмечено, что в процесс расслоения ЛПКА вовлекается реже (21% случаев) и чаще ограничивается первым сегментом (13% случаев).

## ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА ГИБРИДНОГО ПРОТЕЗА И СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ

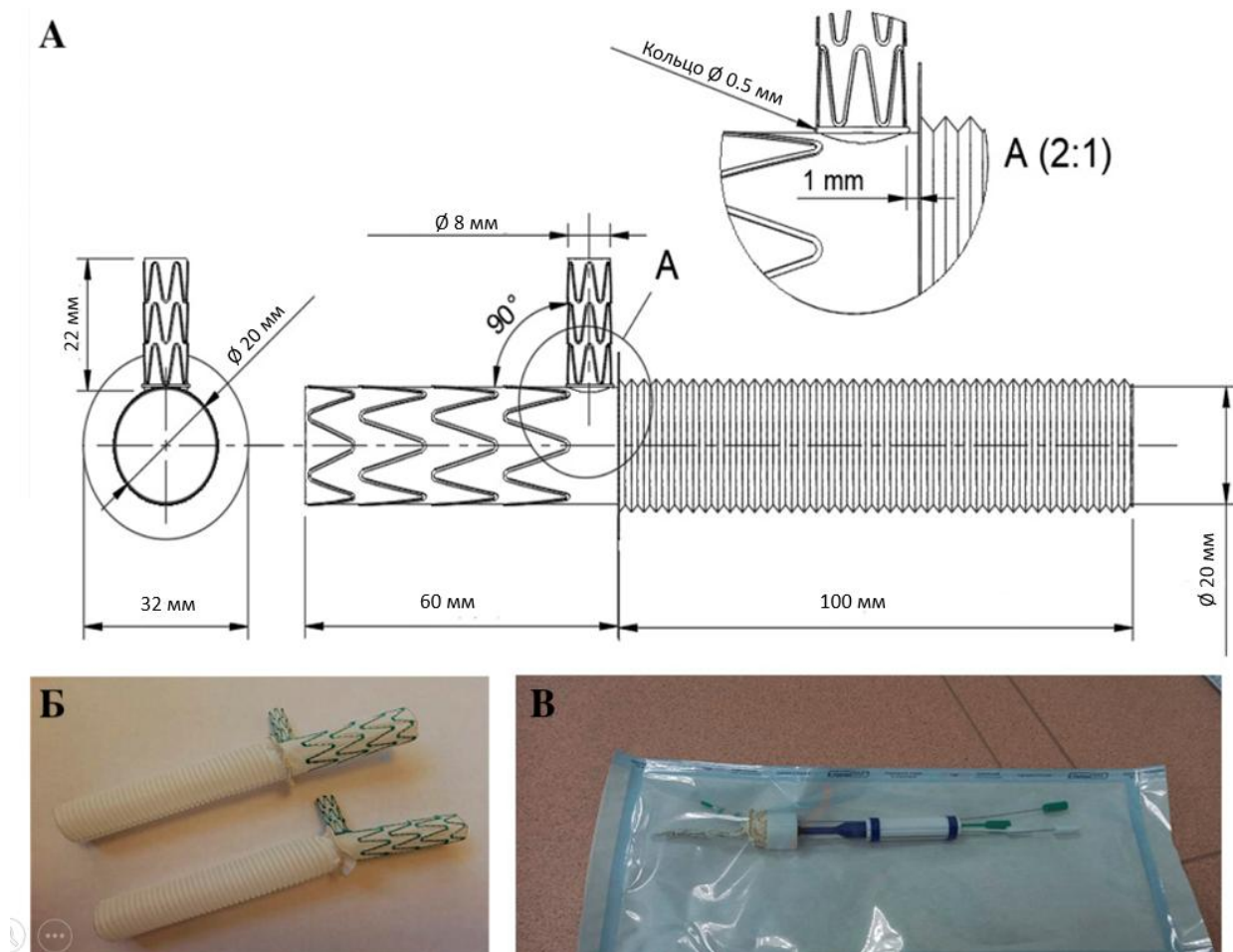
### 4.1 Дизайн конструкции браншированного гибридного стент-графта

Современные гибридные протезы модернизируются раз в 5–10 лет, для создания конкурентоспособного устройства необходимо руководствоваться принципами дизайна новейших стент-графтов. Общемировая тенденция направлена на минимизацию хирургической травмы и уменьшение длительности циркуляторного ареста. Из этого следуют требования к современным гибридным протезам в виде необходимости наличия стентированных браншей и/или бесшовного соединения [61].

На данный момент при реконструкции дуги аорты наиболее часто выполняется раздельное протезирование ветвей дуги аорты многобраншевым протезом. Данный способ является классическим и подразумевает шовную фиксацию брахиоцефальных артерий к протезу. Подобный подход надежен и широко применяется по всему миру. Однако длительность операции, искусственного кровообращения и циркуляторного ареста напрямую зависит от степени гипотермии и количества выполняемых во время вмешательства анастомозов. Также стоит отметить немаловажную роль уровня наложения дистального анастомоза: выполнить анастомоз в 3-й зоне дуги аорты технически сложно, так как это место является переходной зоной дуги и нисходящего отдела аорты. Последние 5–10 лет в мире имеется тенденция проксимализации дистального анастомоза (0, 1, 2 зоны дуги аорты) что позволяет хирургу выполнить качественный анастомоз под визуальным контролем в наиболее выгодной позиции [108, 109].

По имеющимся данным об опыте применения гибридных протезов с тремя или двумя стентированными браншами, использование подобных устройств ограничено как анатомической вариабельностью ветвей дуги аорты, так и расстоянием между брахиоцефальными сосудами [91, 93]. На наш взгляд, наиболее удобным и практичным в применении будет гибридный протез с одной браншей для ЛПКА, так как применение подобного устройства будет подразумевать формирование дистального анастомоза на уровне 2-й зоны дуги аорты и к тому же будет отсутствовать необходимость в протезировании левой подключичной артерии.

Модель конструкции формировали на основании данных, полученных в ходе анализа анатомической вариабельности грудного отдела аорты, по результатам которого диаметр ЛПКА статистически значимо не различался между группами, а при расслоении аорты реже вовлекался в процесс расслоения [110]. Вследствие чего модель конструкции гибридного стент-графта с одной браншей для ЛПКА наиболее предпочтительна (рисунок 30).



**Рисунок 30 - Гибридный протез для протезирования грудного отдела аорты свиньи: А — чертеж-схема; Б — общий вид в раскрытом виде; В — общий вид в свернутом виде с системой доставки после стерилизации в крафт-пакете**

#### 4.2 Изготовление каркасных элементов гибридного протеза

Каркасные элементы гибридного протеза выполнены из сверхэластичного никелида титана (нитинола), обладающего уникальными физико-механическими свойствами и биосовместимостью. В технологический процесс изготовления каркасных элементов гибридного протеза обязательно входит 4 этапа: компьютерное проектирование, лазерная резка, термоформование и постобработка.

Конструирование и моделирование проводилось в специализированных программных пакетах, таких как SOLIDWORKS (Dassault Systèmes SE, Париж, Франция), COMSOL Multiphysics (COMSOL Inc., Стокгольм, Швеция), КОМПАС-3D (ГК «Аскон», Санкт-Петербург, Россия). На данном этапе осуществляется автоматизированное проектирование (computer-aided design, CAD) изделия, рассчитываются габаритные параметры, проводится моделирование физических параметров готового каркаса. Строится 2D-развертка для автоматизированного производства (computer-aided manufacturing, CAM) заготовки каркаса из трубки никелида титана методом лазерной резки.

Лазерная резка осуществляется из трубки никелида титана (диаметром 4,5 мм и толщиной стенки 0,2 мм), соответствующей стандарту ASTM F2633-13 (Standard Specification for Wrought Seamless Nickel-Titanium Shape Memory Alloy Tube for Medical Devices and Surgical Implants), согласно развертке, разработанной на этапе компьютерного моделирования. Лазерная резка выполнена с помощью специализированной лазерной системы для прецизионной резки труб JWM200 (LK-Laser, Шэньчжэнь, Китай). На этапах термоформования и постобработки каркасному элементу задают требуемую форму, расширяя вырезанную лазером заготовку до диаметра, соответствующего сосудистому протезу, очищают от оксидной пленки, сглаживают острые кромки, придают блеск и гладкость поверхности (рисунок 31). Процесс термоформования выполнен в программируемой муфельной вакуумной печи Programat P310 (Ivoclar Vivadent GmbH, Вена, Австрия). Постобработка, включающая процесс микроабразивного очищения поверхности и электрополировку, осуществлялась на производственных мощностях НПК «Ангиолайн» (Новосибирская область, Россия).



**Рисунок 31 - Процесс термоформования:** 1 — внешний корпус фиксирующей матрицы; 2 — заготовка каркаса стенового элемента; 3 — расширенный до требуемого диаметра стеновый элемент, расположенный на внутренней части фиксирующей матрицы; 4 — установочная площадка внутри камеры специализированной муфельной печи; 5 — фиксирующая матрица в сборе с термоформуемым каркасом, расположенные внутри камеры для обжига; 6 — термоформованный каркас стенового элемента

### 4.3 Разработка системы доставки

Удобная и практичная система доставки для любого стент-графта является залогом успешных манипуляций. Основные критерии — простота в применении и надежность элементов системы. К сожалению, особенности и технические неудачи в проектировании систем доставки для гибридных стент-графтов не описываются в литературе.

В начале выполнения работы главной проблемой была фиксация основной стентированной части протеза и дополнительной стентированной бранши для ЛПКА. Для решения этой задачи в качестве аналога была выбрана конструкция системы доставки гибридного протеза Croupis, так как она технически проста в изготовлении. Первоначальные прототипы были фиксированы с помощью ниточной фиксации стент-графта по аналогии с системой доставки Croupis, однако впоследствии стало ясно, что для гибридного протеза с дополнительной браншей подобная техника не подходит. В дальнейшем мы модернизировали ниточную фиксацию путем наложения 1 узла на 1 стентовый элемент, так, чтобы при тракции проволочной спицы ниточные элементы распускались и не препятствовали раскрытию стент-графта. Таким образом, мы избавились от лишних ниточных элементов в области рукоятки гибридного стент-графта. Гибкость и возможность позиционирования стентированной части протеза достигалась за счет проволочных спиц, которые легко поддаются необходимой деформации (рисунок 32).

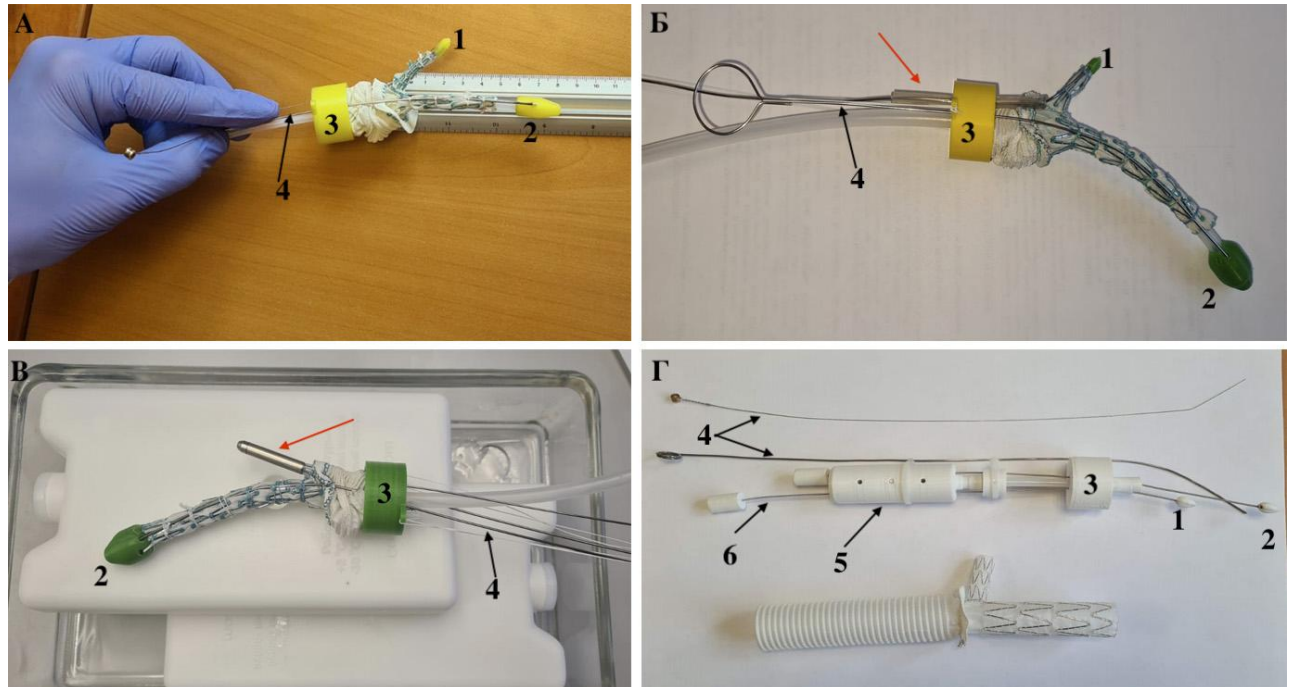
При испытаниях первых образцов, фиксированных к системе доставки, во время тракции проволочных спиц (раскрытие стент-графта) возникало частичное смещение с деформацией стент-графта. Данная проблема не была критичной при прямом положении стент-графта, но при сгибании стентированной части для позиционирования под анатомическую кривизну дуги аорты появлялся эффект «рычага»: при тракции проволочной спицы возникала подвижность дистального конца стент-графта (рисунок 32 А, Б).

Одним из неудачных вариантов решения проблемы была фиксация дистального конца к системе доставки. Идея была воплощена путем применения кисета Rummel: нить была продета через оливу системы доставки. Еще до разворачивания стало понятно, что данная конструкция, во-первых, усложняет саму систему, во-вторых, одновременно развернуть стент-графт и удалить ранее наложенный кисет стало технически сложнее.

Спустя некоторое время мы доработали систему доставки стент-графта, добавив выступ в проекции дополнительной стентированной бранши. Данный выступ играет опорную функцию, и во время тракции мы получили свободное раскрытие и отсутствие эффекта «рычага».

В связи с наличием дополнительной стентированной бранши в гибридном протезе мы изучали возможность бесшовной фиксации. Была единственная попытка применения титановой капсулы с внутренним диаметром 5 мм, после охлаждения и сжатия стентированная бранша

была помещена в капсулу (рисунок 32 В). Раскрытие дополнительной бранши производилось от проксимального конца к дистальному. Раскрытие бранши протекало тяжело, стентовые элементы препятствовали освобождению капсулы. От данной идеи пришлось отказаться в пользу шовной фиксации.



**Рисунок 32 - Различные варианты, полученные при разработке системы доставки:** А — гибридный стент-графт в сжатом состоянии, один из первых прототипов; Б — система доставки модернизирована с включением дополнительного туннеля для проволоочной спицы левой подключичной артерии (указан красной стрелкой); В — вариант с бесшовной фиксацией дополнительной стентированной бранши для левой подключичной артерии титановым капсулом (указан красной стрелкой); Г — система доставки в разобранном виде, отличительная особенность варианта — возможность тракции основы для беспрепятственного удаления системы доставки после раскрытия. 1 — олива для дополнительной стентированной бранши для левой подключичной артерии; 2 — олива для стентированной части гибридного протеза; 3 — чаша/отсек для сосудистой части гибридного протеза; 4 — спицы для фиксации основы и боковой бранши и придания им формы; 5 — рукоятка системы доставки; 6 — мобильная основа системы доставки для тракции при удалении системы доставки

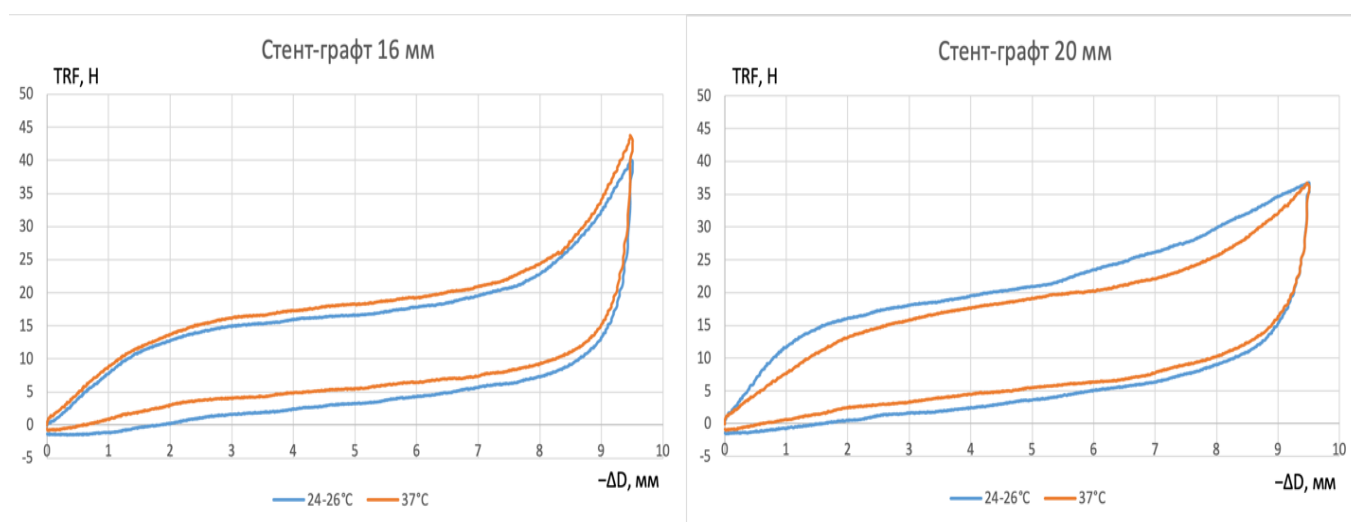
Немаловажным моментом является свободное удаление системы доставки без каких-либо зацепов и смещения гибридного протеза. Первые образцы были довольно громоздкими, несмотря на гибкость элементов, после удаления проволоочных спиц мы отмечали, что ПВХ-трубки принимали исходное прямое положение и иногда приводили к зацепу оливой гибридного протеза (рисунок 32 А, Б, В). Для решения этой проблемы применялись различные виды пластика для большей гибкости, но результаты оставались прежними. Спустя некоторое время мы пришли к выводу, что необходимо уменьшить диаметр основы и оливы системы доставки.

Для воплощения идеи решили применить гитарные струны. Они имели малый диаметр и соответствовали нашим требованиям. Первые образцы со струнами приваривались к пластиковой основе и оливе. Были получены неплохие результаты удаления системы доставки, но сохранялась проблема с зацепом в дополнительной бранше.

По воле случайности на одном из образцов системы доставки струны не были фиксированы к рукоятке и пластиковой основе. В связи с чем сохранялась возможность вытягивания струн после раскрытия стент-графта через рукоятку системы доставки (рисунок 32 Г). На данном этапе мы окончательно получили как хорошее раскрытие, так и беспрепятственное удаление системы доставки. Струны мы в дальнейшем так и не применяли из-за сложности припаивания оливы к струне и отсутствия гарантии поломок и отрыва оливы. Но сама идея возможности вытягивания элементов основы через рукоятку системы доставки позволила нам позже создать с помощью 3D-печати конструкцию, которая удовлетворяла наши потребности.

#### 4.4 Результаты анализа радиальной жесткости стент-графта

Полученные результаты всех измерений использовали для построения кривых силы – деформации. Данные пиковых показателей представлены на рисунке 33 и в таблице 6. Согласно анализу, протезы диаметром 16 мм при комнатной температуре и нагревании до 37° С статистически значимо различались при сжатии протеза на 10% ( $p = 0,04$ ), 20% ( $p = 0,0002$ ) и 50% ( $p = 0,008$ ). Радиальное усилие стентированной части протеза диаметром 20 мм при комнатной температуре и нагревании до 37 °С статистически значимо различалось при сжатии на 10% и 20% ( $p = 0,0002$ ), но при сжатии на 50% показатели радиальной жесткости уравнились ( $p = 0,6$ ).



**Рисунок 33 - Кривые силы – деформации стент-графтов. Примечание. Голубая линия — при температуре 24–26 °С, оранжевая линия — 37 °С**

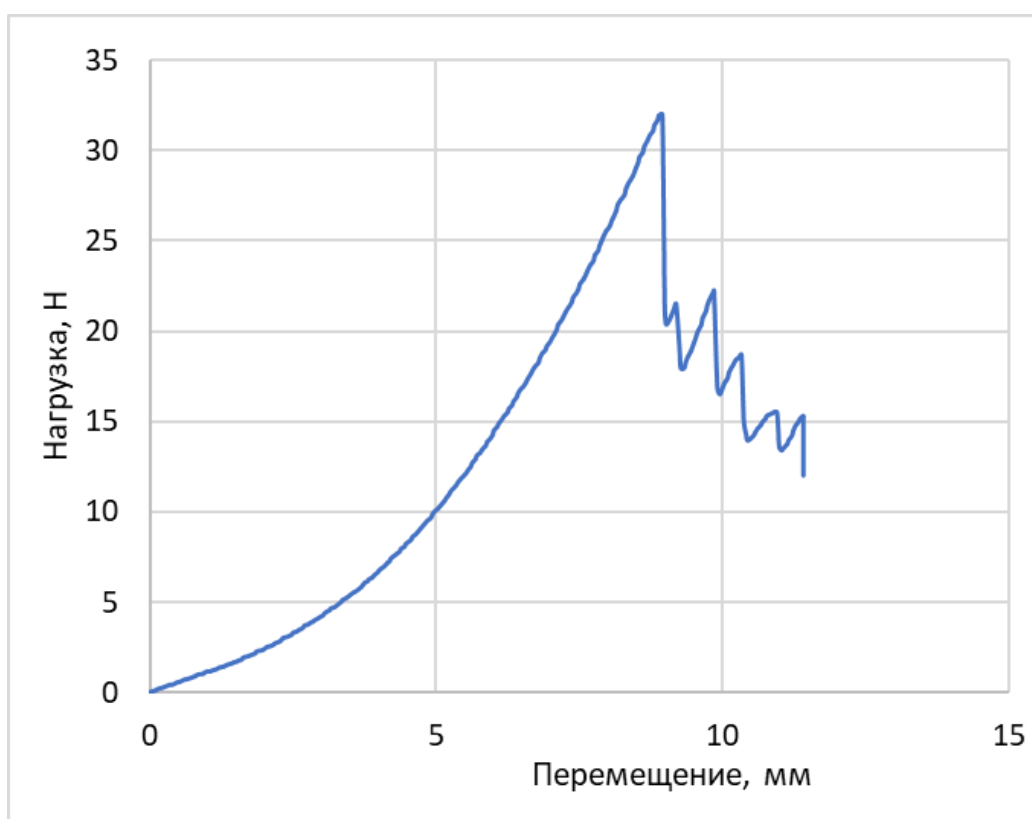
**Таблица 6 - Показатели радиальной силы стент-графтовой части протеза**

| Диаметр стент-графтовой части протеза | 37 °С, Н        | 24–26 °С, Н      | р      |
|---------------------------------------|-----------------|------------------|--------|
| 20 мм, сжатие на 10%                  | $13,9 \pm 0,83$ | $11,43 \pm 0,86$ | 0,0002 |
| 20 мм, сжатие на 20%                  | $17,73 \pm 0,7$ | $15,25 \pm 0,95$ | 0,0002 |
| 20 мм, сжатие на 50%                  | $35,3 \pm 1,3$  | $34,3 \pm 3,5$   | 0,6    |
| 16 мм, сжатие на 10%                  | $12,5 \pm 1,02$ | $11,16 \pm 1,2$  | 0,04   |
| 16 мм, сжатие на 20%                  | $16,5 \pm 0,84$ | $14,15 \pm 1,37$ | 0,0002 |
| 16 мм, сжатие на 50%                  | $43,6 \pm 0,9$  | $36,2 \pm 4,3$   | 0,008  |

Примечание. Н — ньютон

#### 4.5 Результаты анализа прочности крепления стентовых элементов к тканому протезу

Результаты испытаний показали, что прочность крепления стентовых элементов к графтовой части протеза при использовании непрерывных обвивных швов, выполненных крученой полиэфирной нитью 5/0, составляет в среднем  $34,2 \pm 5,0$  Н, что позволяет прогнозировать отсутствие при ортотопической имплантации отказов, связанных с отрывом стентовых элементов от графтовой части протеза (рисунок 34).



**Рисунок 34 - Типичная кривая, полученная при тестировании прочности крепления стентовых элементов к графтовой части протеза**

#### **4.6 Резюме**

Основываясь на данных анализа анатомической вариабельности и опубликованных работ по созданию гибридных протезов, мы разработали конструкцию гибридного протеза с дополнительной стентированной браншей для ЛПКА. Стентовые элементы, выполненные методом лазерной резки, обладают удовлетворительной радиальной жесткостью. Анализ прочности крепления стентовых элементов показал отсутствие вероятности отрыва стентовых элементов гибридного протеза при ортотопической имплантации. Разработанная система доставки характеризуется удовлетворительными техническими характеристиками, такими как компактность и простота в применении.

## ГЛАВА 5. ФИЗИКО-ТЕХНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРОТЕЗОВ. РАЗРАБОТКА ГЕРМЕТИЗИРУЮЩЕГО ПОКРЫТИЯ

### 5.1 Исходные характеристики синтетических сосудистых протезов

В работе были использованы 10 гофрированных сосудистых протезов, изготовленных из ПЭТ-волокна 74dtex S110 (Gruschwitz Textilwerke AG) в Научно-технологическом парке БНТУ «Политехник». Все образцы отличались друг от друга способом переплетения, температурой и длительностью термофиксации. Характеристики протезов представлены в таблице 7.

Для каждого протеза изучали микроструктуру, а также выполняли испытания на проницаемость, прочность и устойчивость к радиальному перегибу.

*Таблица 7 - Технологические характеристики использованных сосудистых протезов*

| №  | Диаметр протеза, мм | Плотность*     |                | Кол-во слоев | Термофиксация при гофрировании |       |
|----|---------------------|----------------|----------------|--------------|--------------------------------|-------|
|    |                     | Р <sub>у</sub> | Р <sub>о</sub> |              | Длительность, мин              | t, °С |
| 1  | 20                  | 87             | 116            | 1            | 10 + 10 <sup>×</sup>           | 210   |
| 2  | 8                   | 65             | 122            | 1            | 10                             | 210   |
| 3  | 10                  | 94             | 94             | 1            | 10                             | 210   |
| 4  | 12                  | 95             | 129            | 2            | 10                             | 200   |
| 5  | 12                  | 67,5           | 95             | 2            | 13                             | 170   |
| 6  | 12                  | 45             | 89             | 2            | 13                             | 170   |
| 7  | 10                  | 60             | 93             | 2            | 13                             | 170   |
| 8  | 12                  | 45             | 89             | 2            | 10                             | 190   |
| 9  | 10                  | 60             | 93             | 2            | 12                             | 180   |
| 10 | 8                   | 55             | 110            | 2            | 10                             | 190   |

*Примечание.* \* — плотность волокон на 1 см по основе (Р<sub>о</sub>) и по утку (Р<sub>у</sub>);  
<sup>×</sup> — при гофрировании протез подвергнут повторной термофиксации длительностью 10 мин при температуре 210 °С

## 5.2 Результаты анализа радиуса перегиба синтетических сосудистых протезов

Результаты испытаний на устойчивость к радиальному перегибу представлены в таблице 8, причем следует отметить, что радиус перегиба не зависит от диаметра испытуемого протеза ( $r = 0,0036$ ,  $p = 0,01$ ). Наибольшей устойчивостью к перегибу ( $R < 4$  мм;  $R = 5$  мм) обладали образцы № 2 и 3, причем была отмечена сильная отрицательная корреляционная связь ( $r = -0,97$ ,  $p = 0,04$ ) между плотностью нитей основы и радиусом перегиба. Радиус перегиба двухслойных протезов существенно больше, а отрицательная связь между плотностью нитей и радиусом перегиба гораздо слабее ( $r = -0,238$ ,  $p = 0,01$ ). Наихудшие результаты продемонстрировал двухслойный протез № 6, деформировавшийся при минимальных сгибаниях, а наилучшие — протезы № 9 и 10, радиус перегиба которых составил 7 мм. Кроме того, не было выявлено достоверных связей между радиусом перегиба и режимами термофиксации при гофрировании.

## 5.3 Оценка прочности сосудистых протезов на разрыв

Результаты испытаний на разрыв сосудистых протезов представлены в таблице 8. Максимальные и минимальные результаты по окружной прочности на растяжение показали образцы № 5 ( $18,6 \pm 1,1$  Н/мм) и № 2 ( $6,1 \pm 0,2$  Н/мм). Максимальные и минимальные результаты по продольной прочности на растяжение продемонстрировали образцы № 4 ( $1040 \pm 59,4$  Н/мм) и № 3 ( $474,7 \pm 27,5$  Н/мм).

## 5.4 Проницаемость исследованных протезов

Результаты испытаний на проницаемость для воды представлены в таблице 8. Минимальной проницаемостью обладает однослойный образец № 1 с минимальным диаметром пор, показатели которого составили  $78,8 \pm 2,7$  мл/см<sup>2</sup>/мин. При этом для однослойных протезов была выявлена сильная прямая корреляционная связь: чем больше диаметр пор, тем больше проницаемость ( $r = 0,778$ ,  $p = 0,05$ ). Для двухслойных протезов такой зависимости не наблюдали ( $r = 0,04$ ,  $p = 0,01$ ). Отметим сильную отрицательную корреляцию между величиной утечек через стенку протеза и плотностью ткацкого раппорта (суммарная плотность нитей основы и утка) как для однослойных ( $r = -0,708$ ,  $p = 0,05$ ), так и для двухслойных протезов ( $r = -0,577$ ,  $p = 0,05$ ).

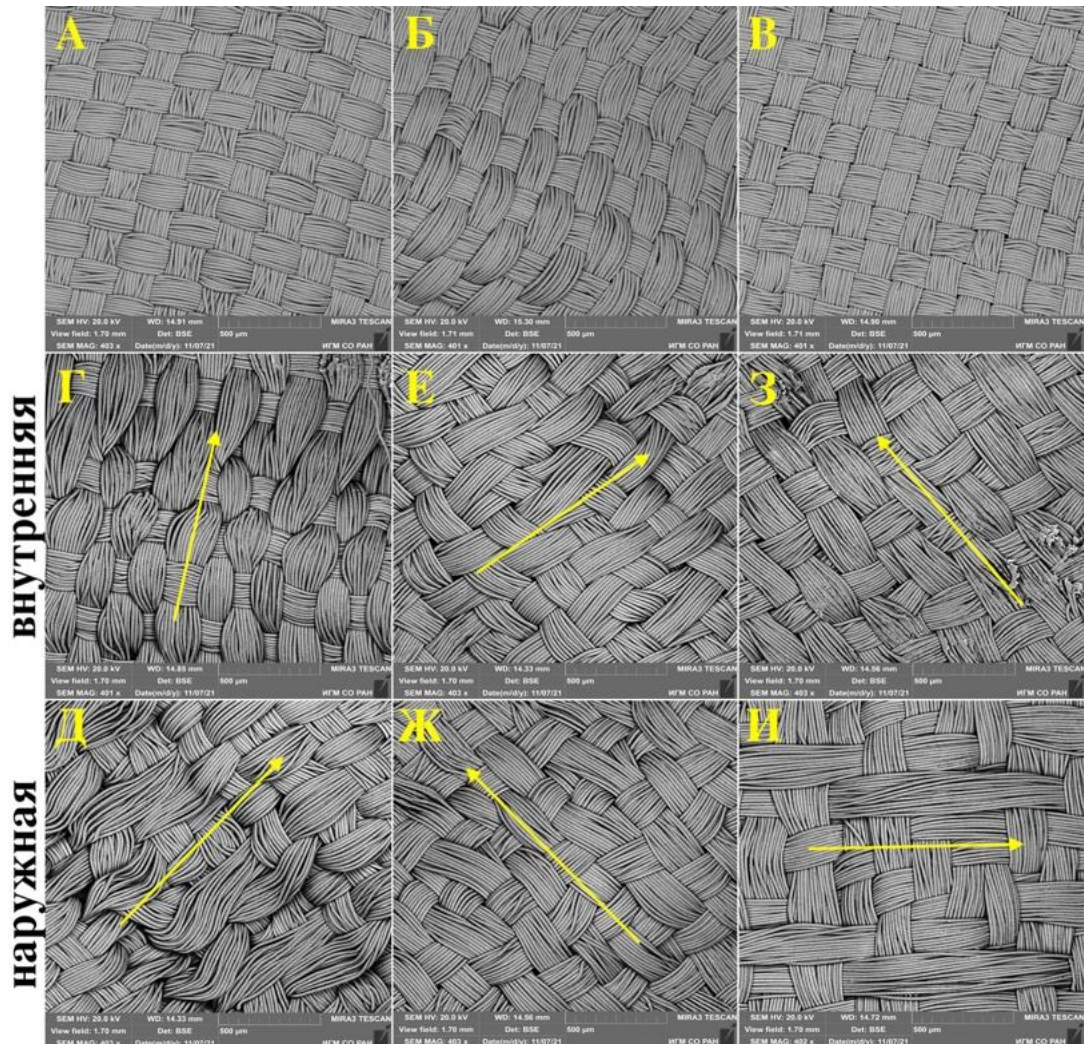
Таблица 8 - Основные характеристики, полученные при анализе протезов

| № образца | Диаметр пор, мкм          |                         | p    | Проницаемость<br>для воды,<br>мл/см <sup>2</sup> /мин | Радиус<br>перегиба,<br>R*, мм | Окружная<br>прочность<br>на<br>растяжение,<br>Н/мм | Продольная<br>прочность<br>на<br>растяжение,<br>Н/мм |
|-----------|---------------------------|-------------------------|------|-------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
|           | Внутренняя<br>поверхность | Наружная<br>поверхность |      |                                                       |                               |                                                    |                                                      |
| 1         | 15 ± 2,9                  | 14,1 ± 3,3              | 0,42 | 78,8 ± 2,7                                            | 10,9 ± 2,8                    | 13,3 ± 0,5                                         | 675,8 ± 16,5                                         |
| 2         | 20,8 ± 5,5                | 16,3 ± 1,7              | 0,08 | 382,6 ± 6,8                                           | 5                             | 6,1 ± 0,2                                          | 633,3 ± 33,1                                         |
| 3         | 19,6 ± 2,5                | 17,9 ± 3,1              | 0,19 | 146,5 ± 18,2                                          | <4                            | 12 ± 0,3                                           | 474,7 ± 27,5                                         |
| 4         | 29,7 ± 10,1               | 26,3 ± 8,2              | 0,44 | 276,9 ± 19,8                                          | 17,5                          | 18,1 ± 1                                           | 1040 ± 59,4                                          |
| 5         | 26 ± 7,6                  | 26,1 ± 9,1              | 0,87 | 373,7 ± 22,2                                          | 15                            | 18,6 ± 1,1                                         | 888,7 ± 37,7                                         |
| 6         | 28,1 ± 5,2                | 24,8 ± 4,5              | 0,12 | 310 ± 23,4                                            | > 42,5                        | 12 ± 0,5                                           | 623,4 ± 33,2                                         |
| 7         | 46,9 ± 16,7               | 33,4 ± 10,1             | 0,06 | 398,9 ± 44,8                                          | 21                            | 14,5 ± 1,2                                         | 735,6 ± 41                                           |
| 8         | 31,1 ± 11,7               | 39 ± 11,7               | 0,22 | 549,8 ± 20,7                                          | 12,5                          | 15,1 ± 0,9                                         | 595 ± 41,6                                           |
| 9         | 32,1 ± 8,8                | 27,6 ± 7,27             | 0,17 | 493,4 ± 22,1                                          | 7                             | 12,4 ± 0,7                                         | 985,1 ± 51,8                                         |
| 10        | 41,1 ± 12,9               | 37,9 ± 16,4             | 0,38 | 347,3 ± 42,3                                          | 7                             | 12,2 ± 0,6                                         | 989,3 ± 41,5                                         |

Примечание. Данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение или как количество; \* — R соответствует диаметру цилиндра, вызывающего деформацию протеза,  $r < 4$  мм — отсутствует деформация или залом на минимальном калибровочном цилиндре,  $r > 42,5$  мм соответствует максимальному калибру цилиндра, вызывающего деформацию протеза; p — уровень статистической значимости при  $p < 0,05$

### 5.5 Микроскопическая оценка пористости протезов

Образцы протезов № 1–3 (рисунок 35 А, Б, В) имеют плотняное переплетение, где раппорт утка и основы составляет 2 к 2 ( $Ry/Ro = 2/2$ ).



**Рисунок 35 - Сканирующая электронная микроскопия образцов № 1–6: А — протез № 1; Б — протез № 2; В — протез № 3; Г и Д — внутренняя и наружная поверхность протеза № 4; Е и Ж — протез № 5; 3 и И — протез № 6. Стрелками указано направление нитей основы**

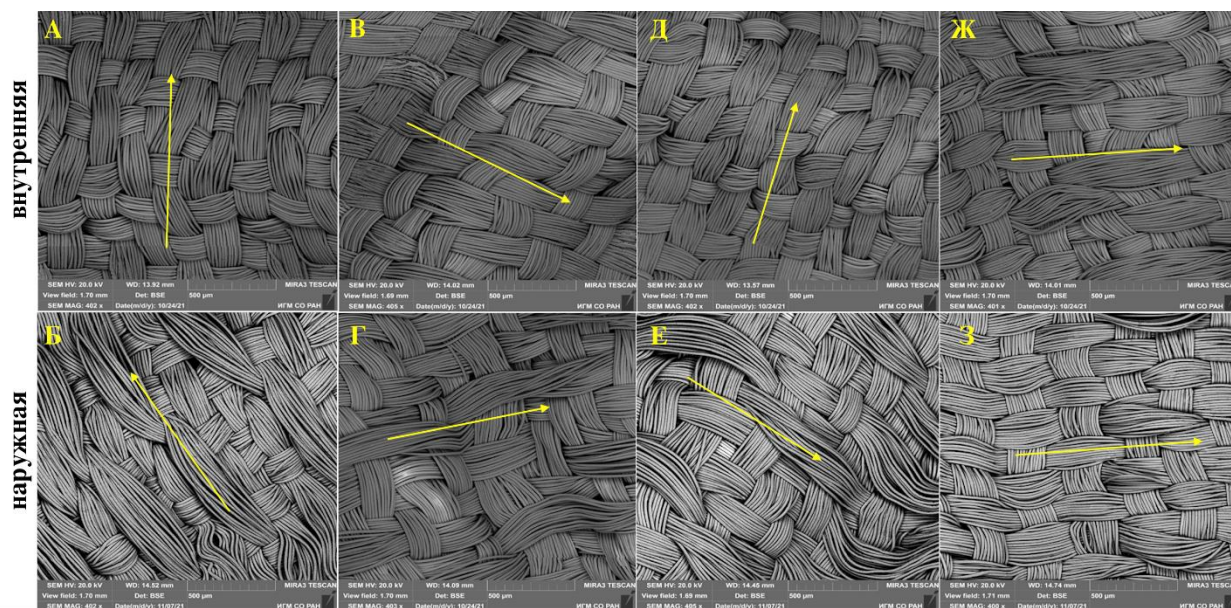
Образцы № 4–10 имеют сложное двухслойное переплетение.

Внутренняя поверхность образца № 4 имеет плотняное переплетение, где раппорт утка и основы — 2 к 2 ( $Ry/Ro = 2/2$ ). Наружная поверхность протеза — теневой атлас 5/3, а также имеется раздвоение нитей основы с охватом нитей утка (рисунок 35 Г, Д). Образец № 5 представлен сложным переплетением, в основе которого лежит плотняное переплетение, но по внутренней и наружной поверхности протеза имеется раздвоение волокон основных нитей с охватами нитей утка (рисунок 35 Е, Ж). Образец № 6 с внутренней поверхности представлен плотняным переплетением, при котором отмечается раздвоение волокон нитей основы. С наружной поверхности отмечаются признаки саржевого переплетения 2/1 с положительной

диагональной линией, расположенной под углом  $45^\circ$ , с направлением снизу вверх и слева направо (основная саржа), образованной нитями основы. Дополнительно имеется атласное переплетение 6/4 (рисунок 35 З, И).

Внутренняя поверхность протеза № 7 имеет в основе репсовое переплетение (производное полотняного переплетения). Стоит отметить, что внутренняя поверхность представлена основным репсом 2/2, но имеется разделение волокон нитей основы с охватом нити утка. Наружная поверхность образована сложным переплетением, сочетающим обычное полотняное переплетение с основным репсовым переплетением. Также дополнительно имеется атласное переплетение. На некоторых участках нити основы разделяются и охватывают нити основы и утка (рисунок 36 А, Б).

Внутренняя поверхность образца № 8 представлена сложным саржевым переплетением, особенностью которого является то, что нити утка разделяются и проходят через нити основы, «рассекая» последние. Наружная поверхность представлена саржевым переплетением в виде отрицательной диагональной линии, расположенной под углом  $45^\circ$ , с направлением снизу вверх и справа налево (обратно сдвинутая саржа 2/1), образованной нитями основы. Дополнительно имеется атласное переплетение 6/4 (рисунок 36 В, Г).



**Рисунок 36 - Сканирующая электронная микроскопия образцов № 7–10: верхний ряд имиджей — внутренняя поверхность, нижний ряд — наружная поверхность: протез № 7 (А и Б); протез № 8 (В и Г); протез № 9 (Д и Е); протез № 10 (Ж и З). Стрелками указано направление нитей основы**

Протез № 9 представлен сложным переплетением, двухлицевым с двумя системами утка и основы. На внутренней поверхности протеза — основное репсовое переплетение 2/2, имеется две нити основы, раздваивающиеся с охватом нитей утка. С наружной поверхности полотняное переплетение сочетается с основным репсовым переплетением и дополнительным атласным переплетением 5/3 (рисунок 36 Д, Е).

Внутренняя поверхность образца № 10 представлена в основе плотняным переплетением. Дополнительно имеется атласное переплетение 5/4. Наружная поверхность протеза представлена плотняным переплетением с раздвоением нитей основы (рисунок 36 Ж, 3).

Результаты измерения пор отражены в таблице 8.

### **5.6 Разработка герметизирующего покрытия с антибактериальным эффектом**

Для разработки герметизирующего покрытия с антибактериальным эффектом применяли желатин типа В из шкуры крупного рогатого скота и желатин типа А из свиной шкуры. Процедуре пропитывания подвергли образец с наименьшей проницаемостью для воды, произведенный в Научно-технологическом парке БНТУ «Политехник». Протез № 1 представлен плотняным переплетением с раппортом утка и основы 2 к 2 ( $Ry/Ro = 2/2$ ).

Составные части пропитывающего раствора: раствор для внутривенных инфузий Гелофузин 4% (B.Braun, Мельзунген, Германия), желатин типа В из бычьей кожи (Sigma-Aldrich, Сент-Луис, США – Дармштадт, Германия), желатин типа А из свиной кожи (Sigma-Aldrich, США – Германия), изопропиловый спирт (АО «Вектон», Санкт-Петербург, Россия), глицерин 99,0–101,0% (PanReas AppliChem, Барселона, Испания), глутаровый альдегид 25% (Panreac, Испания).

Для получения антибактериального эффекта применяли антибиотики: Ванкомицин (ООО «ФармКонцепт», Тверская область, Россия), Цефтриаксон (F.Hoffmann-La Roche Ltd., Базель, Швейцария), Рифампицин-Ферейн (ПАО «Брынцалов-А», Москва, Россия).

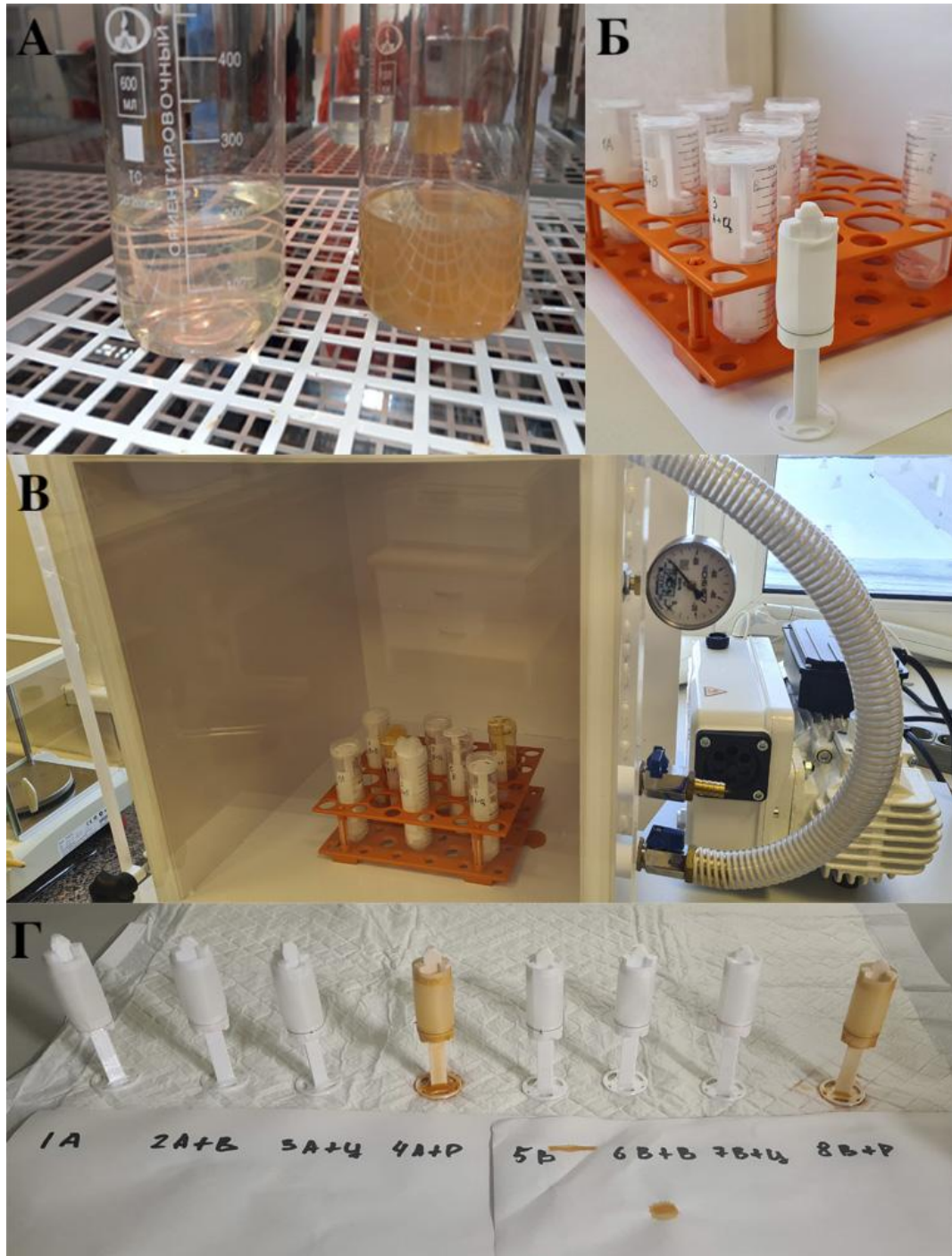
#### *Процедура пропитывания сосудистых протезов*

Непокрытые тканые ПЭТ-протезы (Научно-технологический парк БНТУ «Политехник») предварительно отмывали в 3% растворе перекиси водорода, после подвергали этиленоксидной стерилизации. Далее пропитывали следующим образом.

Первый этап (подготовка желатинового раствора): необходимое количество сухого бычьего и свиного желатина растворяли в дистиллированной воде при комнатной температуре (24–26 °C) в течение 10–15 мин для получения 8% раствора, затем растворенный желатин помещали в термостат при 37 °C на 24 ч (рисунок 37 А). К раствору добавляли 4% сукцинированный желатин, который оставляли стоять при комнатной температуре, готовый к использованию для пропитки (6% раствор желатина).

Дополнительно на первом этапе в раствор желатина после получения готового 6% раствора добавляли разведенный антибактериальный препарат (ванкомицин 3,3 г/л, или цефтриаксон 3,3 г/л, или рифампицин 1 г/л) для получения антибактериального эффекта. Растворы готовили в стерильных условиях в соответствии с инструкцией производителя.

Второй этап (фиксация образцов): образцы фиксировали на специальные площадки для расправления гофр протеза (рисунок 37 Б). После фиксации их погружали в контейнер необходимого объема. Контейнер с фиксированными образцами заполняли пропитывающим раствором.



**Рисунок 37 - Этапы нанесения герметизирующего покрытия: А — слева 8% раствор желатина типа А, справа 8% раствор желатина типа В; Б — конические пробирки типа «Фалькон» с фиксированными образцами протезов; В — вакуумный бокс с насосом Value YL80-2; Г — образцы после пропитывания в процессе сушки**

Третий этап (деаэрация): контейнер помещали в вакуумный бокс, проводили деаэрацию раствора одноступенчатым вакуумным насосом Value YL80-2 (Zhejiang Value Mechanical & Electrical Products Co., Ltd., Чжэцзян, Китай) при вакууме 750 мм рт. ст. в течение 30 мин (рисунок 37 В).

Четвертый этап (формирование желатиновой пленки): образцы выдерживали в пропитывающем растворе до образования гелеобразной пленки в течение 30 мин. После подвергали их полной сушке при комнатной температуре (рисунок 37 Г).

Пятый этап (сшивка и отмывание протеза): после сушки образцы погружали в раствор (глутаровый альдегид 0,02%, глицерин 15%, изопропиловый спирт 75% и дистиллированная стерильная вода) на 8 ч. По истечении 8 ч их промывали пятикратно по 7 мин в 15% растворе глицерина и дистиллированной воды. В дальнейшем протезы полностью высушивали в условиях комнатной температуры.

## **5.7 Оценка механических свойств протеза после нанесения герметизирующего раствора**

### ***5.7.1 Оценка герметичности покрытия***

Наша технология пропитывания желатином обеспечила непроницаемость протеза (таблица 9) независимо от типа используемого желатина (А или В). Контрольная группа (без какой-либо пропитки) продемонстрировала довольно низкую проницаемость — 78,8 мл/мин/см<sup>2</sup>. Во многом это связано с плотностью полотняного переплетения (рисунок 38 А, Б). Закрытие пор обоими гелями привело к полной непроницаемости для воды (таблица 9) благодаря появлению желатиновой пленки, которая запечатала поры между волокнами и пучками волокон в тканом материале (рисунок 38 В, Г).

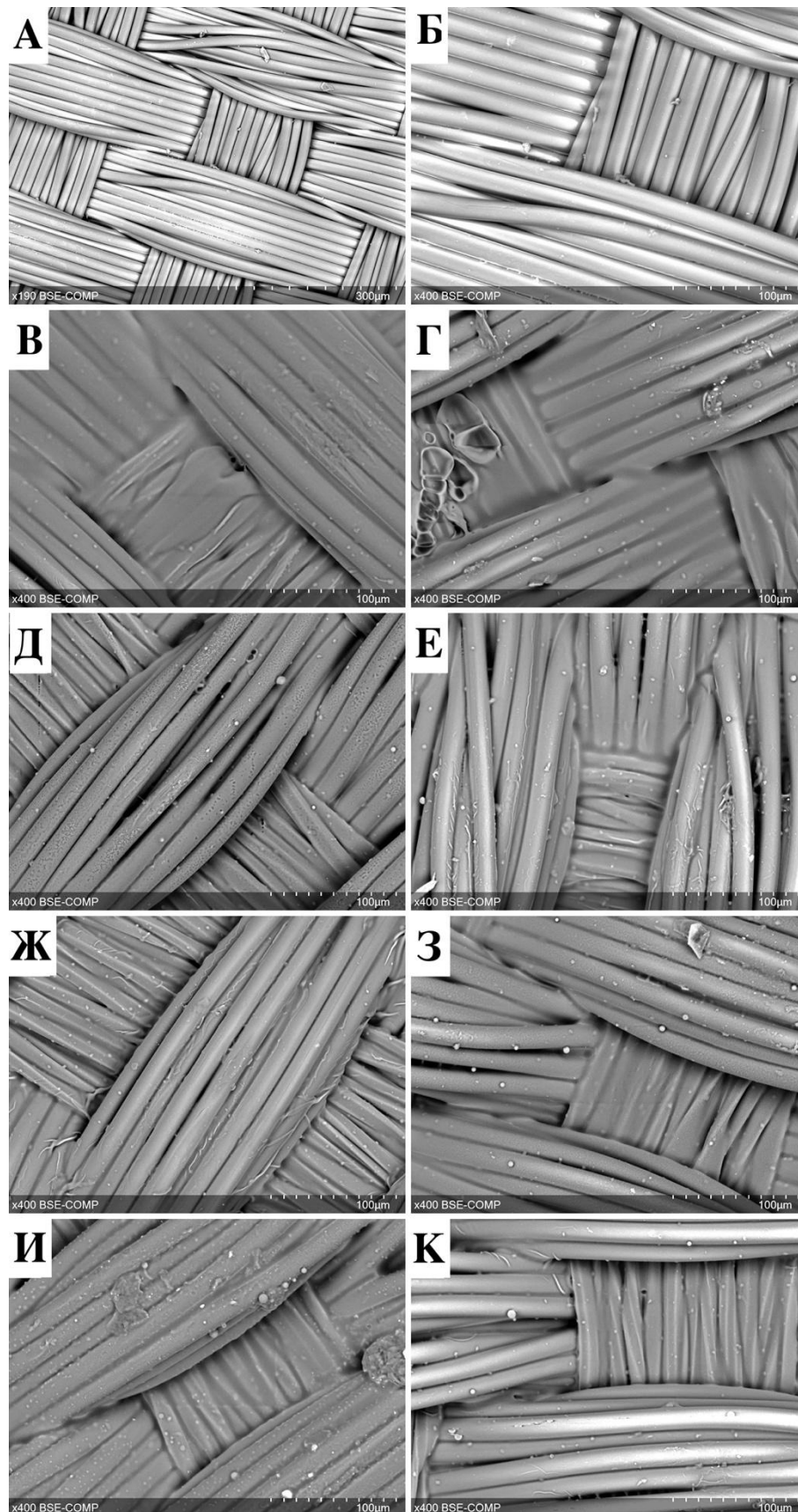
Когда в раствор для пропитывания были введены антибиотики, желатиновая пленка визуально стала менее объемной (рисунок 38 Д–К). Однако значительное увеличение проницаемости наблюдалось только в образцах «желатин В + ванкомицин» и «желатин В + рифампицин», при этом показатели проницаемости были в 8 ( $p = 0,003$ ) и 12 ( $p = 0,0001$ ) раз ниже, чем в контрольной группе. Образец «желатин А + ванкомицин» показал минимальное увеличение водопроницаемости по сравнению с другими антибиотиками, обработанными только с желатином типа А (таблица 9).

**Таблица 9 - Изменение физико-технических показателей протезов после нанесения герметизирующего покрытия**

| Группа | Объект исследования          | Результат           |                                           |                           |                    |
|--------|------------------------------|---------------------|-------------------------------------------|---------------------------|--------------------|
|        |                              | Радиус перегиба, мм | Водопроницаемость, мл/мин/см <sup>2</sup> | Зона подавления роста, мм |                    |
|        |                              |                     |                                           | <i>S. aureus</i>          | <i>E. faecalis</i> |
| 0      | Контроль                     | 10,9 ± 2,8          | 78,8 ± 2,7                                | 0                         | 0                  |
| 1      | Желатин типа А               | 42,5 ± 0            | 0                                         | 0                         | 0                  |
| 2      | Желатин типа А + ванкомицин  | 21 ± 0              | 2,01 ± 1,68                               | 15,02 ± 0,73              | 12,52 ± 2,12       |
| 3      | Желатин типа А + цефтриаксон | 25 ± 0              | 0                                         | 0                         | 0                  |
| 4      | Желатин типа А + рифампицин  | 42,5 ± 0            | 0                                         | 0                         | 0                  |
| 5      | Желатин типа В               | 17 ± 0              | 0                                         | 0                         | 0                  |
| 6      | Желатин типа В + ванкомицин  | 21 ± 0              | 10,8 ± 6,17                               | 15,81 ± 0,45              | 12,38 ± 0,49       |
| 7      | Желатин типа В + цефтриаксон | 34,9 ± 0,75         | 0,24 ± 0,09                               | 0                         | 0                  |
| 8      | Желатин типа В + рифампицин  | 19 ± 0              | 6,11 ± 0,39                               | 0                         | 0                  |

### 5.7.2 Устойчивость к радиальному перегибу

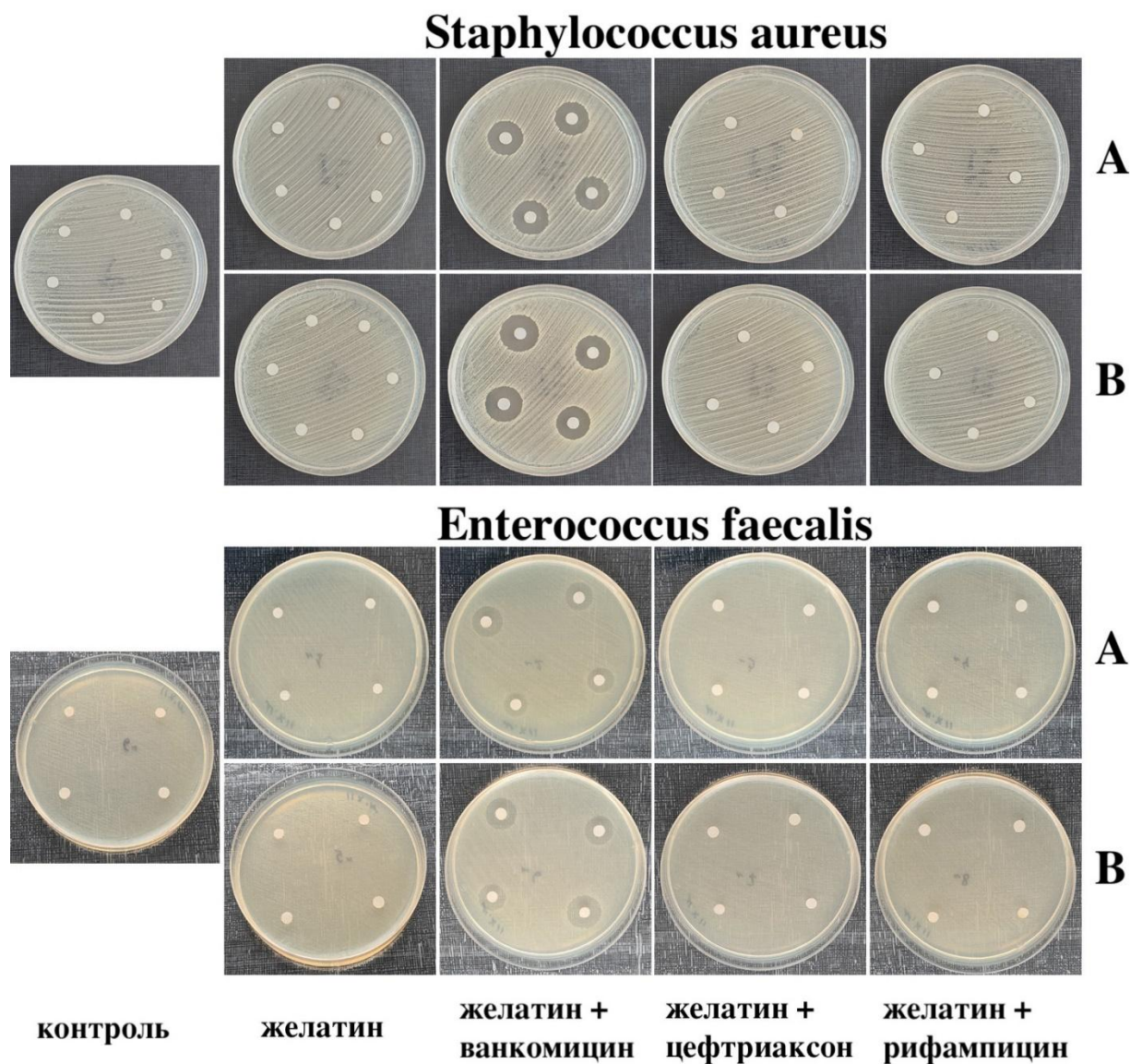
Результаты оценки на радиус перегиба пропитанных образцов представлены в таблице 9. Оба типа желатина значительно увеличивали жесткость протезов, причем желатин типа А повышал ее больше всего. Желатин типа А увеличил радиус перегиба в 4 раза ( $p = 0,00002$ ), в то время как желатин В — только в 1,7 раза ( $p = 0,001$ ). Скорее всего, это связано с разницей между желатинами А и В в прочности геля: ~300 г желатина типа А и ~225 г желатина типа В [111].



**Рисунок 38 - Сканирующая электронная микроскопия: тканые сосудистые протезы без какой-либо пропитки (А, Б), пропитанные желатином А (В, Д, Ж, И) или желатином В (Г, Е, З, К). Желатиновая пропитка с антибиотиками: ванкомицином (Д и Е), цефтриаксоном (Ж и З) и рифампицином (И и К). Шкалы 300 мкм (А) и 100 мкм (Б–К)**

### 5.8 Антибактериальная эффективность покрытия

Диско-диффузионный метод продемонстрировал высокую антимикробную активность в обоих гелях с ванкомицином. Эти образцы были активны в отношении *S. aureus* и *E. faecalis*, демонстрируя достаточно широкие зоны ингибирования. Остальные образцы не подавляли рост микроорганизмов (таблица 9, рисунок 39).



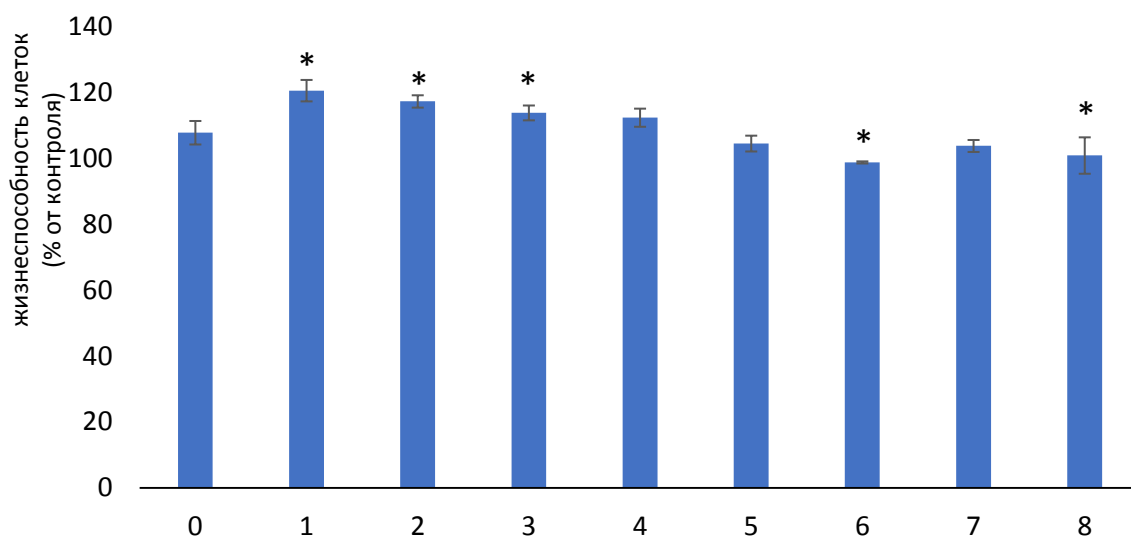
**Рисунок 39 - Чашки Петри с культурами *S. aureus* и *E. faecalis*. На чашках с контрольными образцами, желатинами, желатинами + цефтриаксон и желатинами + рифампицин не было зоны ингибирования. Образцы с желатином А и желатином В + ванкомицин подавляли рост как *S. aureus*, так и *E. Faecalis***

## 5.9 Цитосовместимость протезов с антибиотикосодержащим герметизирующим покрытием

Все тесты на цитосовместимость были проведены с клетками EA.hy926 (подробности см. в разделе 2.8).

### 5.9.1 Непрямая цитотоксичность

Жизнеспособность клеток EA.hy926 после 72-часовой инкубации в экстрактах образцов составила 99–121% (соответственно для образцов № 6 и 1). Жизнеспособность клеток с экстрактами контрольных образцов (группа № 0) составила 108% (рисунок 40). Таким образом, согласно стандарту ISO 10993-5, экстракты образцов не были цитотоксичны для клеток EA.hy926 в течение 72 ч наблюдений.



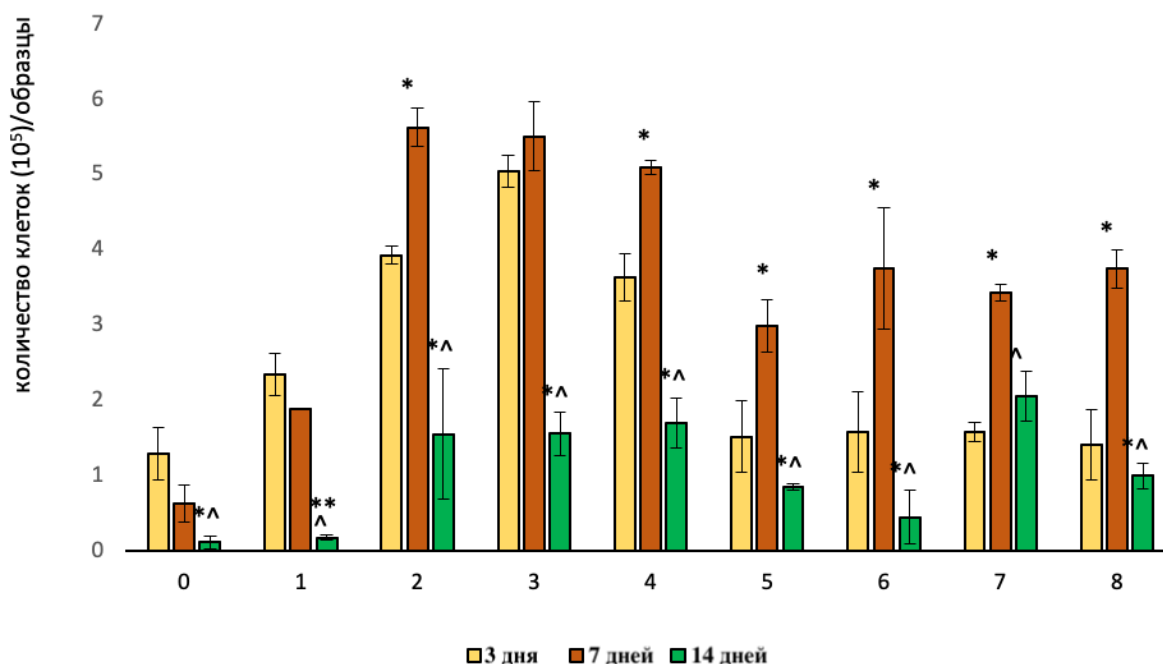
**Рисунок 40** - Жизнеспособность клеток EA.hy926 после 72-часовой инкубации с экстрактами,  $n = 6$  в каждой группе. Контрольная группа — клетки, культивируемые в полной среде DMEM/F12 без образцов. Группа № 0 — контрольные образцы без желатина и антибиотиков

**Примечание.** Данные представлены в виде среднего значения  $\pm$  стандартное отклонение; \* —  $p \leq 0,05$  по сравнению с образцом № 0

### 5.9.2 Адгезия клеток

После 24 ч культивирования наибольшее количество клеток EA.hy926 было обнаружено в образцах № 2–4 (рисунки 41 и 43). В образцах № 0 и № 5–8 количество клеток было меньше, но сопоставимо друг с другом. Через 7 дней в образцах № 2–8 было обнаружено увеличение количества клеток ( $p < 0,05$ ). Незначительное уменьшение количества прикрепленных клеток было отмечено для образцов № 0 и 1. На 14-й день мы наблюдали значительное уменьшение количества прикрепленных клеток для всех исследованных образцов. Для образцов № 0 и 1

количество прикрепленных клеток было наименьшим. Следует отметить, что для образца № 0 количество адгезивных клеток EA.hy926 было наименьшим за весь период наблюдения.



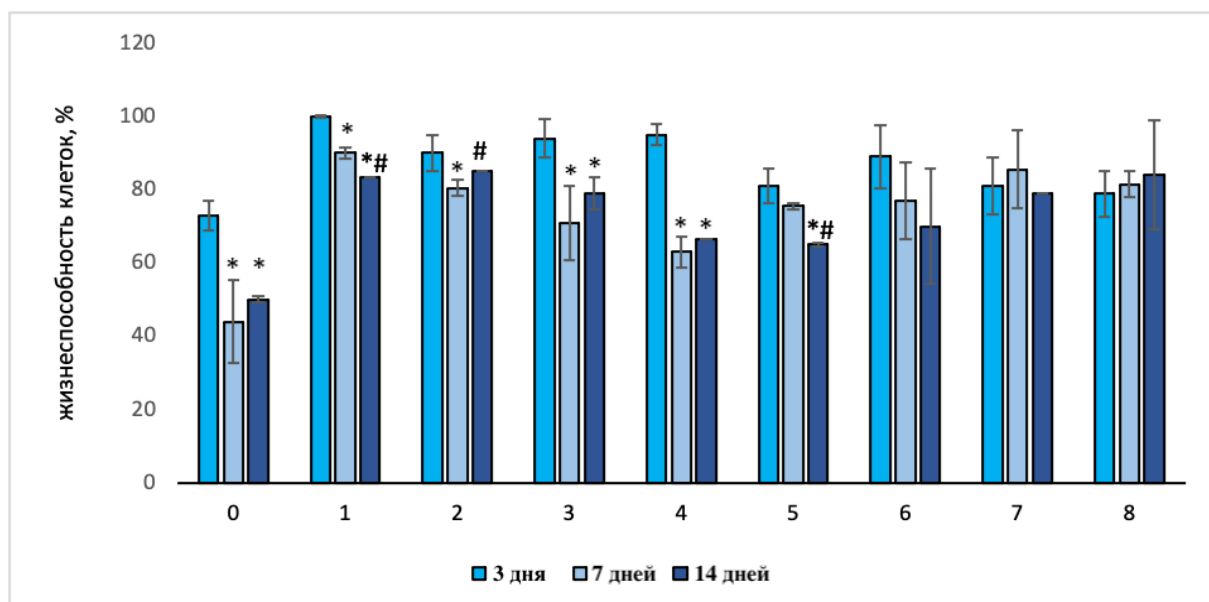
**Рисунок 41 - Адгезия клеток на образцах тканых сосудистых протезов, пропитанных различными способами. Нумерация групп соответствует таблице 9**

**Примечание.** \* —  $p \leq 0,05$  по сравнению с 3-м днем; ^ —  $p \leq 0,05$  по сравнению с 7-м днем

### 5.9.3 Жизнеспособность клеток

После 3 дней культивирования клеток EA.hy926 жизнеспособность в образцах № 1–4 и № 6 была выше, чем в контрольном образце № 0 (рисунок 42). Жизнеспособность клеток EA.hy926 в образцах № 0–4 достоверно ( $p < 0,03$ ) снизилась на 7-й день культивирования, в то время как для образцов № 5–8 она существенно не изменилась. На 7-й день жизнеспособность клеток во всех образцах, запечатанных желатином, была выше по сравнению с контролем.

Для большинства образцов (№ 0–5) жизнеспособность клеток на 14-й день культивирования значительно снизилась по сравнению с 3-м днем ( $p < 0,04$ ), а для образцов № 1 и 4 — по сравнению с 7-м днем ( $p < 0,03$ ). Хотя после 14 дней культивирования жизнеспособность эндотелиальных клеток на исследуемых образцах была выше по сравнению с контролем (образец № 0). Следует отметить, что для образцов № 6–8 жизнеспособность клеток существенно не изменялась на протяжении всего периода наблюдения, а для контрольного образца № 0 была самой низкой за весь период наблюдения: через 3 дня — 73%, через 7 дней — 44% и через 14 дней — 50% (рисунок 42).



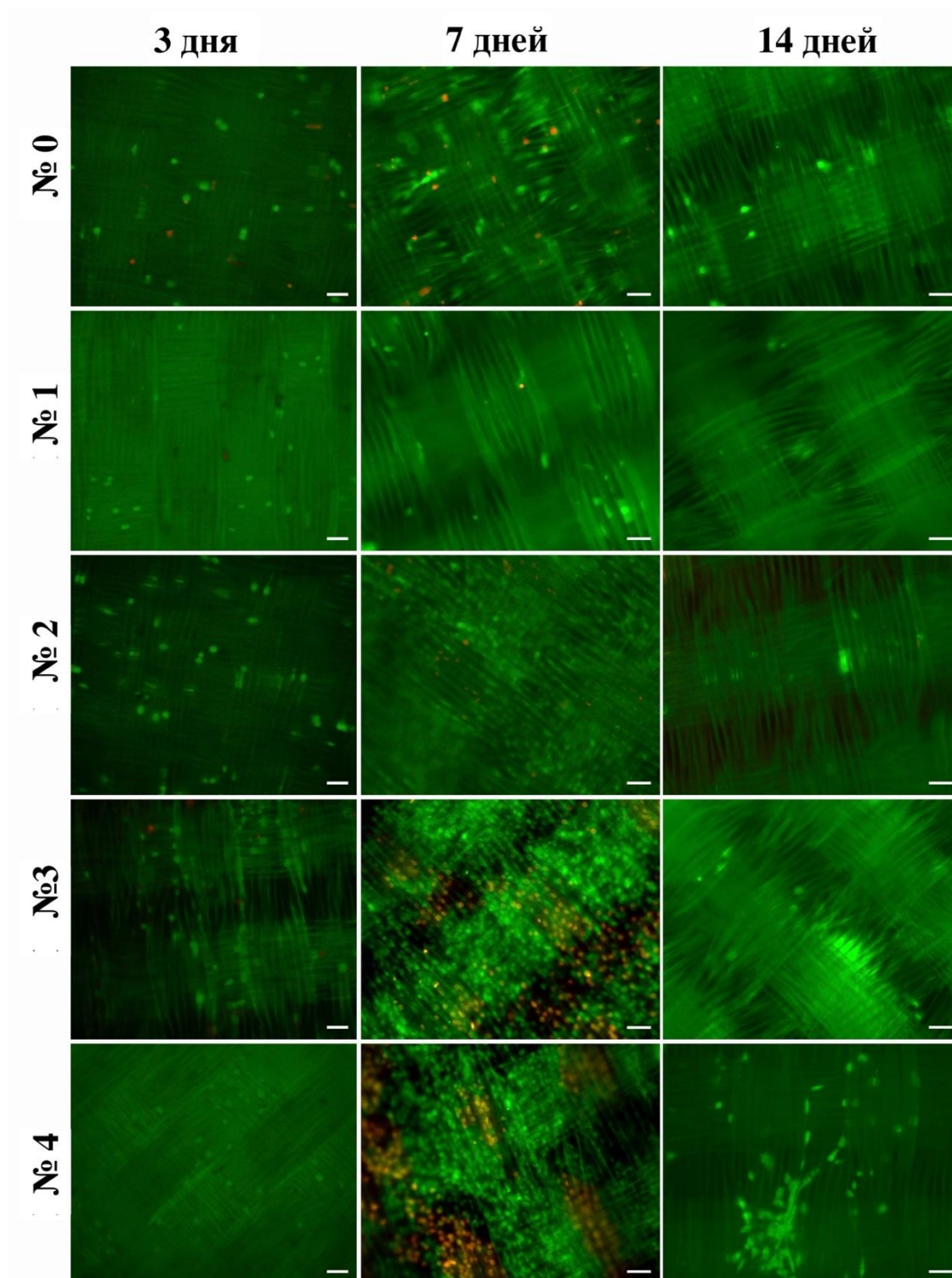
**Рисунок 42 - Жизнеспособность клеток EA.hy926 в зависимости от продолжительности культивирования образца. Окрашивание трипановым синим,  $n = 5$  в каждой группе**

**Примечание.** Данные представлены как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение.  
 \* —  $p < 0,05$  по сравнению с 3-м днем, # —  $p < 0,05$  по сравнению с 7-м днем

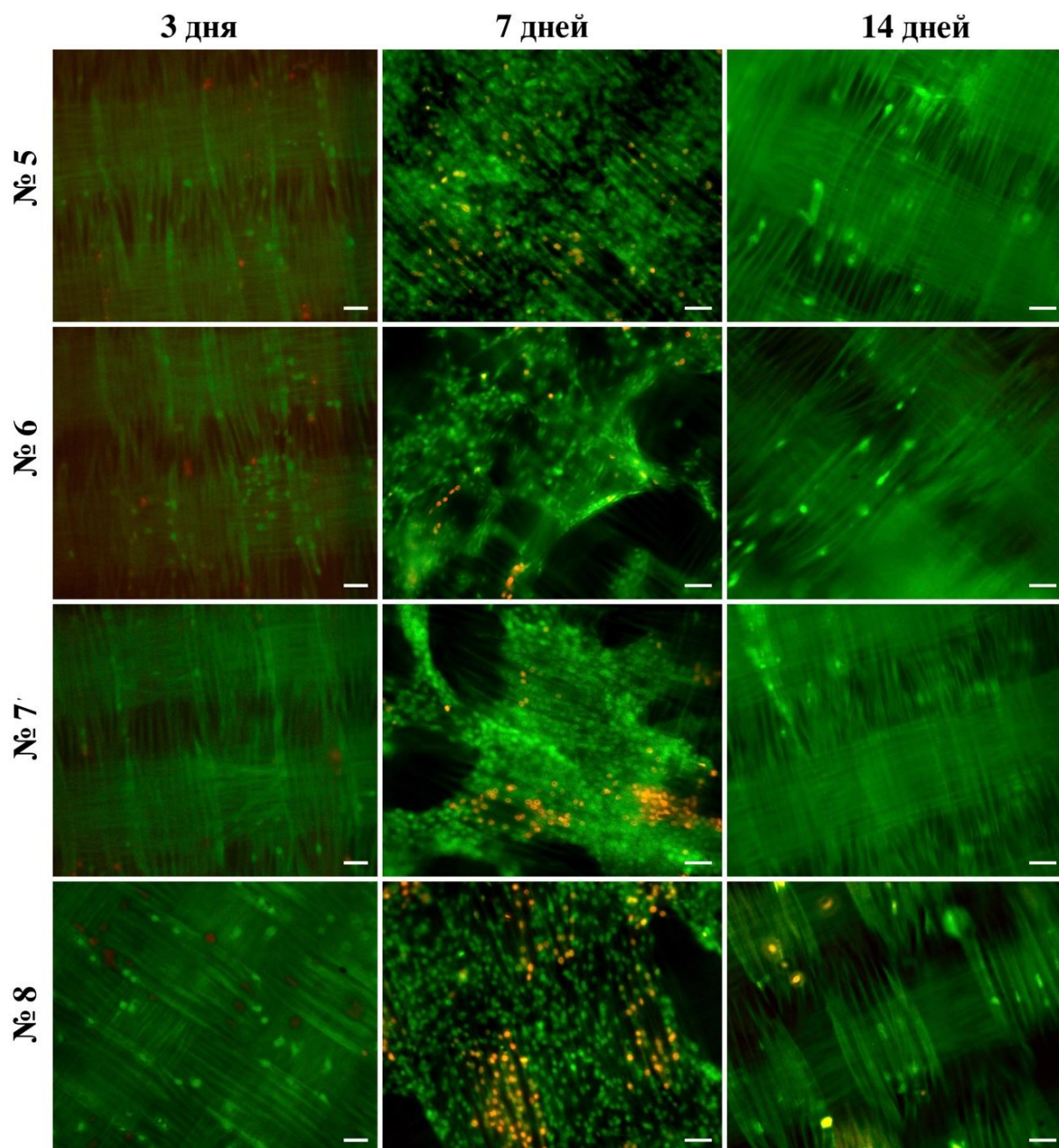
#### 5.9.4 Распределение клеток

Чтобы продемонстрировать распределение клеток по поверхности и жизнеспособность, их окрашивали флуоресцентными красителями. На рисунках 43 и 44 показано, что на 3-й день количество эндотелиальных клеток было значительно ниже по сравнению с 7-м днем, но преобладали живые клетки (зеленые). Расположение клеток на протяжении всего периода наблюдения было ориентировано в направлении волокон. К 7-му дню культивирования на образцах значительно увеличилось не только общее количество клеток, но и количество мертвых клеток (йодид пропидия, красный цвет). Вероятно, что к 7-му дню происходит десорбция желатина, и клетки проникают в образцы. На рисунках 43 и 44 показано, что на 7-й и 14-й дни клетки расположены на разной глубине, что затрудняет фокусировку микроскопа и дальнейший подсчет клеток.

К 14-му дню культивирования количество эндотелиальных клеток на поверхности образцов уменьшается, и практически не наблюдается отмерших клеток. Вполне вероятно, что все мертвые клетки сошли с поверхности образцов и были удалены при замене питательной среды во время культивирования. На некоторых photographиях видно только зеленое свечение волокон, что может быть связано с окрашиванием клеток, лежащих в более глубоких слоях образцов. Мы обнаружили, что на образцах, покрытых желатином В (№ 6–8), эндотелиальные клетки демонстрируют образование трубочек (рисунок 44). Спонтанное образование канальцево-капилляроподобных структур является качественным признаком антигенной активности эндотелиальных клеток.



*Рисунок 43 – Образцы 0-4. Изображения клеток EA.hy926 с помощью флуоресцентной микроскопии на образцах, покрытых желатином, после 3, 7 и 14 дней культивирования. Окрашивание акридиновым оранжевым (зеленый, живые клетки) и йодидом пропидия (красный, мертвые клетки). Размер шкалы 50 мкм*

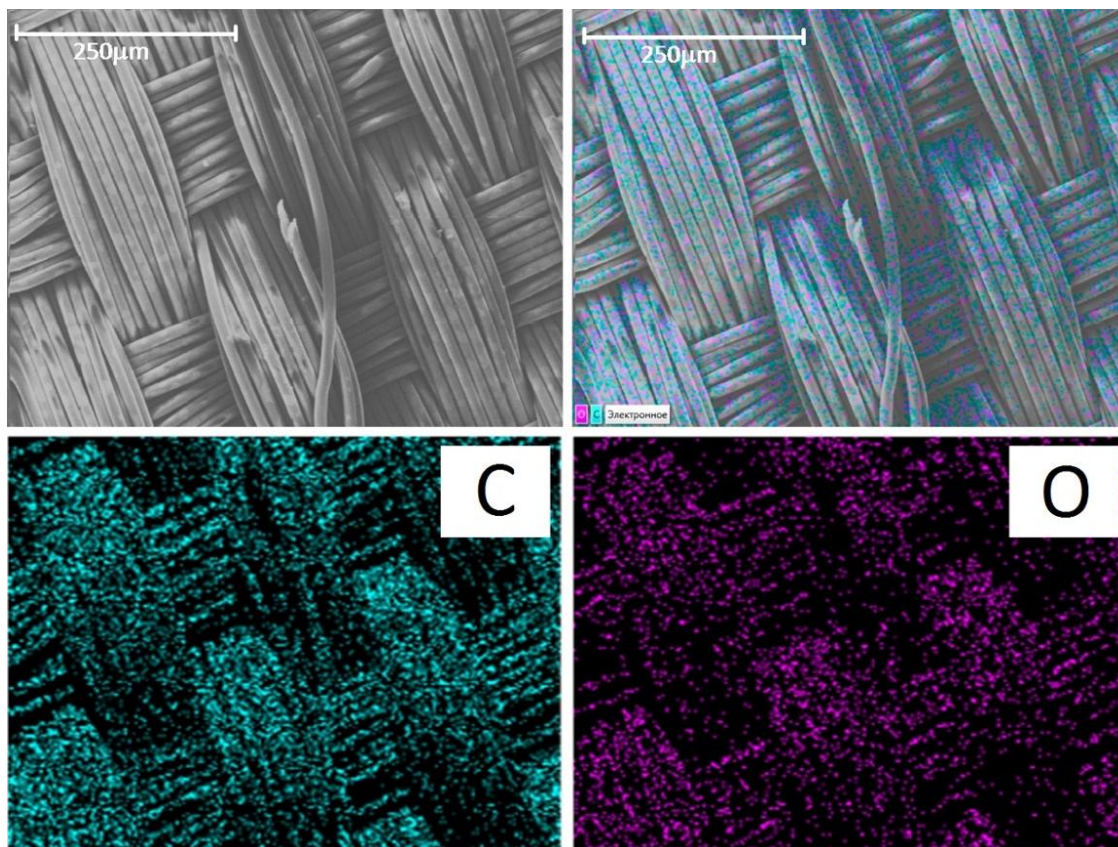


*Рисунок 44 – Образцы 5-8. Изображения клеток EA.hy926 с помощью флуоресцентной микроскопии на образцах, покрытых желатином, после 3, 7 и 14 дней культивирования. Окрашивание акридиновым оранжевым (зеленый, живые клетки) и йодидом пропидия (красный, мертвые клетки). Размер шкалы 50 мкм*

#### **5.10 Доказательство интеграции клеток в протез с помощью сканирующей электронной микроскопии и энергодисперсионной спектроскопии**

При флуоресцентной микроскопии у нас сложилось впечатление, что клетки начинают проникать в толщу стенки протеза к 14-му дню культивирования. Мы попытались найти доказательства этого, используя другой, независимый метод. Для этой цели выбрали СЭМ с ЭДС.

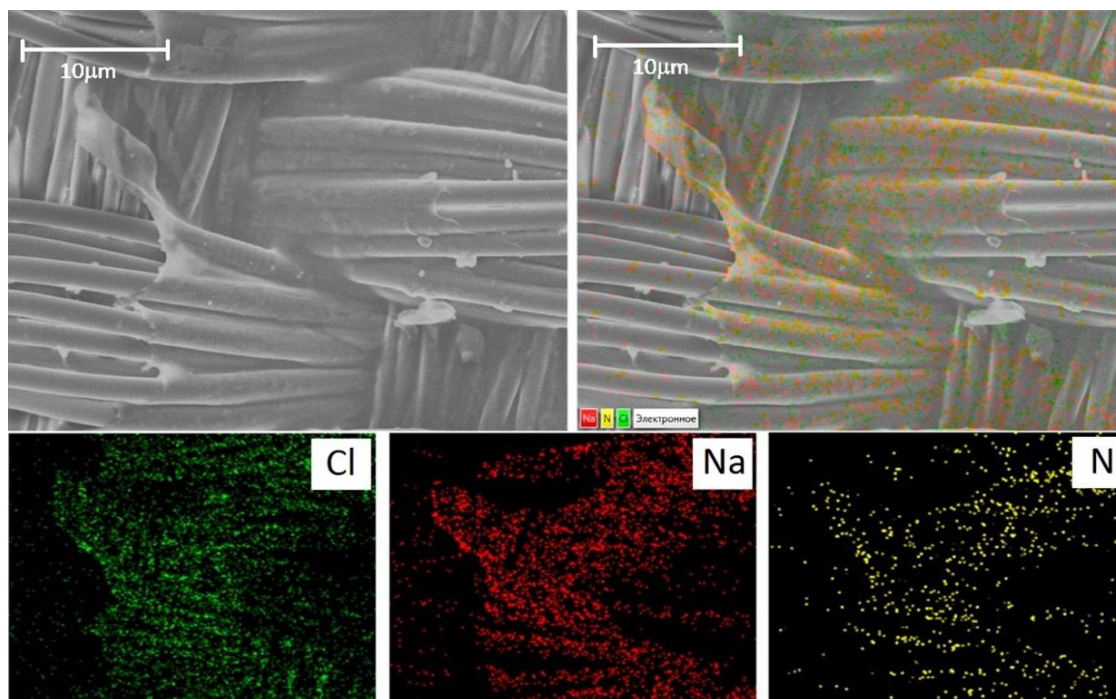
Поскольку сам протез соткан из полиэфирного волокна, основными элементами, из которых он состоит, являются углерод (C) и кислород (O). При составлении карты с использованием этих элементов мы четко видим рисунок протеза (рисунок 45, нижний ряд). Следовательно, эти элементы не могут быть применены для визуализации клеток.



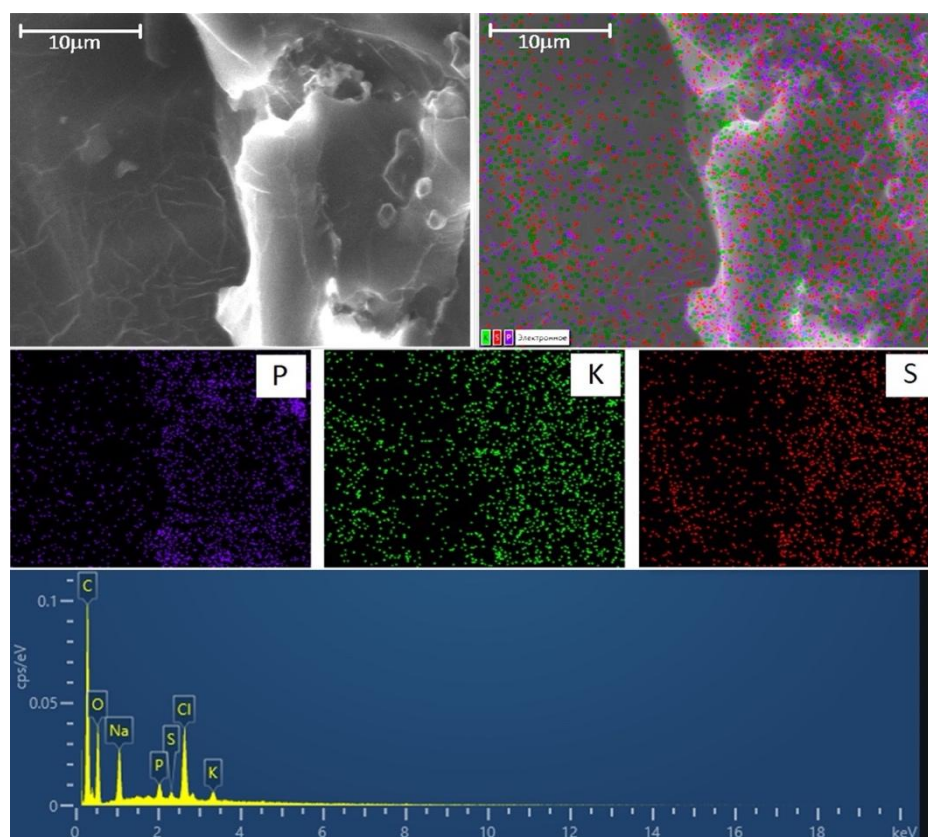
**Рисунок 45 – Сканирующая электронная микроскопия и энергодисперсионная спектроскопия - картирование полиэфирного волокна: Верхний ряд: сканирующая электронная микроскопия - изображение протеза контрольной группы и соединенное изображение. Нижний ряд: распределение углерода (C) и кислорода (O). Шкала 250 мкм**

Желатиновая пленка хорошо визуализируется натрием (Na), хлором (Cl) и азотом (N). Последний содержится в больших количествах в желатине, так как желатин является производным белка коллагена (рисунок 46). Таким образом, идентифицировать ячейки по этим пяти элементам невозможно, так как результат будет сомнительным.

Мы полагали, что правильнее всего было бы идентифицировать клетки по наличию внутриклеточных элементов: калия (K), фосфора (P) и серы (S). Такой подход требовал довольно длительного сканирования для получения адекватной карты, поскольку количество этих элементов очень мало по сравнению с C, O, Na, Cl и N (рисунок 47). Однако это оказалось эффективным, и мы визуализировали большое количество клеток, распределенных вдоль полиэфирного волокна в глубоких слоях стенки протеза.



**Рисунок 46** Сканирующая электронная микроскопия и энергодисперсионная спектроскопия - картирование полиэфирного волокна с желатином: Верхний ряд: Сканирующая электронная микроскопия -изображение протеза, пропитанного желатином, и соединенное изображение. Нижний ряд: распределение хлора (Cl), натрия (Na) и азота (N). Шкала 100 мкм



**Рисунок 47** - Сканирующая электронная микроскопия и энергодисперсионная спектроскопия - картирование: Верхний ряд: Сканирующая электронная микроскопия - изображение поперечного сечения стенки трансплантата и соединенное изображение. Средний ряд: распределение фосфора (P), калия (K) и серы (S). Нижний ряд: спектр энергодисперсионная спектроскопия поля наблюдения. Шкала измерения 10 мкм

### 5.11 Резюме

Анализ физико-технических свойств протезов производства Научно-технологического парка БНТУ «Политехник» показал преимущества протеза № 1 над остальными образцами в виде низкого уровня водопроницаемости ( $78,8 \text{ мл/мин/см}^2$ ), достаточного уровня механической прочности на растяжение (окружная прочность:  $13,3 \pm 0,5 \text{ Н/мм}$ , продольная прочность:  $675,8 \pm 16,5 \text{ Н/мм}$ ) и устойчивости к перегибу ( $R = 10,9 \pm 2,8 \text{ мм}$ ).

Оценивая полученные результаты в целом, мы пришли к выводу, что оптимальным выбором является технология герметизации с использованием желатина типа В и ванкомицина. Это сочетание обеспечивает удовлетворительные механические характеристики (проницаемость  $\sim 10 \text{ мл/мин/см}^2$ , радиус перегиба  $21 \text{ мм}$ ), хорошие антибактериальные свойства (зоны ингибирования для *S. aureus*  $\sim 15 \text{ мм}$ , для *E. faecalis*  $\sim 12 \text{ мм}$ ). Образцы протезов, обработанных комбинацией «желатин В + ванкомицин», не обладали непрямой или прямой цитотоксичностью. К 7-му дню клетки в этих образцах начали самоорганизоваться в капилляроподобные структуры.

## ГЛАВА 6. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТЕЗА (IN VIVO)

### 6.1 Результаты хронических экспериментов

Ввиду применения в эксперименте крупных свиней с массой тела более 100 кг в раннем послеоперационном периоде у всех животных отмечался астенический синдром, проявляющийся выраженной гиподинамией, плохим аппетитом. Это состояние длилось 3–14 дней, далее наблюдалась полноценная активизация животных. Общая характеристика животных представлена в таблице 10.

**Таблица 10 - Характеристика оперированных животных**

| № эксперимента | Порода  | Вес, кг | Пол | Возраст, мес. | Длительность наблюдения, мес. | Исход |
|----------------|---------|---------|-----|---------------|-------------------------------|-------|
| 1              | ландрас | 120     | м   | 6             | 6                             | в     |
| 2              | ландрас | 101     | м   | 10            | 6                             | в     |
| 3              | дюрок   | 119     | м   | 8             | 6                             | в     |
| 4              | дюрок   | 89      | м   | 10            | 6                             | в     |
| 5              | ландрас | 127     | ж   | 10            | 4                             | у     |
| 6              | ландрас | 130     | ж   | 10            | 6                             | в     |

*Примечание. в — выжило; у — умерло*

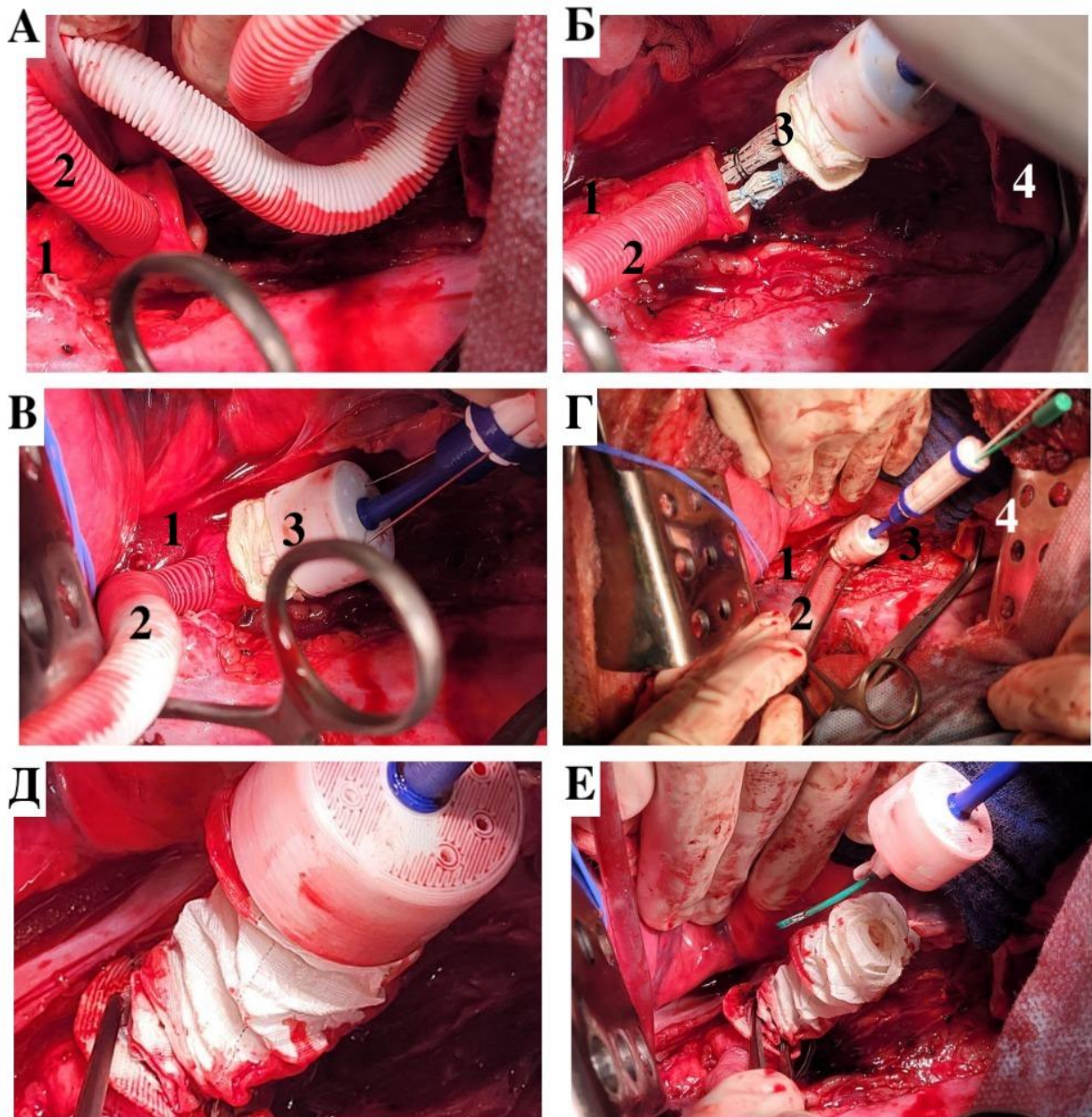
Интраоперационные результаты представлены в таблице 11. Все гибридные протезы успешно имплантировали в позицию НГА без каких-либо хирургических осложнений. При позиционировании и имплантации в позицию НГА гибридные протезы не сопротивлялись и не деформировались. После позиционирования гибридного протеза проводили раскрытие стентированной части протеза, проволочные спицы удаляли без затруднений, все стент-графты были легко развернуты.

**Таблица 11 - Интраоперационные результаты**

| № эксперимента | Длина сосудистой части протеза, мм | Уровень АСТ, сек | Время сонно-бедренного шунтирования, мин | Объем пропотевания крови через сосудистую часть протеза | Объем кровопотери, за первый час после операции, мл |
|----------------|------------------------------------|------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 1              | 50                                 | 400              | 50                                       | 14,1 мл/мин                                             | 48                                                  |
| 2              | 52                                 | 490              | 45                                       | 15 мл/мин                                               | 45                                                  |
| 3              | 60                                 | 450              | 60                                       | 15,4 мл/мин                                             | 50                                                  |
| 4              | 55                                 | 415              | 54                                       | 15,8 мл/мин                                             | 65                                                  |
| 5              | 58                                 | 417              | 58                                       | 14,7 мл/мин                                             | 54                                                  |
| 6              | 54                                 | 410              | 52                                       | 15 мл/мин                                               | 60                                                  |

*Примечание. АСТ (activated clotting time) – активированное время свертывания крови*

Удаление системы доставки проходило плавно без признаков деструкции самой системы и дислокации гибридного стент-графта (рисунок 48). Длительность позиционирования и развёртывания гибридного протеза не превышала 2 минут.  $53,6 \pm 7,6$  мл (таблица 11).



**Рисунок 48 - Процесс разворачивания гибридного стент-графта:** А — общий вид раны после пришивания к нисходящей аорте сосудистого протеза (имитация левой подключичной артерии); Б — позиционирование стент-графта; В, Г — удаление проволочных фиксаторов и раскрытие гибридного стент-графта; Д, Е — удаление системы доставки

1 — дистальная часть нисходящей грудной аорты; 2 — сосудистый протез для имитации левой подключичной артерии; 3 — гибридный стент-графт; 4 — перешеек дуги аорты с аортальным зажимом.

При проведении шовного материала не выявили прорезывания или разрывов швов. После восстановления аортальной циркуляции и проверки гемостаза не обнаружили признаков кровотечения из-за прорезывания стенки протеза в местах проведения швов и в переходной зоне между сосудистой и стентированной частями. Единичные дополнительные гемостатические швы накладывали при необходимости в область анастомоза. Объем пропотевания крови через сосудистую часть протеза составила  $2,32 \pm 0,13$  мл/мин/см<sup>2</sup>. Объем кровопотери в течение первого часа после операции составила  $53,6 \pm 7,6$  мл.

Эксперименты № 1–4. Проведены на свиньях породы ландрас, возраст 6–10 месяцев, масса тела 89–130 кг. Акклиматизация и проведение анестезиологического пособия были стандартными. Послеоперационный период протекал без осложнений. По истечении срока наблюдения свиньи выведены из эксперимента. По данным контрольной ангиографии аорт, гибридные стент-графты проходимы (рисунок 49).



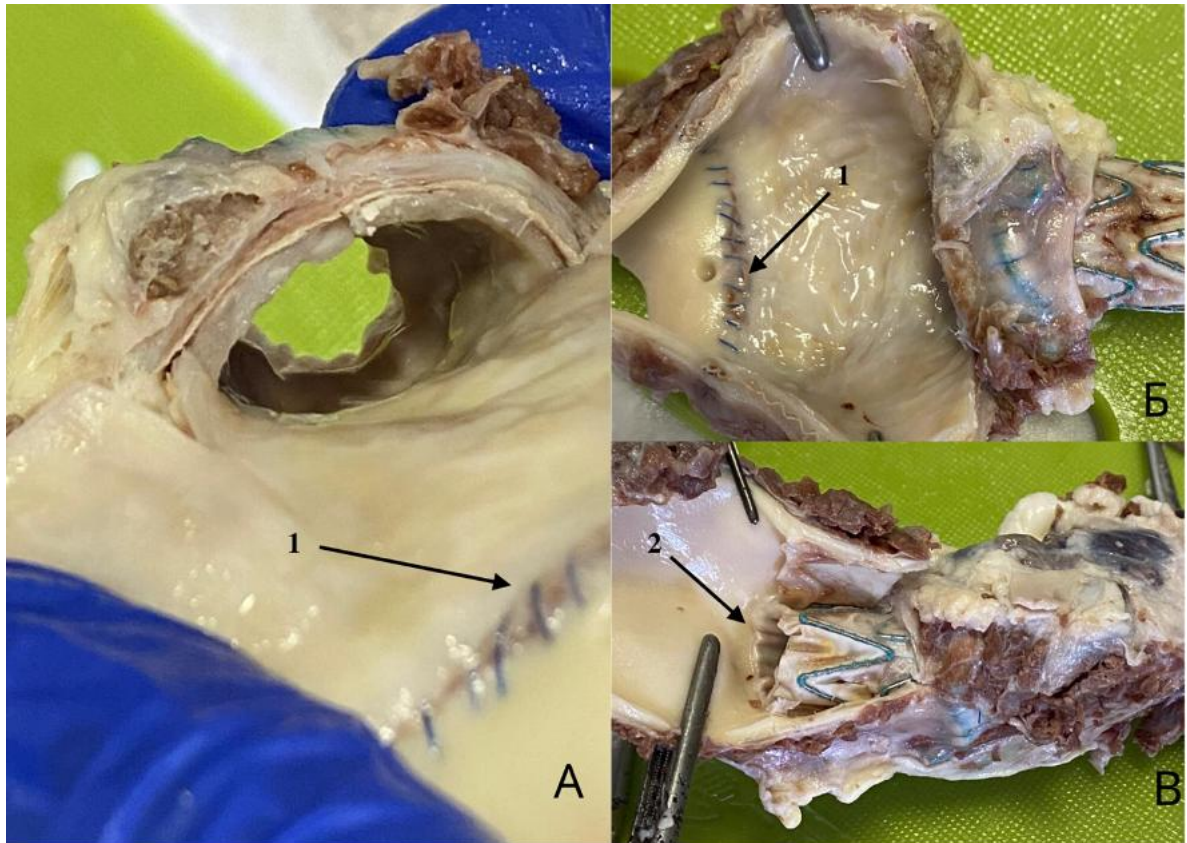
**Рисунок 49 - Результаты селективной ангиографии: 1 — сосудистая часть протеза; 2 — стент-графтовая часть протеза; 3 — дополнительная стентированная бранша**

Эксперимент № 5. Ранний послеоперационный период протекал без осложнений, спустя 3 месяца после вмешательства отметили формирование лигатурного свища в области торакотомного доступа, проводили ежедневную перевязку с дополнительной антибактериальной терапией ампициллин + сульбактам 1,5 г 2 раза в день внутримышечно в течение 10 суток. На фоне терапии наблюдалось улучшение общего состояния в виде повышения аппетита и активизации свиньи. Несмотря на проведенное лечение, спустя 1 месяц повторное ухудшение состояния, отказ от пищи, гиподинамия. По истечении двух суток отмечалось агональное состояние, животное выведено из эксперимента. Патологоанатомическое вскрытие показало инфицирование гибридного протеза и прилегающих тканей.

Эксперимент № 6. Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. На втором месяце наблюдения животное расчесало послеоперационную рану о стенку вольера, в связи с чем сформировались диастаз и инфицирование раны. В течение 7 суток после обнаружения инфекции хирургического доступа проводили антибактериальную терапию и местное лечение раны, на фоне которого не отмечали видимого улучшения. После чего выполнили вторичную хирургическую обработку и дренирование раны в условиях общей анестезии, в дальнейшем продолжили антибактериальную терапию. На фоне лечения животное активизировалось, по истечении 6 месяцев наблюдения выведено из эксперимента по стандартной методике.

## **6.2 Результаты гистологического исследования**

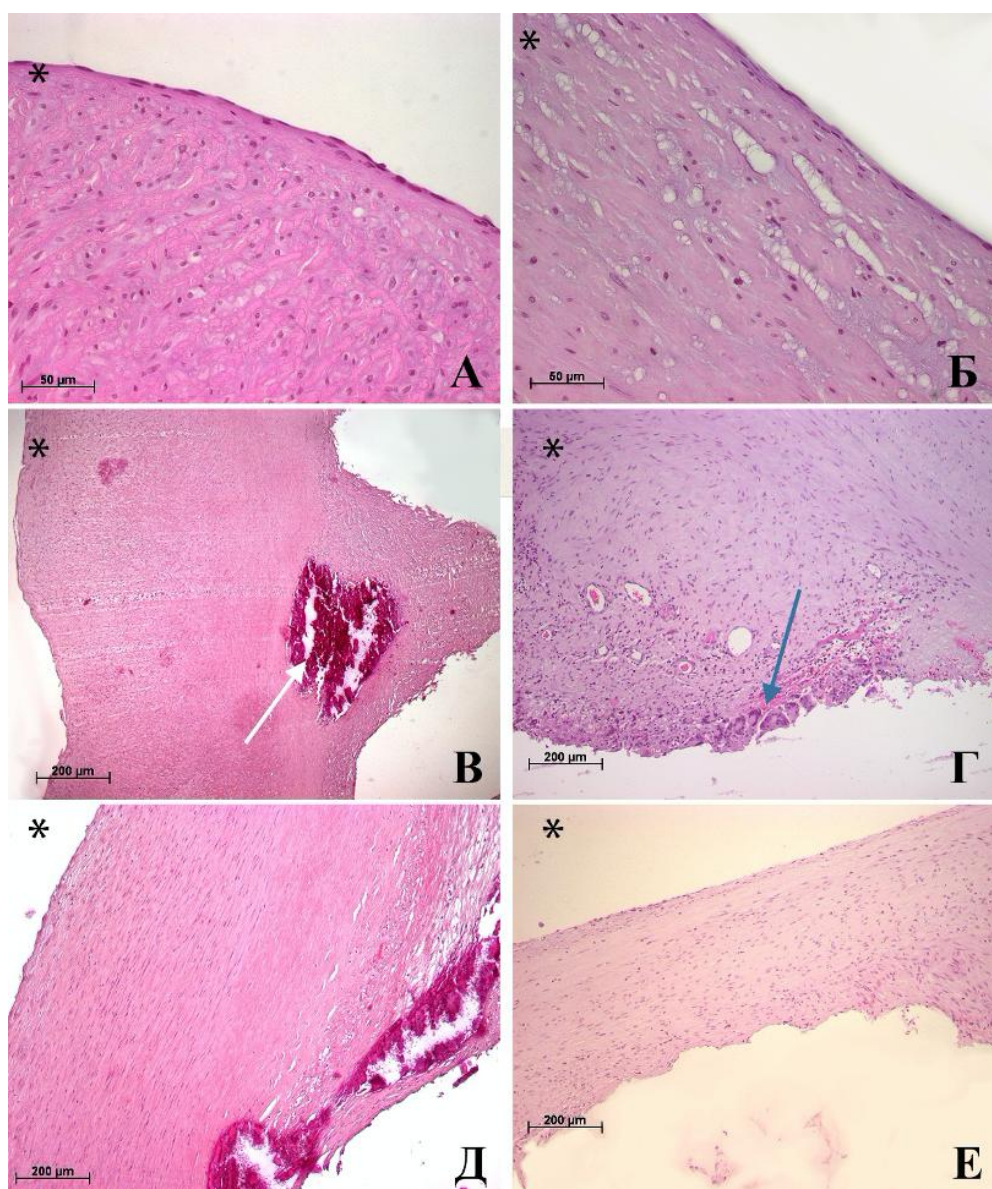
При макроскопическом исследовании протеза отметили полное покрытие неоинтимой внутренней поверхности как сосудистой, так и стент-графтовой частей (рисунок 50). В сосудистой части гофрированный рельеф сглажен за счет заполнения «впадин» тканями реципиента. Внутренняя поверхность стент-графта полностью покрыта гладким равномерным слоем неоинтимы. Просвет изделия проходим свободно. Тромботические наложения на внутренней поверхности стент-графта отсутствовали.



**Рисунок 50 - Эксплантированный стент-графт: А, Б — внутренняя поверхность гибридного стент-графта в сосудистой части с зоной проксимального анастомоза (1); В — стент-графтовая часть протеза с переходной зоной (2)**

При анализе гистологических срезов фрагментов стенок выявили, что строение неоинтимального слоя сосудистой и стент-графтовой частей гибридного протеза качественно не различается. Луминальная поверхность выстлана равномерно расположенными эндотелиоцитами в один слой. Основу составляют однонаправленно ориентированные соединительнотканые, преимущественно коллагеновые волокна, в стент-графтовой части расположенные более рыхло.

В структуре ткани присутствуют как фиброцитарные, так и мононуклеарные, предположительно лимфоцитарные клетки (рисунок 51 А, Б). В базальных отделах неоинтимальной ткани в зоне контакта с сосудистой частью графта обнаружены единичные очаги кальцификации (рисунок 51 В). В стент-графтовой части устройства в проекциях контакта с балками ячеек стента неоинтима содержит немногочисленные скопления клеток инородного тела и локальные зоны скопления лимфоцитарных клеток (рисунок 51 Г). Максимальная толщина неоинтимы сосудистой части протеза составляет 1,9 (1,4; 2,0) мм, минимальная 1,1 (1,0; 1,4) мм. Толщина неоинтимы стент-графтовой части — 0,7 (0,5; 1,1) мм, что статистически значимо ( $p = 0,0121$ ) меньше, чем минимальная толщина сосудистой части (рисунок 51 Д, Е).



**Рисунок 51** - Микроскопическое исследование сосудистой и стент-графтовой частей через 6 месяцев после операции: А, В, Д — фрагменты неоинтимы сосудистой (мягкой) части стент-графта; Б, Г, Е — неоинтима из каркасной части стент-графта

**Примечание.** \* — обозначение луминальной поверхности неоинтимы, базальная часть неоинтимы без дополнительного маркера, синяя стрелка — клетки инородного тела, белая стрелка — очаг кальцификации. Окраска гематоксилином и эозином

### 6.3 Резюме

Результаты, полученные в процессе эксперимента *in vivo* браншированного гибридного протеза для грудного отдела аорты, обеспечивают основание для вывода о безопасности и эффективности устройства. Летальные случаи животных в эксперименте не были связаны с дефектом или поломкой протеза. Исходя из имеющихся данных браншированный гибридный протез может быть рекомендован к проведению полноразмерных доклинических испытаний.

## ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ

Хирургическое лечение патологий грудного отдела аорты является «золотым стандартом». Несмотря на 70-летний опыт проведения вмешательств, во всем мире отсутствует оптимальный метод, который характеризовался бы низким уровнем летальности и послеоперационных осложнений. С момента первого открытого антеградного стентирования нисходящей аорты, или «замороженного хобота слона», прошло более 20 лет, тем не менее расширенная реконструкция грудного отдела аорты получает все большую популярность, что определяет актуальность данного исследования [13, 66, 69].

Развитие медицины и увеличение доступности диагностических методик способствуют росту числа пациентов с заболеваниями аорты, что, в свою очередь, повышает потребность в реконструкции дуги аорты. Основным преимуществом методики «замороженный хобот слона» является возможность одномоментной реконструкции всего грудного отдела аорты в один этап и через один доступ. Как нам известно, при классической процедуре «хобот слона» второго этапа реконструкции достигают лишь половина пациентов вследствие высокой межэтапной смертности и отказа больных от второго вмешательства [8, 112–114].

Несмотря на все положительные моменты процедуры «замороженный хобот слона», уровень летальности и заболеваемости остается высоким. Основные причины данной проблемы — сохраняющиеся значительные хирургическая инвазивность и длительность вмешательств на дуге аорты. Один из способов их уменьшить — модернизация применяемых гибридных устройств [91, 93, 95, 103].

Важным моментом в разработке гибридного устройства является оценка анатомической вариабельности ветвей дуги аорты. Анатомия отхождения брахиоцефальных сосудов от дуги аорты вариабельна. Общеизвестно что нормальной, как наиболее часто встречаемой, считается анатомия, при которой от наружного радиуса последовательно отходят три ветви: БЦС, который делится на правые подключичную и общую сонную артерии; левые общую сонную и подключичную артерии [110].

I тип дуги аорты — нормальная дуга. В нашем исследовании встречаемость I типа составила 66,1%, в то время как, по данным систематического обзора P. Popieluszko и соавт., основанном на изучении строения 23 882 дуг, его частотность равна 80,9% [95% ДИ 76,3–82,4] [115]. Согласно N.S. Berko и соавт., которые проанализировали 1000 пациентов, встречаемость I типа составила 65,9% [116].

II тип дуги аорты — аномалии отхождения ЛОСА. По данным литературы, наиболее распространенными считаются аномалии дуги аорты, связанные с отхождением ЛОСА, их

частота составляет 8–27% случаев [117]. В нашем исследовании доля аномального отхождения ЛОСА — 30%.

Мы разделили II тип на 3 подтипа. Тип IIa, или «бычья дуга» с длинным стволом, — 6,3%. Подобного анатомического разделения придерживались N.S. Berko и соавт., у которых данный тип встречался в 7,8 % [116]. Тип IIb, или «бычья дуга» с коротким стволом, — 8,7 %. В анализе N.S. Berko и соавт. этот тип встречался в 19,6 % [116]. По данным литературы, «бычья дуга» — часто критикуемое название, так как оно не имеет ничего общего с анатомическими особенностями ветвления брахиоцефальных сосудов у крупного рогатого скота, однако является единственным нетривиально названным типом вариации дуги аорты. Подобный вариант строения дуги аорты, по данным разных авторов, наиболее частотен — 10–20% [117, 118]. Исследователи отмечают высокую встречаемость II типа дуги аорты в южноамериканской и африканской популяциях — 24,2 % [95% ДИ 8,0–45,4] и 26,8% [95% ДИ 14,4–41,9] соответственно. В сравнении с белыми расами встречаемость у африканцев была в 2 раза выше, что связано с генетическими факторами [115]. C.D. Malone и соавт. в 2012 г. опубликовали данные о связи между «бычьей дугой» и аневризмами грудного отдела аорты на когорте из 191 пациента с аневризмами грудного отдела аорты, среди них «бычья дуга» обнаружена в 26% случаев [119]. Тип IIc характеризовался наличием общего устья БЦС и ЛОСА. В нашем исследовании встречаемость этого варианта составила 15%. По данным G. Vučurević и соавт., частота встречаемости данного типа, основанная на анализе 1266 пациентов, составила 6,8 % [120]. В нашем исследовании данный тип связан со снижением риска расслоения аорты I типа по DeBakey на 89 %.

III тип дуги аорты характеризуется aberrантным отхождением ЛПА от дуги между ЛОСА и ЛПКА. Последовательно от дуги аорты справа налево отходят: БЦС, ЛОСА, ЛПА и ЛПКА. В нашей работе данный тип выявлен у 4 пациентов (3,1%). По данным литературы, встречаемость III типа составляет от 0,08 до 2,90% [120].

IV тип дуги аорты в нашем исследовании представлен комбинацией «бычьего ствола» и aberrантного отхождения ЛПА от дуги аорты. Последовательно от дуги аорты справа налево отходят 3 ветви: «бычий ствол», ЛПА и ЛПКА. По данным литературы, подобное сочетание встречается в 1,0–1,6 % [115].

В нашем исследовании протяженность дуги аорты при I типе была длиннее, чем при аномалиях, связанных с отхождением ЛОСА (IIa, IIb, IIc типы), различия имели статистическую значимость ( $p = 0,001$ ) [110]. Это подтверждает исследование A. Meuer и соавт., которые в 2019 г. выполнили анализ 178 серий снимков компьютерной томографии сосудов у младенцев и предположили, что БЦА смещается дистально, а ЛОСА — проксимально, формируя общее

устье [121]. Авторы отметили, что, хотя проксимальная транслокация ЛОСА была значительнее, ЛПКА располагается без смещений, так как длина дуги аорты неизменная.

По данным P.G. Nagan и соавт., частота поражения брахиоцефальных сосудов при расслоении аорты I типа составляет 30–42 % [122]. В нашем исследовании частота вовлеченности в поражение ветвей дуги аорты при расслоении I типа составила 44,3 %. Таким образом, подводя итоги с учетом вариабельности ветвей дуги аорты, частоты поражаемости ЛПКА при расслоении аорты, мы можем сделать вывод, что оптимальным выбором является гибридный стент-графт с одной дополнительной стентированной браншей.

Выбор материала для формирования стентовых элементов стент-графтовой части протеза очевиден, так как сплавы на основе нитинола широко используются в различных областях инженерии и медицины. Это связано с их уникальными функциональными свойствами, эффектом памяти формы и суперэластичностью, а также высоким уровнем биосовместимости. Наряду с ростом использования нитинола в биомедицинских устройствах были разработаны производственные процессы для получения высококачественного сплава нитинола, поскольку состав никеля и титана имеет решающее значение для определения свойств нитинола. Соотношение между двумя металлами обычно составляет 50:50 %, и любое изменение этой пропорции изменяет температурно-фазовую зависимость и, как следствие, влияет на свойство сверхэластичности сплава [123]. Любое изменение процентного содержания никеля или титана, даже на 0,1 %, может привести к сдвигу температуры фазового перехода [124].

Лазерная резка — это процесс применения луча света высокой интенсивности, который быстро нагревает целевую область, в результате чего материал плавится и/или испаряется по всей его толщине. Первым стентом, изготовленным с использованием процесса лазерной резки и одобренным для использования в США, был стент Palmaz – Schatz (1994 г.) [125]. Лазерная резка обладает рядом преимуществ по сравнению с другими производственными процессами, включая точность размеров, очень высокое разрешение, простоту автоматизации, более высокую производительность, пригодность для резки большинства материалов и изготовления сложных конструкций. На текущий момент лучшее качество лазерной резки нитинола получается при использовании волоконного Nd:YAG-лазера в непрерывном режиме либо режиме ультракороткого импульса (фемтосекундный лазер) [126–129].

Базовыми параметрами лазерной резки являются ее скорость, мощность лазера, длительность импульса, защитный газ и его давление (кислород, инертный газ или воздух). Основная цель выбора лазерного станка и его параметров — достижение хорошего качества поверхности с высокой точностью размеров, малой ширины реза с минимальной зоной термического воздействия, которая обычно приводит к хрупкости сплава.

Термический отжиг выполняется для того, чтобы установить температуру трансформации нитинола, которая необходима для реконструирования микроструктуры зоны термического воздействия, полученной в результате предшествующих процессов изготовления. С одной стороны, нитиноловый материал обычно подвергают термическому отжигу при температуре около 500 °С для достижения сверхупругих свойств при желаемой температуре [130]. Как температура термического отжига, так и время существенно влияют на формирование оксидного слоя на поверхности нитинола, который определяет гемосовместимые свойства материала [131]. Термический отжиг также используется при термоформовании конструкции из нитинола. Придание формы может быть осуществлено при температуре около 500 °С с помощью оправки, чтобы получить желаемую геометрию устройства [132].

Электрополировка — это заключительный процесс для эндоваскулярных устройств с нитинолом, который является стандартным этапом обработки поверхности стентов, каркасов сердечных клапанов или любых других имплантируемых устройств. Этот процесс обычно используется для создания гладкой поверхности со слоем коррозионностойкого покрытия на внешней поверхности металла или сплава [133, 134]. Улучшенная гладкость поверхности полезна для эндоваскулярных устройств благодаря их повышенной биосовместимости в качестве имплантируемых устройств. За счет улучшения качества поверхности каркаса после электрополировки образование тромбов на поверхности сводится к минимуму [135]. Кроме того, доказано, что процесс электрополировки снижает концентрацию никеля на поверхности нитиноловых сплавов [136].

В целом радиальные силы стент-графта зависят в первую очередь от материала и конструкции стентовых элементов. Стентовые элементы всех известных в настоящее время аортальных стент-графтов изготовлены из нитиноловой проволоки; их биомеханические свойства зависят от ее диаметра и способа соединения торцевых краев, размеров, формы и количества ячеек каждого элемента, состава нитинола и технологии термоформования.

Так, в стент-графтах E-vita Open Plus используется соединение краев посредством втулки, что автоматически добавляет каждому элементу радиальную жесткость [31]. В протезе Cronus две краевые балки каждого элемента имеют избыточную длину, «удваиваясь» на протяжении 19 мм, и эта зона фиксируется к ткани швом. Такое соединение менее жестко, но и менее надежно. Однако в Cronus стентовые элементы расположены на внутренней поверхности тканого трубчатого протеза, поэтому риски отрыва и травматизации окружающих тканей минимизированы.

Что касается формы стентовых элементов, то, в отличие от эндоваскулярных устройств, гибридные протезы не могут похвастаться разнообразием. Согласно таблице 1 и 2, ячейки Z-образной формы имеют большинство гибридных стент-графтов: E-vita Open Plus, Cronus,

«МедИнж», E-vita Open NEO, Fontus и т. д.; Thoraflex Hybrid имеет циркулярные (О-образные) стентовые элементы. Для изготовления последних используется своеобразный подход, подробно изложенный в исследовании F. Kyriakou и соавт.: тонкую нитиноловую проволоку несколько раз обматывают вокруг круглого штифта заданного диаметра, замыкают края, и уже этой заготовке из пучка проволоки придают конечную форму стентового элемента. При разработке этого метода предполагалось, что многожильный стентовый элемент будет обладать меньшей радиальной жесткостью [137]. Так, например, изучая стентовые элементы эндоваскулярного графта Anaconda, аналогичные по конструкции элементам Thoraflex Hybrid, В. Senf и соавт. показали, что при одинаковой величине оверсайзинга — 20 % — увеличение диаметра стента в 1,7 раза приводит к повышению его радиальных сил в 1,5 раза, чему авторы не смогли найти объяснения [138, 139]. Thoraflex Hybrid, проектируемый изначально как более «мягкий», в действительности обладает большей жесткостью по сравнению с E-vita Open Plus и чаще способствует развитию стент-графт-индуцированного надрыва интимы (d-SINE) и негативному ремоделированию аорты [140, 141]. Положительным свойством циркулярных стентов по сравнению с Z-образными является то, что они увеличивают гибкость протеза и лучше сохраняют его внутренний диаметр, а также меньше накапливают напряжение при сгибании на 90 и 180 [142].

Радиальная жесткость Z-образных стентов зависит от диаметра проволоки, высоты и количества ячеек: она возрастает при увеличении их толщины и уменьшении высоты. Что касается количества, результаты различны: одни исследователи демонстрируют небольшое увеличение радиальных сил при увеличении количества ячеек, другие, напротив, — при уменьшении [143, 144]. Однако в обоих исследованиях высказано предположение, что увеличение количества ячеек в каждом элементе желательно, так как позволяет более равномерно распределять нагрузку на стенку сосуда. По-видимому, данный аспект нуждается в дальнейших исследованиях.

Примечательно, что большинство производителей эндоваскулярных и гибридных устройств обычно не раскрывают показатели радиальной силы. В отчете о безопасности и эффективности гибридного протеза Thoraflex Hybrid на сайте FDA в графе о радиальной жесткости указано, что устройство прошло испытание, но не указаны показатели радиальной силы стент-графта [145]. В свою очередь радиальная жесткость стент-графта для модели E-vita Open Plus составила 34 Н, а для Cronus — 63 Н [138]. Наш опытный образец показал радиальную силу при сжатии стент-графта диаметром 20 мм на 20% при комнатной температуре (24–25 °C)  $17,7 \pm 0,7$  Н, а при 37 °C —  $15,2 \pm 0,45$  Н. Радиальная сила грудных и брюшных стент-графтов при обжиге на 20% составила: для стент-графта Talent диаметром 28 мм — 10,1 Н; Excluder диаметром 26 мм — 20 Н; Zenith Flex диаметром 30 мм — 12,4 Н;

Zenith LP диаметром 30 мм — 18,7 Н. При обжиге на 50%: стент-графт Talent диаметром 28 мм — 20,1 Н; Excluder диаметром 26 мм — 30 Н; Zenith Flex диаметром 30 мм — 19,4 Н; Zenith LP диаметром 30 мм — 26,5 Н [146].

Размер применяемого гибридного стент-графта зависит от патологии аорты и предпочтений оперирующего хирурга, так как до сих пор отсутствуют четкие критерии подбора изделий. При аневризмах аорты уровень оверсайза в дистальной посадочной зоне составляет 10–20%, данный уровень используется для профилактики эндолика Ib типа и развития дислокации стент-графта в проксимальном направлении. В случаях с острым расслоением аорты ситуация неоднозначная: в целом большинство авторов предпочитают подбирать стент-графты без оверсайза, а некоторые подбирают на 10 % меньше диаметра аорты. При хронических расслоениях аорты часто ориентируются на диаметр истинного канала либо применяют стент-графты с максимально возможным малым диаметром, подобная тактика обусловлена ригидной интимо-медиальной мембраной, которая является хрупкой и часто приводит к развитию d-SINE [147].

Полученные результаты показывают, что стентовые элементы, выполненные методом лазерной резки, обладают удовлетворительными показателями радиальной силы. Можно предположить, что при применении у пациентов с расслоением аорты устройство будет характеризоваться низким риском развития d-SINE.

Отдельного внимания заслуживает система доставки гибридных протезов. Среди конструктивных особенностей систем доставки различных гибридных стент-графтов можно выделить рукоятку, основу и гладкую оливу. Используются два основных варианта фиксации гибридных протезов. Первый вариант — это ниточная фиксация стентовых элементов к проволоочной спице. Подобная конструкция широко применялась в ранних моделях гибридных стент-графтов в Японии [69, 90]. Также широкое распространение получила на территории Китая и России [14, 83, 89, 148]. Второй вариант фиксации стентовых элементов — это применение мягкой оболочки. Первыми такую оболочку получили гибридные протезы E-Vita Open и Open Plus компании Jotec [75, 76]. Несмотря на достигнутую эстетичность, конструкция получилась громоздкой, что доставляло неудобство во время имплантации.

Самый первый удачный вариант системы доставки с мягкой оболочкой реализован в гибридном стент-графте Thoraflex [79]. Устройство с системой доставки получилось довольно компактным и простым в применении. Особенностью данной системы является то, что мягкий кожух рассекается разделителем, расположенным между сосудистой и стентированной частями протеза. Для предотвращения миграции дистального конца стент-графта во время тракции мягкой оболочки (развертывания протеза) конец протеза фиксирован к оливе стальными нитями. У гибридного протеза Frozenix J Graft также имеется мягкая оболочка, но сама

конструкция внутрисосудистого расположения стенового каркаса и отсутствие браншей для брахиоцефальных артерий позволяют не фиксировать дистальный конец стент-графтовой части [81].

Размер устройства зависит от его длины и особенностей системы доставки. Быстрое позиционирование, беспрепятственное раскрытие и удаление системы доставки является залогом успешной операции. Что касается способа фиксации гибридных протезов, ниточный вариант менее эстетичен, нежели стент-графты, фиксированные мягкой оболочкой. Наш опытный образец получился компактным и простым в применении, а самое главное — надежным.

На протяжении нескольких десятилетий ПЭТ (лавсан, дакрон, терилон) остается основным материалом для изготовления сосудистых протезов для артерий крупного (8 мм и более) диаметра. Несмотря на то, что полиэтилентерефталат был впервые применен в хирургии аорты более 70 лет назад, на современном рынке 95 % сосудистых протезов представлены ткаными или вязаными ПЭТ-протезами, и лишь 5 % выполнены из современных материалов — нетканых политетрафторэтилена или полиуретана [29,149–151].

Как было описано ранее, одним из свойств тканых синтетических сосудистых протезов является пористость, которая, с одной стороны, облегчает неоваскуляризацию стенки, с другой, повышает проницаемость для крови и способствует интра- и периперационным кровотечениям, что предопределяет обязательное использование герметизирующего покрытия. В стремлении к большей герметичности стенки не следует забывать о том, что для полноценной интеграции протеза необходимы поры не менее 25 мкм, поскольку диаметр функционирующей артериолы (эндотелий и один слой гладкомышечных клеток) в среднем составляет  $23,1 \pm 13,1$  мкм, так как при неоваскуляризации за растущими эндотелиальными клетками следуют гладкомышечные [152–154].

Ранее полагали, что плотное полотняное переплетение лимитирует неоваскуляризацию и формирование неоинтимы [155]. В качестве альтернативы были внедрены атласные и сатиновые переплетения, увеличивающие пористость и проницаемость протеза [21, 156, 157]. Однако позже было доказано, что атласное переплетение не гарантирует полноценной васкуляризации стенки сосудистых протезов [158].

S. Mokhtar и соавт., исследовавшие протезы с полотняным переплетением, различающиеся линейной плотностью и количеством волокон в нитях основы и утка, доказали, что пористость протеза не коррелирует с проницаемостью. Авторы отметили, что высокая проницаемость для воды может ассоциироваться с применением тонких волокон в нитях основы, что увеличивает промежутки между нитями и способствует утечке. Авторы пришли к

выводу, что для сосудистых протезов с полотняным плетением наиболее важным параметром является плотность ткани, зависящая от линейной плотности пряжи и плотности нитей [159].

В нашем исследовании была выявлена положительная корреляционная связь между увеличением диаметра пор и уровнем водопроницаемости для однослойных протезов ( $r = 0,778$ ,  $p = 0,05$ ), но не для двухслойных ( $r = 0,04$ ,  $p = 0,01$ ). Наибольшую проницаемость демонстрировали двухслойные протезы № 8 и 9, хотя размеры пор на их внутренней и наружной поверхности были меньше, чем у образцов № 7 и 10 [151].

Не существует единого мнения по поводу влияния плотности нитей на проницаемость тканых протезов. Так, в исследованиях R. Guidoin и B. Pourdeyhimi было показано, что проницаемость повышается с увеличением количества нитей в пучках ткацкого переплетения [160, 161]. Однако, согласно данным S. Mokhtar и соавт., увеличение количества нитей основы в полотняном переплетении уменьшало проницаемость протеза [159]. Мы полагаем, что столь однозначную связь можно искать лишь для однослойных протезов, но не для двухслойных, где значительное влияние на проницаемость оказывает общий раппорт полотна. Так, проницаемость образцов № 8 и 9 была выше, чем образцов № 6 и 7, несмотря на то, что суммарная плотность нитей утка и основы идентична у № 6 и 8 и № 7 и 9 соответственно. По-видимому, при сложных типах переплетений большое значение имеет «рыхлость» общего раппорта, тогда как при простом полотняном переплетении увеличение количества нитей в основе или утке уменьшает проницаемость протеза за счет повышения плотности полотна.

G. Guan и соавт. выполнили анализ проницаемости сосудистых протезов для воды, плазмы и цельной человеческой крови. Были исследованы тканые протезы с полотняным переплетением (монофиламентным по основе и полифиламентным по утку), различающиеся количеством нитей утка в переплетении. Авторы установили, что плотность утка отрицательно коррелирует с порозностью и водопроницаемостью протезов, но положительно — с прочностью; однако проницаемость для крови мало зависела от плотности плетения [162].

Тканые синтетические протезы, как правило, подвергают гофрированию с целью придания цилиндрической каркасности, растяжимости и устойчивости к перегибу в зонах естественных анатомических изгибов (грудной отдел аорты, проекция паховой складки и т. д.). Устойчивость к перегибу определяет проходимость сосудистого протеза в раннем периоде после имплантации. В связи с этим определение радиуса перегиба согласно ГОСТ Р ИСО 7198-2013 является одним из основных критериев оценки протеза [32]. Мы установили, что однослойные протезы обладали значительно большей устойчивостью к радиальному перегибу, нежели двухслойные. Причем чем больше была плотность нитей основы однослойных протезов, тем меньше радиус перегиба. Для двухслойных протезов такой зависимости не выявили. Кроме того, мы установили, что радиус перегиба не зависит от диаметра испытываемого

протеза ( $r = 0,0036$ ,  $p = 0,01$ ), что позволяет в будущем сравнивать данный показатель, полученный при тестировании протезов различного диаметра.

Процедура гофрирования сопровождается термическим воздействием для закрепления формы, что теоретически может влиять как на радиус перегиба, так и на проницаемость. Однако, несмотря на большое количество работ по оценке механических свойств протезов, в литературе отсутствуют данные об устойчивости к перегибу в зависимости от метода гофрирования и типов переплетений фабричных протезов [30, 151, 163]. Поэтому следует отметить, что в данном исследовании мы не выявили достоверных связей между радиусом перегиба и режимами термофиксации при гофрировании.

Оценка механических свойств протеза является важным моментом для прогнозирования усталостных характеристик протеза. Существует несколько стандартов, регламентирующих механические испытания сосудистых протезов, среди которых основным является ГОСТ Р ИСО 7198-2013 «Имплантаты для сердечно-сосудистой системы. Трубчатые сосудистые протезы» [32], который, в свою очередь, идентичен ISO 7198:1998 “Cardiovascular implants — Tubular vascular prostheses” [164]; стоит отметить, что имеется обновленная версия данного стандарта, ISO 7198:2016 [165]. Механические характеристики также регламентированы Американским обществом испытаний и материалов (ASTM Standard D1388-23) [166]. Однако все стандарты имеют рекомендательный характер, и ни один из них не определяет конкретные методы испытаний во всех подробностях. Исследователь или производитель несет ответственность за выбор надлежащих методов испытаний и разработку адекватных протоколов измерений.

В связи с чем исследования механических характеристик синтетических протезов, во-первых, ограничены количеством опубликованных работ, так как принято считать, что синтетические протезы обладают избыточной механической прочностью в отношении аналогичных биологических сосудов. Во-вторых, работы, выполненные для оценки механических свойств протеза, различаются в зависимости от методики и используемой аппаратуры. Вследствие чего в литературе часто приводятся различные данные для одних и тех же материалов из-за применения различных методов оценки [167, 168]. Согласно классификации механических испытаний сосудистых протезов по R.K. Roeder 2013 г., существует 12 различных испытаний на оценку механической прочности искусственных протезов [169].

На территории РФ основным стандартом является ГОСТ Р ИСО 7198-2013, по которому и проводились наши испытания. Результаты оценки механической прочности представлены в таблице 8. Т. Morota и соавт. оценивали механическую прочность графта Triplex (Terumo Corporation, Токио, Япония) и сосудистого протеза, покрытого коллагеном (Hemashield, Boston Scientific, Нейтик, США), с диаметрами 8 и 26 мм для обоих образцов, в качестве

регламентирующего документа применяли стандарт ISO 7198:1998 [170]. Наибольшие показатели продольной прочности на растяжение были получены при диаметре протеза 26 мм:  $493 \pm 23$  и  $1480 \pm 130$  Н/мм для Triplex и покрытого коллагеном Hemashield соответственно. Для протезов диаметром 8 мм показатели были в 1,5 раза меньше, чем для изделий диаметром 26 мм.

По данным S. Mokhtar и соавт., которые анализировали окружную прочность на растяжение 8 тканых протезов, наибольший полученный показатель составил 20,22 Н/мм с растяжимостью 31,16% до момента разрыва. В нашей работе максимальное значение зафиксировано у образца № 5:  $18,6 \pm 1,1$  Н/мм. Полученные нами результаты сопоставимы с данными литературы [159].

Проблема пористости синтетического сосудистого протеза решается путем его предварительной обработки различными белковыми фракциями. В нашей работе мы разработали собственную технологию пропитывания сосудистых протезов на основе желатина. Желатин является производным коллагена, преобладающего белка соединительной ткани. Первый значительный всплеск интереса к свойствам этого вещества произошел в 20-х гг. [171], второй — в 50-х гг. прошлого века [172]. Сейчас мы переживаем новый всплеск интереса к желатину и его свойствам, связанный с быстрым развитием регенеративной медицины и тканевой инженерии.

Однако, анализируя литературу, вы можете быть удивлены, обнаружив, что фундаментальные исследования свойств желатина мало принимаются во внимание разработчиками и производителями медицинских изделий — например, сосудистых протезов. Технология герметизации тканых сосудистых трансплантатов желатином известна по меньшей мере с 70-х гг. прошлого века, но основная масса опубликованных работ не содержит информации о том, какой вид желатина использовался для обработки. Это верно как для клинических [76], так и для экспериментальных исследований [173, 174].

Между тем хорошо известно, что свойства желатина А и желатина В различны, что связано с технологией их изготовления. Желатин А получают из свиной кожи путем кислотного гидролиза, в результате чего его изоэлектрическая точка (pIE) составляет около 9,0, и он называется основным желатином. Желатин В (кислый, pIE = 5,0) получают из бычьей кожи или костей щелочным гидролизом [175–177]. Желатины А и В радикально различаются по гидродинамическому радиусу, вязкости, линейному диапазону вязкоупругости, равновесной степени набухания и т. д. [175, 176]. Кислый желатин легче сорбирует и десорбирует биологически активные молекулы и поэтому чаще используется для индуцирования неоангиогенеза [177–179]. Желатин В также предпочтителен для биопечати [180].

В этой работе мы впервые продемонстрировали, что желатины типа А и типа В по-разному влияют на большинство свойств тканых сосудистых трансплантатов, несмотря на то что концентрации и технологии герметизации были одинаковыми. В первую очередь это касается механических характеристик. Желатин как типа А, так и типа В (без добавления антибиотиков) обеспечивает полную непроницаемость стенки протеза для воды. Однако при обработке желатином А протезы становятся намного более жесткими: радиус перегиба увеличивается в 4 раза. Этот параметр также возрастает для протезов, пропитанных желатином типа В, но он в 2,5 раза меньше, чем при обработке желатином типа А [46,47].

При введении антибиотиков в раствор пропитки свойства протеза также зависели от типа применяемого желатина. При использовании желатина типа В проницаемость сосуда увеличивается более значительно, чем при использовании желатина типа А, хотя она остается в 7–13 раз ниже контрольной. Желатиновые пленки становятся тоньше и «легче» при введении всех антибиотиков в пропитывающий раствор как с желатином типа А, так и с желатином типа В, но комбинации желатина В с ванкомицином и цефтриаксоном увеличивают радиус перегиба протеза. В то же время у их аналогов с желатином типа А радиусы перегибов уменьшены. Следовательно, добавление этих антибиотиков в желатин типа А помогает снизить жесткость протезов, а в желатин типа В — увеличить ее. Здесь отчетливо видна зависимость результата взаимодействия «гель/антибиотик» от типа геля. Добавление рифампицина повышает жесткость всего трансплантата независимо от типа желатиновой основы. Таким образом, мы можем сделать вывод из исследования: герметизация с помощью желатина типа В позволяет получать менее жесткие трансплантаты с удовлетворительной низкой проницаемостью [47].

Мы оценили антибактериальную активность покрытия при введении антибиотиков в герметизирующий аквагель. Для описания конкуренции между бактериями и клетками реципиента на поверхностях имплантатов A.G. Gristina использовал термин *race for the surface* («гонка за поверхность») [181]. Колонизация протеза клетками ткани приводит к достаточной иммунной защите и усложняет возможную колонизацию бактериями. В целом результат этой «гонки» зависит от поверхности и состава материала имплантата. Таким образом, на бактериальную инвазию сосудистых протезов влияют два основных фактора: природа материала и адгезивные свойства бактерий. Так, например, вязанные дакроновые протезы из-за чрезмерной пористости более подвержены инфицированию, нежели тканые [182]. Грамположительные микроорганизмы наиболее агрессивны и являются причиной раннего инфицирования в большинстве случаев [39]. Именно по этой причине мы использовали в работе штаммы грамположительных бактерий: *Staphylococcus aureus* и *Enterococcus faecalis* [47].

Выбор антибактериального агента с учетом «гонки за поверхность» также представляет собой нетривиальную задачу. Необходимо, чтобы он, обладая бактерицидным (или выраженным бактериостатическим) действием, был в то же время лишен цитотоксичности. В противном случае заселение внутренней поверхности клетками реципиента будет затруднено. Огромное разнообразие антибиотиков существенно осложняет выбор.

Использование антибиотиков для пропитки сосудистых протезов впервые предложили W.S. Моог и соавт. в 1981 г. [183]. Пропитку можно осуществлять двояко: либо замачивать протез в растворе антибиотика, либо вводить его в состав герметизирующего раствора. В любом случае это обеспечивает немедленную антибактериальную защиту имплантата, однако при замачивании (пассивной адсорбции) депо антибиотика истощается быстро [184]. Если антибиотик связан с основным компонентом герметизирующего покрытия (коллагеном, альбумином, желатином и т. д.), возможно получить его контролируемое и дозированное выделение в кровоток, при этом скорость высвобождения зависит от его типа и состава белковой пропитки [185–187]. Так, J.O. Galdbart и соавт. показали, что герметизирующие покрытия из альбумина и желатина сохраняют депо антибиотиков в течение более длительного периода по сравнению с коллагеном [186]. При сравнении 6 антибиотиков установили, что наиболее медленно высвобождается из этих покрытий рифампицин.

В течение многих лет наиболее активно использовали рифампицин для пропитки сосудистых протезов. Однако уже доказано, что этот препарат имеет ряд недостатков. Во-первых, он способствует антибиотикорезистентности бактерий, а также неэффективен в отношении метициллин-резистентного золотистого стафилококка, что, в свою очередь, ассоциируется с крайне неблагоприятным клиническим исходом [187]. Во-вторых, рифампицин обладает высокой цитотоксичностью [42, 188].

Среди современных антибиотиков, высокоэффективных в отношении грамположительной флоры, наименьшую цитотоксичность имеет ванкомицин [42, 189]. Кроме того, обработка дакронового протеза биodeградируемым гидрогелем с ванкомицином приводит к значительному ингибированию роста метициллин-резистентного золотистого стафилококка [189].

В России разработка биodeградируемого покрытия проводилась на базе НЦССХ им. А.Н. Бакулева: выполнялась обработка фторлон-лавсановых протезов на основе желатина с антикоагулянтными и антимикробными свойствами «БАСЭКС» [27, 190]. Одним из протезов, получивших биodeградируемое покрытие и широкое применение, является протез производства ПТГО «Север», в котором для формирования биodeградируемого гидрогелевого покрытия использовались желатин медицинский модифицированный в ампулах, ГОСТ 17768-90, и гранулированный желатин высокоочищенный, ГОСТ 11293-89, марка П-11, производства

ФГУП «Мосхимфармпрепараты». В качестве антимикробных препаратов применялись ципрофлоксацин и метронидазол. При контроле антибактериальной активности диско-диффузионным методом зона торможения роста бактерий сохранялась в течение 7 суток и составила от 29 до 36 мм [28].

В наших экспериментах только ванкомицин обладал антибактериальными свойствами, независимо от того, с каким желатином он сочетался. Существует множество исследований, которые показывают антибактериальное действие рифампицина или цефтриаксона, но мы не получили такого эффекта [173, 174].

Хорошо известно, что наиболее важную роль играет взаимодействие сосудистого трансплантата с эндотелиальными клетками. Долгосрочная судьба любого имплантата зависит от реакции тканей на него. Чем менее цитотоксичен сосудистый имплантат, тем быстрее в его порах образуются новые *vasa vasorum*, тем менее выражена неоинтимальная гиперплазия [191]. В свою очередь, чем толще слой неоинтимы, тем выше риск тромбоза и стеноза имплантированного трансплантата [192]. В связи с этим мы уделили большое внимание изучению возможной взаимосвязи между составом герметика и цитосовместимостью трансплантата.

В нашей работе мы исходили из гипотезы, что цитотоксический эффект может быть связан главным образом с антибиотиком, и после его высвобождения по мере набухания и разложения гелевой пленки цитотоксичность должна снижаться. Оказалось, что это не совсем так. Во-первых, при оценке непрямой цитотоксичности экстракты всех образцов не оказывали токсического действия на клетки EA.hy926, хотя экстракция длилась 3 дня и должна была сопровождаться выделением антибиотика в среду. Предыдущие исследования доказали, что биологически активные молекулы, входящие в состав гелевых пленок, полностью высвобождаются за короткое время, от нескольких часов до нескольких дней (до 8 дней), а высвобождение из гелевой пленки происходит быстрее [175–179]. Таким образом, мы приходим к выводу, что ни одна из композиций, выбранных для тестируемых гелевых пленок, не обладает непрямой цитотоксичностью [47].

Во-вторых, худшие адгезия и жизнеспособность клеток EA.hy926 при непосредственном контакте с образцами наблюдались в контрольной группе, которая не содержала желатиновую пленку с антибиотиками или без них. Более того, чем дольше длилось наблюдение, тем ниже были показатели как адгезии, так и жизнеспособности в этой группе. Наилучшая адгезия на 3-й день наблюдалась у всех образцов с пленками из желатина типа А. На 7-й день, независимо от состава пленки (образцы № 2–8), отмечали резкое увеличение количества прилипших клеток при уменьшении доли жизнеспособных. К 14-му дню количество адгезивных клеток резко уменьшается, в то время как большинство из них остаются жизнеспособными (рисунки 41 и

43). Мы считаем, что к 14-му дню все мертвые клетки «отваливаются» от поверхности, и остаются только живые, что хорошо видно на рисунке 43. Кроме того, значительная часть клеток, особенно в образцах № 6–8 (желатин В + антибиотики), мигрирует в глубокие слои стенки к 14-му дню, что практически невозможно зафиксировать с помощью счетчика клеток, но подтверждается данными СЭМ + ЭДС (рисунок 46). Эти клетки визуализируются (7-й день) на поверхности в виде неких замкнутых круглых структур (рисунок 43), а в глубоких слоях стенки они распределяются вдоль полиэфирных волокон трансплантата. Это позволяет нам заключить, что существуют признаки спонтанной организации эндотелиальных клеток в каркасоподобные структуры даже в культуре. Возможно, *in vivo* это может ускорить образование *vasa vasorum*, что является положительным свойством [47].

Таким образом, основываясь на наших результатах, мы пришли к выводу, что гелевая пленка с добавлением ванкомицина является лучшим выбором для герметизации тканых полиэфирных трансплантатов.

Прежде чем протез можно будет применять в исследованиях на людях, необходимо провести доклинические испытания *in vivo* для оценки биосовместимости и функциональности нового разработанного устройства. Доклинические испытания *in vivo* обычно проводятся с двумя различными целями. Во-первых, это необходимо для процесса разработки медицинского устройства. Во время испытаний *in vivo* протез модифицируется и улучшается шаг за шагом в ответ на возникающие технические проблемы. В целом это должно гарантировать, что протез соответствует всем требованиям конструкции. Во-вторых, после завершения разработки протеза необходимо провести дальнейшие доклинические исследования на животных, чтобы выполнить все требования контролирующих органов для регистрации медицинского изделия. В этих исследованиях должно быть подтверждено, что разработанное устройство будет работать надлежащим образом (испытание на эффективность) и не причинит серьезного вреда реципиенту (испытание на безопасность). Работы необходимо проводить в соответствии с руководящими принципами Good Laboratory Practice (надлежащей лабораторной практики) (Organisation for Economic Co-operation and Development, 1998).

При оценке эффективности и безопасности имплантируемого изделия, контактирующего с кровью, одним из важнейших факторов успеха в отдаленном послеоперационном периоде является биосовместимость, а именно способность протезного материала трансформироваться таким образом, чтобы замаскировать свою «чужеродность». Следует отметить, что в испытуемом прототипе не были использованы новые или неизвестные материалы: применялись тканые трубчатые ПЭТ-протезы, легализованные в качестве медицинских изделий, а также нитинол и желатин медицинских марок.

Через 6 месяцев после операции мы наблюдали реакцию на инородное тело лишь в виде небольших скоплений клеточных элементов в базальной части неоинтимы [193], контактирующей с графтовой частью в проекции балок стента, что является нормальной тканевой реакцией [194–196]. В нашем случае экзостентированного протеза поток крови не контактирует напрямую с материалом стента, однако контактирует с шовным материалом, который фиксирует стент к дакроновой трубке. Шовный материал способен вызывать реакцию на инородное тело, которая к 6-му месяцу, очевидно, затухает [197].

Макроскопическая оценка и гистологическое исследование гибридных протезов показали, что внутренняя стенка была покрыта умеренно выраженной неоинтимой со сформированным на луминальной поверхности эндотелиальным слоем. Обращает на себя внимание тот факт, что в сосудистой части протеза толщина неоинтимы была больше, чем в стент-графтовой. С одной стороны, это может быть обусловлено видовыми особенностями: пролиферацию неоинтимы у свиней изучали R. Houbballah и соавт. и обнаружили, что этот процесс может быть гораздо более интенсивным, чем у человека, вследствие более высокой регенеративной способности [198]. С другой стороны, мы считаем более вероятным то, что гипертрофия неоинтимы на сосудистой части протеза связана с гемодинамическими и клеточными факторами, стимулирующими нивелирование несоответствия диаметров протеза и аорты в зоне анастомоза (18 и 20 мм соответственно) [193].

Желатиновая герметизация протеза показала свою состоятельность: при хирургических манипуляциях, и в первые сутки после операции мы не наблюдали кровотечений у экспериментальных животных. Таким образом, результаты ортотопической имплантации в полной мере подтверждают данные о низкой проницаемости этих протезов при испытаниях *in vitro*.

## ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

К ограничениям данного исследования относятся:

1. Выполнение анализа ткацких переплетений и физико-технических характеристик у образцов, изготовленных из одного и того же волокна (74dtex S110).
2. Оценка антибактериальной эффективности герметизирующего раствора на грамположительных средах.
3. Выполнение экспериментов *in vivo* на здоровой свиной аорте. Сравнение полученных результатов с данными проведенных ранее исследований.

## ВЫВОДЫ

1. Анализ анатомической вариабельности ветвей дуги аорты показал, что нормальную анатомию дуги аорты имеют 66,1% пациентов. Выявлено отсутствие статистически значимой разницы по диаметрам левой подключичной артерии ( $p = 0,092$ ) у лиц с расслоением, аневризмами и контрольной группой. Вследствие чего наиболее универсальным и практичным вариантом является наличие одной дополнительной стентированной бранши в гибридном протезе.

2. Разработанный гибридный протез обладает хорошими техническими характеристиками, оптимальной гибкостью ( $R$  перегиба  $10,9 \pm 2,8$  мм) и водопроницаемостью ( $78,8 \pm 2,7$  мл/см<sup>2</sup>/мин), это однослойный протез с полотняным переплетением и плотностью по основе/утку 87/116 нитей/см<sup>2</sup>.

3. Система доставки гибридного протеза продемонстрировала безотказность, простоту и удобство в применении.

4. Методика пропитки «желатин В + ванкомицин» придает сосудистому протезу удовлетворительные механические характеристики ( $R$  перегиба 21 мм, водопроницаемость  $10,8 \pm 6$  мл/см<sup>2</sup>/мин), хорошие антибактериальные свойства (зоны подавления роста на среде *S. aureus*  $15,81 \pm 0,45$  мм и *E. faecalis*  $12,38 \pm 0,49$  мм).

5. Образцы протезов, герметизированных данным способом, не обладают прямой и непрямой цитотоксичностью, отмечена стимуляция эндотелиоцитами васкулогенеза

6. В экспериментах на модели животного доказаны безопасность и эффективность разработанного гибридного протеза при имплантации в грудной отдел аорты.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Результаты анализа вариантной анатомии дуги аорты могут быть использованы для проектирования новых моделей стент-графтов.
2. Технология герметизирующей пропитки с антибактериальным эффектом может быть использована в реальном секторе экономики при производстве изделий на основе тканых сосудистых протезов для снижения объема интраоперационной кровопотери и профилактики инфекционных послеоперационных осложнений.
3. Разработанные устройства для стендовых испытаний могут быть использованы для оценки *in vitro* искусственных сосудистых протезов.
4. Разработанная система доставки может быть использована для фиксации браншированных гибридных стент-графтов и при необходимости модернизирована под любой гибридный стент-графт.

**БЛАГОДАРНОСТИ**

Автор выражает благодарность научному руководителю Чернявскому А.М. под руководством которого была выполнена данная диссертационная работа.

Также автор признателен Ляшенко М.М., Владимирову С.В., Тимченко Т.П., Докучаевой А.А., Кузнецовой Е.В., Сергеевичеву Д.С., Зыкову И.С., Пак С.В., Повещенко О.В., Суровцевой М.А., Васильевой М.Б., Карпова Е.В., Русаковой Я.Л., Подольской К.С., Кузнецова Е.В., Медведеву А.Е., Приходько Ю.М., Самойловой Л.М., Ким И.И., Вавер А.А., Бородин В.П., Сабетову А.К., Хомушку Д.В., внесших неоценимый вклад в разработку модели браншированного гибридного протеза, организацию и проведение экспериментальных исследований.

Автор выражает слова особой благодарности Журавлевой И. Ю. и Сироте Д.А. за поддержку и помощь в редакции диссертационной работы.

Также автор проявляет благодарность своей семье, жене Юлии и дочери Алтане, своим родителям Андрею Афанасьевичу и Гэрэлме Содномбаловне, родителям жены Баиру Георгиевичу и Наталье Вондиновне за их исключительное терпение и моральную поддержку на протяжении всего периода диссертационной работы.

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

|       |   |                                                                                 |
|-------|---|---------------------------------------------------------------------------------|
| АД    | — | артериальное давление                                                           |
| БЦС   | — | брахиоцефальный ствол                                                           |
| ВСА   | — | внутренняя сонная артерия                                                       |
| ИВЛ   | — | искусственная вентиляция легких                                                 |
| ИК    | — | искусственное кровообращение                                                    |
| ЛОСА  | — | левая общая сонная артерия                                                      |
| ЛПА   | — | левая позвоночная артерия                                                       |
| ЛПКА  | — | левая подключичная артерия                                                      |
| МСКТ  | — | мультиспиральная компьютерная томография                                        |
| НГА   | — | нисходящая грудная аорта                                                        |
| ОА    | — | окклюзия аорты (время ишемии сердца)                                            |
| ОНМК  | — | острое нарушение мозгового кровообращения                                       |
| ПВХ   | — | поливинилхлорид                                                                 |
| ПГМ   | — | перфузия головного мозга                                                        |
| ПЭТ   | — | полиэтилентерефталат                                                            |
| СЭМ   | — | сканирующая электронная микроскопия                                             |
| ЦВД   | — | центральное венозное давление                                                   |
| ЭДС   | — | энергодисперсионная спектроскопия                                               |
| ЭКГ   | — | электрокардиограмма                                                             |
| ASTM  | — | Американское международное общество по испытаниям и материалам                  |
| FDA   | — | Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов |
| FCS   | — | фетальная телячья сыворотка                                                     |
| IRAD  | — | Международный регистр острого расслоения аорты                                  |
| TEVAR | — | Эндоваскулярное лечение заболеваний грудной аорты                               |

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Population-based study of incidence and outcome of acute aortic dissection and premorbid risk factor control: 10-year results from the Oxford Vascular Study / D.P.J. Howard, A. Banerjee, J.F. Fairhead [et al.] // *Circulation*. – 2013. – Vol. 127. – № 20. – P. 2031–2037.
2. Acute aortic syndromes and thoracic aortic aneurysm / V.S. Ramanath, J.K. Oh, T.M. Sundt, K.A. Eagle // *Mayo Clinic Proceedings*. – 2009. – Vol. 84. – № 5. – P. 465–481.
3. Incidence and Prevalence of Thoracic Aortic Aneurysms: A Systematic Review and Meta-analysis of Population-Based Studies / R. Gouveia e Melo, G.S. Duarte, A. Lopes [et al.] // *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2022. – Vol. 34. – № 1. – P. 1–16.
4. Insights From the International Registry of Acute Aortic Dissection: A 20-Year Experience of Collaborative Clinical Research / A. Evangelista, E.M. Isselbacher, E. Bossone [et al.] // *Circulation*. – 2018. – Vol. 137. – № 17. – P. 1846–1860.
5. Long-term results after repair of type a acute aortic dissection according to false lumen patency / K. Fattouch, R. Sampognaro, E. Navarra [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2009. – Vol. 88. – № 4. – P. 1244–1250.
6. Long-term outcomes after repaired acute type A aortic dissections / V. Gariboldi, D. Grisoli, F. Kerbaul [et al.] // *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. – 2007. – Vol. 6. – № 1. – P. 47–51.
7. Johansson G. Ruptured thoracic aortic aneurysms: a study of incidence and mortality rates / G. Johansson, U. Markström, J. Swedenborg // *Journal of Vascular Surgery*. – 1995. – Vol. 21. – № 6. – P. 985–988.
8. Endovascular versus open elephant trunk completion for extensive aortic disease / E.E. Roselli, S. Subramanian, Z. Sun [et al.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2013. – Vol. 146. – № 6. – P. 1408–1417.
9. Downstream thoracic endovascular aortic repair following the frozen elephant trunk procedure / M. Kreibich, T. Berger, T. Walter [et al.] // *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. – 2022. – Vol. 12. – № 3. – P. 272–277.
10. TEVAR Following FET: Current Outcomes of Rendezvous Procedures in Clinical Practice / K. Meisenbacher, A. Osswald, M.S. Bischoff [et al.] // *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. – 2022. – Vol. 70. – № 4. – P. 314–322.
11. Treatment of complex disease of the thoracic aorta: the frozen elephant trunk technique with the E-vita open prosthesis / R. Di Bartolomeo, L. Di Marco, A. Armaro [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2009. – Vol. 35. – № 4. – P. 671–676.
12. Long-term outcomes of the frozen elephant trunk procedure: a systematic review / D.H. Tian, H. Ha, Y. Joshi, T.D. Yan // *Annals of Cardiothoracic Surgery*. – 2020. – Vol. 9. – № 3. – P. 144–151.

13. Results of frozen elephant trunk from the international E-vita Open registry / K. Tsagakis, D. Pacini, M. Grabenwöger [et al.] // *Annals of Cardiothoracic Surgery*. – 2020. – Vol. 9. – № 3. – P. 178–188.
14. Первые результаты хирургической реконструкции аорты с применением отечественного гибридного стент-графта «МедИнж» / Б.Н. Козлов, Д.С. Панфилов, Д.В. Манвелян [и др.] // *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. – 2021. – Т.36. – №1. – С. 101–107.
15. Charchyan E. A new dissection-specific hybrid stent graft for patients with DeBakey type I aortic dissection / E. Charchyan, D. Breshenkov, Y. Belov // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2022. – Vol. 61. – № 3. – P. 596–604.
16. Voorhees A.B. The development of arterial prostheses. A personal view / A.B. Voorhees // *Archives of Surgery*. – 1985. – Vol. 120. – № 3. – P. 289–295.
17. Voorhees A.B. The use of tubes constructed from vinyon “N” cloth in bridging arterial defects / A.B. Voorhees, A. Jaretzki, A.H. Blakemore // *Annals of Surgery*. – 1952. – Vol. 135. – № 3. – P. 332–336.
18. Blakemore A.H. The use of tubes constructed from vinyon N cloth in bridging arterial defects; experimental and clinical / A.H. Blakemore, A.B. Voorhees // *Annals of Surgery*. – 1954. – Vol. 140. – № 3. – P. 324–334.
19. Hufnagel C.A. The use of rigid and flexible plastic prostheses for arterial replacement / C.A. Hufnagel // *Surgery*. – 1955. – Vol. 37. – № 2. – P. 165–174.
20. Basic biologic reactions to vascular grafts and prostheses / M.E. DeBakey, G.L. Jordan Jr, A.C. Beall Jr [et al.] // *Surgical Clinics of North America*. – 1965. – Vol. 45. – № 2. – P. 477–497.
21. Results of a new Meadox-Cooley double velour dacron graft for arterial reconstruction / D.C. Wukasch, D.A. Cooley, J.G. Bennett [et al.] // *The Journal of Cardiovascular Surgery*. – 1979. – Vol. 20. – № 3. – P. 249–260.
22. Edwards W.S. Peripheral artery replacement with chemically treated nylon tubes / W.S. Edwards, J.S. Tapp // *Surgery, Gynecology & Obstetrics*. – 1956. – Vol. 102. – № 4. – P. 443–449.
23. The fate of dacron vascular grafts / M.E. DeBakey, G.L. Jordan Jr, J.P. Abbott [et al.] // *Archives of Surgery*. – 1964. – Vol. 89. – P. 757–782.
24. Vascular Prostheses: Report of the Committee for the Study of Vascular Prostheses of the Society for Vascular Surgery / R.R. Linton, H. Schumacker Jr, O.C. Julian [et al.] // *Surgery*. – 1957. – Vol. 41. – № 1. – P. 62–80.
25. Лебедев Л.В. Протезы кровеносных сосудов / Л.В. Лебедев, Л.Л. Плоткин, А.Д. Смирнов. 4-е изд., перераб. и доп. СПб.: Адмиралтейство, 2001. 291 с.

26. Бокерия Л.А. История хирургии аорты в России / Л.А. Бокерия, В.С. Аракелян // *Анналы хирургии*. – 2014. – № 2. – С. 47–57.
27. Клинические и экспериментальные исследования новых антимикробных, низкопористых и тромборезистентных сосудистых эксплантатов в реконструктивной ангиохирургии / А.А. Спиридонов, Е.Г. Тутов, Р.А. Абдулгасанов [и др.] // *Анналы хирургии*. – 1998. – № 1. – С. 58–63.
28. Бокерия Л.А. Протезы кровеносных сосудов и кардиохирургические заплаты с тромборезистентными, антимикробными свойствами и нулевой хирургической пористостью / Л.А. Бокерия, С.П. Новикова // *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН*. – 2008. – Т. 9. – № 4. – С. 5–20.
29. Islam M.S. Relationship between textile irregularities and pre-mature rupture of polyester vascular graft knitted fabric: Master's Thesis / M.S. Islam. University of Manitoba, 2017. 136 p.
30. Xue L. Biomaterials in the development and future of vascular grafts / L. Xue, H.P. Greisler // *Journal of Vascular Surgery*. – 2003. – Vol. 37. – № 2. – P. 472–480.
31. Quo vadimus? Фундаментальные проблемы разработки гибридных протезов грудной аорты / И.Ю. Журавлева, М.М. Ляшенко, А.А. Шаданов [и др.] // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2021. – Т. 27. – № 4. – С. 103–112.
32. ГОСТ Р ИСО 7198-2013 Имплантаты для сердечно-сосудистой системы. Трубчатые сосудистые протезы [Электронный ресурс]. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200107076> (дата обращения: 17.08.2023).
33. The fate of homografts and prostheses of the human aorta / B. Halpert, M.E. De Bakey, G.L. Jordan Jr, W. S. Henley // *Surgery, Gynecology & Obstetrics*. – 1960. – Vol. 111. – P. 659–674.
34. Humphries A.W. Arterial prosthesis of collagen-impregnated Dacron tulle / A.W. Humphries, W.A. Hawk, A.M. Cuthbertson // *Surgery*. – 1961. – Vol. 50. – P. 947–954.
35. Bascom J.U. Gelatin sealing to prevent blood loss from knitted arterial grafts / J.U. Bascom // *Surgery*. – 1961. – Vol. 50. – P. 504–512.
36. Collagen versus gelatin-coated Dacron versus stretch polytetrafluoroethylene in abdominal aortic bifurcation graft surgery: results of a seven-year prospective, randomized multicenter trial / M. Prager, P. Polterauer, H.J. Böhmig [et al.] // *Surgery*. – 2001. – Vol. 130. – № 3. – P. 408–414.
37. Early inflammatory response to gelatin- and collagen-sealed Dacron prostheses / H. Lacroix, K. Boel, A. Nevelsteen, R. Suy // *Annals of Vascular Surgery*. – 1995. – Vol. 9. – № 2. – P. 152–154.
38. Domurado D. A new method for producing proteic coatings / D. Domurado, D. Thomas, G. Broun // *Journal of Biomedical Materials Research*. – 1975. – Vol. 9. – № 1. – P. 109–110.

39. Vascular Graft Infections, Mycotic Aneurysms, and Endovascular Infections: A Scientific Statement From the American Heart Association / W.R. Wilson, T.C. Bower, M.A. Creager [et al.] // *Circulation*. – 2016. – Vol. 134. – № 20. – P. e412–e460.
40. Hall-Stoodley L. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases / L. Hall-Stoodley, J.W. Costerton, P. Stoodley // *Nature Reviews Microbiology*. – 2004. – Vol. 2. – № 2. – P. 95–108.
41. Intravascular device infections: epidemiology, diagnosis, and management / G. Gandelman, W.H. Frishman, C. Wiese [et al.] // *Cardiology in Review*. – 2007. – Vol. 15. – № 1. – P. 13–23.
42. Vascular Graft Impregnation with Antibiotics: The Influence of High Concentrations of Rifampin, Vancomycin, Daptomycin, and Bacteriophage Endolysin HY-133 on Viability of Vascular Cells / M. Herten, E.A. Idelevich, S. Sielker [et al.] // *Medical Science Monitor Basic Research*. – 2017. – Vol. 23. – P. 250–257.
43. In vitro Evidence of Improved Antimicrobial Efficacy of Silver and Triclosan Containing Vascular Grafts Compared with Rifampicin Soaked Grafts / X. Berard, M. Puges, J.-B. Pinaquy [et al.] // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2019. – Vol. 57. – № 3. – P. 424–432.
44. Serine Protease Inhibitors-New Molecules for Modification of Polymeric Biomaterials / K. Szałapata, M. Osińska-Jaroszuk, J. Kapral-Piotrowska [et al.] // *Biomolecules*. – 2020. – Vol. 10. – № 1. Art. 82.
45. Lew W. Antibiotic-impregnated grafts for aortic reconstruction / W. Lew, W. Moore // *Seminars in Vascular Surgery*. – 2011. – Vol. 24. – № 4. – P. 211–219.
46. Оценка оригинального герметизирующего покрытия с антибактериальным эффектом для синтетических сосудистых протезов / А.А. Шаданов, И.Ю. Журавлева, Л.М. Самойлова [и др.] // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. – 2023. – Т. 27. – №1. – С. 38–46.
47. Which gelatin and antibiotic should Be chosen to seal a woven vascular graft? / I.Y. Zhuravleva, A.A. Shadanov, M.A. Surovtseva [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2024. – Vol. 25. – № 2. – P.965.
48. Nitinol Stents in the Femoropopliteal Artery: A Mechanical Perspective on Material, Design, and Performance / K. Maleckis, E. Anttila, P. Aylward [et al.] // *Annals of Biomedical Engineering*. – 2018. – Vol. 46. – № 5. – P. 684–704.
49. Kauffman G.B. The Story of Nitinol: The Serendipitous Discovery of the Memory Metal and Its Applications / G.B. Kauffman, I. Mayo // *The Chemical Educator*. – 1997. – Vol. 2. – № 2. – P. 1–21.
50. Transluminal expandable nitinol coil stent grafting: preliminary report / C.T. Dotter, R.W. Buschmann, M.K. McKinney, J. Rösch // *Radiology*. – 1983. – Vol. 147. – № 1. – P. 259–260.

51. Stoeckel D. Self-expanding nitinol stents: material and design considerations / D. Stoeckel, A. Pelton, T. Duerig // *European Radiology*. – 2004. – Vol. 14. – № 2. – P. 292–301.
52. Optimization of thermal treatment parameters to alter austenitic phase transition temperature of NiTi alloy for medical implant / K.W. Yeung, K.M. Cheung, W.W. Lu, C.Y. Chung // *Materials Science and Engineering: A*. – 2004. – Vol. 383. – № 2. – P. 213–218. Vol. 383, № 2. P. 213–218.
53. Stoeckel D. Nitinol medical devices and implants / D. Stoeckel // *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies*. – 2000. – Vol. 9. – № 2. – P. 81–88.
54. Schafer P.W. The use of temporary polythene shunts to permit occlusion, resection, and frozen homologous graft replacement of vital vessel segments; a laboratory and clinical study / P.W. Schafer, C.A. Hardin // *Surgery*. – 1952. – Vol. 31. – № 2. – P. 186–199.
55. Cooley D.A. Total excision of the aortic arch for aneurysm / D.A. Cooley, D.E. Mahaffey, M.E. De Bakey // *Surgery, Gynecology & Obstetrics*. – 1955. – Vol. 101. – № 6. – P. 667–672.
56. Successful resection of fusiform aneurysm of aortic arch with replacement by homograft / M.E. De Bakey, E.S. Crawford, D.A. Cooley, G.C. Morris // *Surgery, Gynecology & Obstetrics*. – 1957. – Vol. 105. – № 6. – P. 657–664.
57. Bloodwell R.D. Total replacement of the aortic arch and the “subclavian steal” phenomenon / R.D. Bloodwell, G.L. Hallman, D.A. Cooley // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 1968. – Vol. 5. – № 3. – P. 236–245.
58. Prosthetic replacement of the aortic arch / R.B. Griepp, E.B. Stinson, J.F. Hollingsworth, D. Buehler // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 1975. – Vol. 70. – № 6. – P. 1051–1063.
59. Borst H.G. Extensive aortic replacement using “elephant trunk” prosthesis / H.G. Borst, G. Walterbusch, D. Schaps // *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. – 1983. – Vol. 31. – № 1. – P. 37–40.
60. Elephant trunk procedure: Newer indications and uses / L.G. Svensson, K.-H. Kim, E.H. Blackstone [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2004. – Vol. 78. – № 1. – P. 109–116.
61. Гибридные протезы для реконструкции дуги аорты: эволюция и современное состояние / А. А. Шаданов, Д. А. Сирота, М. М. Ляшенко [и др.] // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2021. – Т. 27. – № 2. – С. 41–49.
62. Dotter C.T. Transluminally-placed coilspring endarterial tube grafts. Long-term patency in canine popliteal artery / C.T. Dotter // *Investigative Radiology*. – 1969. – Vol. 4. – № 5. – P. 329–332.
63. Володось Н.Л. Самофиксирующийся протез кровеносного сосуда. Патент SU 1457921 A1 / Н.Л. Володось, В.Е. Шеханин, И.П. Карпович [и др.]. Опубликовано 15.02.1989.

64. Светликов А.В. История создания первого в мире стент-графта. Роль профессора Н.Л. Володоса и его команды. Маски сброшены / А.В. Светликов // Эндоваскулярная хирургия. – 2017. – Т. 4. – № 4. – С. 258–278.
65. Володось Н.Л. Случай дистанционного чрезбедренного эндопротезирования грудной аорты синтетическим саморасширяющимся протезом для эндоваскулярного лечения травматической аневризмы / Н.Л. Володось, И.П. Карпович, В.Е. Шеханин // Грудная хирургия. – 1988. – № 6. – С. 84–86.
66. History of aortic surgery in the world / R. Chiesa, G. Melissano, C. Setacci, A. Argenterì. – Torino: Edizioni Minerva Medica, 2014. – P. 432. – ISBN: 978-88-7711-824-0.
67. Parodi J.C. Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms / J.C. Parodi, J.C. Palmaz, H.D. Barone // *Annals of Vascular Surgery*. – 1991. – Vol. 5. – № 6. – P. 491–499.
68. Transluminal placement of endovascular stent-grafts for the treatment of descending thoracic aortic aneurysms / M.D. Dake, D.C. Miller, C.P. Semba [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 1994. – Vol. 331. – № 26. – P. 1729–1734.
69. The results of total arch graft implantation with open stent-graft placement for type A aortic dissection / M. Kato, T. Kuratani, M. Kaneko [et al.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2002. – Vol. 124. – № 3. – P. 531–540.
70. Stented elephant trunk procedure for an extensive aneurysm involving distal aortic arch and descending aorta / Y. Suto, K. Yasuda, N. Shiiya [et al.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 1996. – Vol. 112. – № 5. – P. 1389–1390.
71. Surgical treatment of acute type B aortic dissection using an endoprosthesis (elephant trunk) / J.H. Palma, D.R. Almeida, A.C. Carvalho [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 1997. – Vol. 63. – № 4. – P. 1081–1084.
72. The frozen elephant trunk technique: A new treatment for thoracic aortic aneurysms / M. Karck, A. Chavan, C. Hagl [et al.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2003. – Vol. 125. – № 6. – P. 1550–1553.
73. Tsagakis K. Which Frozen Elephant Trunk Offers the Optimal Solution? Reflections From Essen Group / K. Tsagakis, H. Jakob // *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2019. – Vol. 31. – № 4. – P. 679–685.
74. Endoluminal stent graft repair for acute and chronic type B aortic dissection and atherosclerotic aneurysm of the thoracic aorta: an interdisciplinary task / U. Herold, J. Piotrowski, D. Baumgart [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2002. – Vol. 22. – № 6. – P. 891–897.
75. Development of an integrated stent graft-dacron prosthesis for intended one-stage repair in complex thoracic aortic disease / H. Jakob, K. Tsagakis, R. Leyh [et al.] // *Herz*. – 2005. – Vol.

30. – № 8. – P. 766–768.
76. Impermeability to blood of the E-vita open plus hybrid stent-graft: experimental and clinical evaluation / K. Tsagakis, N. Pizanis, H.A. Baba [et al.] // *Journal of Endovascular Therapy*. – 2010. – Vol. 17. – № 3. – P. 340–348.
77. Results of frozen elephant trunk from the international E-vita Open registry / K. Tsagakis, D. Pacini, M. Grabenwöger [et al.] // *Annals of Cardiothoracic Surgery*. – 2020. – Vol. 9. – № 3. – P. 178–188.
78. Total aortic arch replacement with a novel four-branched frozen elephant trunk graft: first-in-man results / M. Shrestha, M. Pichlmaier, A. Martens [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2013. – Vol. 43. – № 2. – P. 406–410.
79. Total aortic arch replacement with a novel 4-branched frozen elephant trunk prosthesis: Single-center results of the first 100 patients / M. Shrestha, T. Kaufeld, E. Beckmann [et al.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2016. – Vol. 152. – № 1. – P. 148–159.e1.
80. What Is the Long-Term Clinical Efficacy of the Thoraflex™ Hybrid Prosthesis for Aortic Arch Repair? / S.Z.C.P. Tan, M. Jubouri, I. Mohammed, M. Bashir // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – Art. 842165.
81. A new device as an open stent graft for extended aortic repair: a multicentre early experience in Japan / N. Uchida, A. Katayama, S. Higashiue [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2016. – Vol. 49. – № 4. – P. 1270–1278.
82. Comparative study of Japanese frozen elephant trunk device for open aortic arch repairs / H. Ogino, Y. Okita, N. Uchida [et al.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2022. – Vol. 164. – № 6. – P. 1681–1692.e2.
83. Surgery for Marfan patients with acute type A dissection using a stented elephant trunk procedure. / L.Z. Sun, R. Qi, Q. Chang [et al.] // *The Annals of thoracic surgery*. – 2008. – Vol. 86. – № 6. – P. 1821–1826.
84. Total arch replacement combined with stented elephant trunk implantation: a new “standard” therapy for type a dissection involving repair of the aortic arch? / L. Sun, R. Qi, J. Zhu [et al.] // *Circulation*. – 2011. – Vol. 123. – № 9. – P. 971–978.
85. Branch-first Sun’s procedure: early experience in patients with aortic dissection and aortic aneurysm / J. Zheng, T. Liu, H.-Q. Gao [et al.] // *Chinese Medical Journal*. – 2020. – Vol. 133. – № 11. – P. 1361–1363.
86. Jakob H. Frozen elephant trunk with straight vascular prosthesis / H. Jakob, M. Idhrees, M. Bashir // *Annals of Cardiothoracic Surgery*. – 2020. – Vol. 9. – № 3. – P. 164–169.
87. Initial Asian experience of the branched E-vita open NEO in complex aortic pathologies / J.Y.K Ho, C.H. Kim, S.C.Y. Chow [et al.] // *Journal of Thoracic Disease*. – 2023. – Vol. 15. – № 2. – P. 484–493.

88. The Frozen Elephant Technique Using a Novel Hybrid Prosthesis for Extensive Aortic Arch Disease: A Multicentre Study / A. El-Sayed Ahmad, M. Silaschi, M. Borger [et al.] // *Advances in Therapy*. – 2023. – Vol. 40. – № 3. – P. 1104–1113.
89. Kozlov B. Frozen Elephant Trunk for Aortic Dissection Using Different Hybrid Grafts: Preliminary Results from a Prospective Study / B. Kozlov, D. Panfilov, V. Lukinov // *Journal of Personalized Medicine*. – 2023. – Vol. 13. – № 5. – Art. 784.
90. Hybrid endovascular aortic arch repair using branched endoprosthesis: the second-generation “branched” open stent-grafting technique / K. Shimamura, T. Kuratani, G. Matsumiya [et al.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2009. – Vol. 138. – № 1. – P. 46–53.
91. Total aortic arch reconstruction with open placement of triple-branched stent graft for acute type A dissection / L.W. Chen, X.F. Dai, G.C. Zhang, L. Lu // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2010. – Vol. 139. – № 6. – P. 1654–1655.e1.
92. Total arch repair with open triple-branched stent graft placement for acute type A aortic dissection: experience with 122 patients / L.W. Chen, L. Lu, X.F. Dai [et al.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2014. – Vol. 148. – № 2. – P. 521–528.
93. Total arch repair for acute type A aortic dissection with open placement of a modified triple-branched stent graft and the arch open technique / L.W. Chen, X.J. Wu, X.F. Dai [et al.] // *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2014. Vol. 9, № 1. Art. 135.
94. Ascending Aorta and Hemiarch Replacement Combined With Modified Triple-Branched Stent Graft Implantation for Repair of Acute DeBakey Type I Aortic Dissection / L.W. Chen, X.F. Dai, X.J. Wu [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2017. – Vol. 103. – № 2. – P. 595–601.
95. The study on the safety and efficiency of Fontus frozen elephant trunk in patients with type A acute aortic dissection / Y. Sun, H. Lai, Z. Zhiqi [et al.] // *Chinese Journal of Vascular Surgery*. – 2018. – Vol. 3. – № 2. – P. 78–83.
96. Total arch repair with open placement of a novel double-branched stent graft for acute Type A aortic dissection: a single-centre experience with 21 consecutive patients / B. Yu, Z. Liu, C. Xue [et al.] // *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. – 2019. – Vol. 28. – № 2. – P. 262–269.
97. Taking the frozen elephant trunk technique to the next level by a stented side branch for a left subclavian artery connection: a feasibility study / M. Grabenwöger, M. Mach, H. Mächler [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2021. – Vol. 59. – № 6. – P. 1247–1254.
98. New 3-zone hybrid graft: First-in-man experience in acute type I dissection / H. Jakob, S.E. Shehada, D. Dohle [et al.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2022. – Vol. 163. – № 2. – P. 568–574.e1.

99. Dissected Aorta Repair Through Stent Implantation trial: Canadian results / S.J. Bozso, J. Nagendran, R.G.G. MacArthur [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2019. – Vol. 157. – № 5. – P. 1763–1771.
100. Single-Stage Management of Dynamic Malperfusion Using a Novel Arch Remodeling Hybrid Graft / S.J. Bozso, J. Nagendran, M.W.A. Chu [et al.] // The Annals of Thoracic Surgery. – 2019. – Vol. 108. – № 6. – P. 1768–1775.
101. The arch remodelling stent for DeBakey I acute aortic dissection: experience with 100 implantations / M. Montagner, M. Kofler, F. Seeber [et al.] // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. – 2022. – Vol. 62. – № 2. – Art. 384.
102. Treatment of acute type A aortic dissection with the Ascyrus Medical Dissection Stent in a consecutive series of 57 cases / M. Luehr, C. Gaisendrees, A.K. Yilmaz [et al.] // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. – 2023. – Vol. 63. – № 3. – Art. 581.
103. A New Graft for Total Arch Replacement With Frozen Elephant Trunk in Type A Dissection / J. Wu, J. Qiu, J. Qiu [et al.] // Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2020. – Vol. 32. – № 4. – P. 840–842.
104. New surgical technique for the operative management of acute dissections of the ascending aorta. Report of two cases / G. Dureau, J. Villard, M. George [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 1978. – Vol. 76. – № 3. – P. 385–389.
105. Ablaza S.G. Use of a ringed intraluminal graft in the surgical treatment of dissecting aneurysms of the thoracic aorta. A new technique / S.G. Ablaza, S.C. Ghosh, V.P. Grana // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 1978. – Vol. 76. – № 3. – P. 390–396.
106. A Novel Sutureless Integrated Stented (SIS) Graft Prosthesis for Type A Aortic Dissection: A Pilot Study for a Prospective, Multicenter Clinical Trial / L. Dai, J. Qiu, R. Zhao [et al.] // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2022. – Vol. 8. – Art. 806104.
107. First International Summit on Thoracic Aortic Endografting: roundtable on thoracic aortic dissection as an indication for endografting / R.S. Mitchell, S. Ishimaru, M.P. Ehrlich [et al.] // Journal of Endovascular Therapy. – 2002. – Vol. 9. – Suppl 2. – P. II98–II105.
108. The frozen elephant trunk technique: impact of proximalization and the four-sites perfusion technique / K. Tsagakis, A. Osswald, A. Weymann [et al.] // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. – 2021. – Vol. 61. – № 1. – P. 195–203.
109. Rorris F.P. E-Vita OPEN NEO Hybrid Stent Graft: A New Frontier for Total Arch Replacement / F.P. Rorris, C.N. Antonopoulos, I. Gissis [et al.] // Annals of Vascular Surgery. – 2022. – Vol. 84. – P. 211–217.
110. Анатомическая вариабельность строения дуги и грудного отдела аорты и ее влияние на патологические состояния аорты / А. А. Шаданов, Д. А. Сирота, Т. А. Берген [и др.] //

Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2020. – Т. 24. – № 4. – С. 72-82.

111. Gelatin. Sigma-Aldrich [Electronic resource]. URL: <https://www.sigmaaldrich.com/RU/en/search/gelatin?focus=products&page=1&perpage=30&sort=relevance&term=gelatin&type=product> (accessed: 08.01.2024).
112. Interstage mortality in two-stage elephant trunk surgery / A. Saeyeldin, A.A. Gryaznov, M.A. Zafar [et al.] // *Journal of Cardiac Surgery*. – 2021. – Vol. 36. – № 6. – P. 1882–1891.
113. The frozen elephant trunk surgery: a systematic review analysis / L. Di Marco, G. Murana, M. Fiorentino [et al.] // *Indian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2019. – Vol. 35. – Suppl 2. – P. 118–126.
114. Neurologic complications after the frozen elephant trunk procedure: A meta-analysis of more than 3000 patients / O. Preventza, J.L. Liao, J.K. Olive [et al.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2020. – Vol. 160. – № 1. – P. 20–33.e4.
115. A systematic review and meta-analysis of variations in branching patterns of the adult aortic arch / P. Popieluszko, B.M. Henry, B. Sanna [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 2018. – Vol. 68. – № 1. – P. 298–306.e10.
116. Variants and anomalies of thoracic vasculature on computed tomographic angiography in adults / N.S. Berko, V.R. Jain, A. Godelman [et al.] // *Journal of Computer Assisted Tomography*. – 2009. – Vol. 33. – № 4. – P. 523–528.
117. Variation of the origin of the left common carotid artery diagnosed by CT angiography / A. Uchino, N. Saito, Y. Okada [et al.] // *Surgical and Radiologic Anatomy*. – 2013. – Vol. 35. – № 4. – P. 339–342.
118. Variations of the aortic arch — a study on the most common branching patterns / M. Müller, B.L. Schmitz, S. Pauls [et al.] // *Acta Radiologica*. – 2011. – Vol. 52. – № 7. – P. 738–742.
119. Bovine aortic arch: a novel association with thoracic aortic dilation / C.D. Malone, T.H. Urbania, S.E.S. Crook, M.D. Hope // *Clinical Radiology*. – 2012. – Vol. 67. – № 1. – P. 28–31.
120. Anatomy and radiology of the variations of aortic arch branches in 1,266 patients / G. Vučurević, S. Marinković, L. Puškaš [et al.] // *Folia Morphologica*. – 2013. – Vol. 72. – № 2. – P. 113–122.
121. Insights into Arch Vessel Development in the Bovine Aortic Arch / A.M. Meyer, J.W. Turek, J. Froud [et al.] // *Pediatric Cardiology*. – 2019. – Vol. 40. – № 7. – P. 1445–1449.
122. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease / P.G. Hagan, C.A. Nienaber, E.M. Isselbacher [et al.] // *JAMA*. – 2000. – Vol. 283. – № 7. – P. 897–903.
123. Elsisy M.M. Manufacturing and Design Validation of New Stent Grafts That Contain Complex Geometries. Doctoral dissertation / M.M. Elsisy. University of Pittsburgh, 2021. 109 p.

124. Shape Memory Alloy (SMA) Actuators: The Role of Material, Form, and Scaling Effects / M.-S. Kim, J.-K. Heo, H. Rodrigue [et al.] // *Advanced Materials*. – 2023. – Vol. 35. – № 33. – Art. e2208517.
125. Palmaz J.C. Balloon-expandable intravascular stent / J.C. Palmaz // *American Journal of Roentgenology*. – 1988. – Vol. 150. – № 6. – P. 1263–1269.
126. Pulsed Nd:YAG laser cutting of NiTi shape memory alloys — Influence of process parameters / R. Pfeifer, D. Herzog, M. Hustedt, S. Barcikowski // *Journal of Materials Processing Technology*. – 2010. – Vol. 210. – № 14. – P. 1918–1925.
127. Biffi C.A. Nitinol laser cutting: microstructure and functional properties of femtosecond and continuous wave laser processing / C.A. Biffi, A. Tuisi // *Smart Materials and Structures*. – 2017. – Vol. 26. – № 3. – Art. 035006.
128. Fiber laser micromachining of thin NiTi tubes for shape memory vascular stents / L. Liu, D.B. Li, Y.F. Tong, Y.F. Zhu // *Applied Physics A: Materials Science and Processing*. – 2016. – Vol. 122. – № 7. – Art. 638.
129. Picosecond laser micromachining of nitinol and platinum-iridium alloy for coronary stent applications / N. Muhammad, D. Whitehead, A. Boor [et al.] // *Applied Physics A: Materials Science and Processing*. – 2012. – Vol. 106. – № 3. – P. 607–617.
130. Study of thermomechanical treatment on mechanical-induced phase transformation of NiTi and TiNiCu wires / S.M. Seyyed Aghamiri, M.N. Ahmadabadi, H. Shahmir [et al.] // *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. – 2013. – Vol. 21. – P. 32–36.
131. Lei X. The optimization of annealing and cold-drawing in the manufacture of the Ni-Ti shape memory alloy ultra-thin wire / X. Lei, W. Rui, L. Yong // *International Journal of Advanced Manufacturing Technology*. – 2011. – Vol. 55. – P. 905–910.
132. Vojtěch D. Influence of Heat-Treatment on Mechanical Properties and Transformation Temperatures of Nitinol / D. Vojtěch, A. Michalcová // *Key Engineering Materials*. – 2011. – Vol. 465. – P. 471–474.
133. Electropolishing and passivation of NiTi shape memory alloy / W. Simka, M. Kaczmarek, A. Baron-Wiechec [et al.] // *Electrochimica Acta*. – 2010. – Vol. 55. – № 7. – P. 2437–2441.
134. Venugopalan R. Assessing the corrosion behaviour of Nitinol for minimally-invasive device design / R. Venugopalan, C. Trépanier // *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies*. – 2000. – Vol. 9. – № 2. – P. 67–73.
135. Effects of sterilization processes on NiTi alloy: Surface characterization / B. Thierry, M. Tabrizian, O. Savadogo, L.H. Yahia // *Journal of Biomedical Materials Research*. – 2000. – Vol. 49. – № 1. – P. 88–98.

136. New oxidation treatment of NiTi shape memory alloys to obtain Ni-free surfaces and to improve biocompatibility / A. Michiardi, C. Aparicio, J.A. Planell, F.J. Gil // *Journal of Biomedical Materials Research. Part B, Applied Biomaterials*. – 2006. – Vol. 77. – № 2. – P. 249–256.
137. Evaluation of a New Approach for Modeling Full Ring Stent Bundles with the Inclusion of Manufacturing Strains / F. Kyriakou, D. Bow, W. Dempster [et al.] // *Annals of Biomedical Engineering*. – 2020. – Vol. 48. – № 1. – P. 144–156.
138. Ab ovo: факторы, влияющие на радиальную жесткость стент-графтов грудного отдела аорты / И.Ю. Журавлева, Т.П. Тимченко, С.В. Владимиров [и др.] // *Современные технологии в медицине*. – 2021. – Т.13. – № 1. – P. 17–26.
139. The effect of stent graft oversizing on radial forces considering nitinol wire behavior and vessel characteristics / B. Senf, S. von Sachsen, R. Neugebauer [et al.] // *Medical Engineering and Physics*. – 2014. – Vol. 36. – № 11. – P. 1480–1486.
140. Distal Stent Graft-Induced New Entries After the Frozen Elephant Trunk Procedure / M. Kreibich, D. Bunte, T. Berger [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2020. – Vol. 110. – № 4. – P. 1271–1279.
141. Multicentre experience with two frozen elephant trunk prostheses in the treatment of acute aortic dissection† / T. Berger, G. Weiss, A. Voetsch [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2019. – Vol. 56. – № 3. – P. 572–578.
142. Finite element analysis of the mechanical performances of 8 marketed aortic stent-grafts / N. Demanget, A. Duprey, P. Badel [et al.] // *Journal of Endovascular Therapy*. – 2013. – Vol. 20. – № 4. – P. 523–535.
143. Design optimization of thoracic endovascular stent graft (EVSG) / K. Shanmugam, N. Viswanatha, R.K. Ramanathan [et al.] // Goh J., editor. *The 15th International Conference on Biomedical Engineering. IFMBE Proceedings*. – Springer, 2014. – Vol. 43. – P. 352–355.
144. A Study on the Effects of Struts of Z-Shaped Stent-Grafts on Radial Forces / X. Gu, K. Yu, L. Lu, W. Tang // *Frontiers in Biomedical Devices. 2017 Design of Medical Devices Conference. American Society of Mechanical Engineers*, 2017. – Vol. 40672. – Art. V001T09A004.
145. Thoraflex Hybrid — P210006 [Electronic resource]. URL: <https://www.fda.gov/medical-devices/recently-approved-devices/thoraflex-hybrid-p210006> (accessed: 08.01.2024).
146. Filling the void: a coalescent numerical and experimental technique to determine aortic stent graft mechanics / S. De Bock, F. Iannaccone, M. De Beule [et al.] // *Journal of Biomechanics*. – 2013. – Vol. 46. – № 14. – P. 2477–2482.
147. Idhrees M. Right size matters! The ideal size of hybrid prosthesis in frozen elephant trunk / M. Idhrees, M. Bashir, H. Jakob // *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*. – 2021. – Vol. 29. – № 7. – P. 619–622.

148. Charchyan E. A new dissection-specific hybrid stent graft for patients with DeBakey type I aortic dissection / E. Charchyan, D. Breshenkov, Y. Belov // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2022. Vol. 61, № 3. P. 596–604.
149. Palmaz J.C. Review of polymeric graft materials for endovascular applications / J.C. Palmaz // *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. – 1998. – Vol. 9ю – № 1 Pt 1. – P. 7–13.
150. Mechanical properties of stent-graft materials / I.C.T. Santos, A. Rodrigues, L. Figueiredo [et al.] // *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers. Part L. Journal of Materials Design and Applications*. – 2012. – Vol. 226. – № 4. – P. 330–341.
151. Влияние ткацких технологий на интегральные характеристики синтетических сосудистых протезов / А. А. Шаданов, Т. П. Тимченко, С. В. Владимиров [и др.] // *Современные технологии в медицине*. – 2022. – Т. 14. – № 6. – С. 5-14.
152. Zilla P. Prosthetic vascular grafts: wrong models, wrong questions and no healing / P. Zilla, D. Bezuidenhout, P. Human // *Biomaterials*. – 2007. – Vol. 28. – № 34. – P. 5009–5027.
153. Hirschi K.K. Cell-cell interactions in vessel assembly: a model for the fundamentals of vascular remodelling / K.K. Hirschi, S.A. Rohovsky, P.A. D'Amore // *Transplant Immunology*. – 1997. – Vol. 5. – № 3. – P. 177–178.
154. Beck L. Jr. Vascular development: cellular and molecular regulation / L. Beck Jr, P.A. D'Amore // *FASEB Journal*. – 1997. – Vol. 11. – № 5. – P. 365–373.
155. Pourdeyhimi B. A review of structural and material properties of vascular grafts / B. Pourdeyhimi, C. Text // *Journal of Biomaterials Applications*. – 1987. – Vol. 2. – № 2. – P. 163–204.
156. An external velour surface for porous arterial prostheses / L.R. Sauvage, K. Berger, S.J. Wood [et al.] // *Surgery*. – 1971. – Vol. 70. – № 6. – P. 940–953.
157. Evaluating the Dialine vascular prosthesis knitted from an alternative source of polyester yarns / M.W. King, Y. Marois, R. Guidoin [et al.] // *Journal of Biomedical Materials Research*. – 1995. – Vol. 29. – № 5. – P. 595–610.
158. Clinical significance of aortic graft dilation / R.M. Blumenberg, M.L. Gelfand, E.A. Barton [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 1991. – Vol. 14. – № 2. – P. 175–180.
159. Mokhtar S. Optimization of textile parameters of plain woven vascular prostheses / S. Mokhtar, S. Ben Abdessalem, F. Sakli // *Journal of the Textile Institute*. – 2010. – Vol. 101. – № 12. – P. 1095–1105.
160. Les prothèses artérielles en polyester [Polyester Prostheses] / R. Guidoin, M. King, C. Gosselin [et al.] // *Journal of Biomedical Materials Research*. – 1982. – Vol. 21. – P. 65–87.
161. Pourdeyhimi B. Vascular grafts: textile structures and their performance / B. Pourdeyhimi, C. Text // *Textile Progress*. – 1986. – Vol. 15. – № 3. – P. 1–30.

162. Exploration into practical significance of integral water permeability of textile vascular grafts / G. Guan, C. Yu, X. Fang [et al.] // *Journal of Applied Biomaterials & Functional Materials*. – 2021. – Vol. 19. – Art. 228080002110140.
163. Greenwald S.E. Improving vascular grafts: the importance of mechanical and haemodynamic properties / S.E. Greenwald, C.L. Berry // *Journal of Pathology*. – 2000. – Vol. 190. – № 3. – P. 292–299.
164. ISO 7198:1998. Cardiovascular implants — Tubular vascular prostheses [Electronic resource]. URL: <https://www.iso.org/standard/25374.html> (accessed: 17.08.2023).
165. ISO 7198:2016. Cardiovascular implants and extracorporeal systems — Vascular prostheses — Tubular vascular grafts and vascular patches [Electronic resource]. URL: <https://www.iso.org/standard/50661.html> (accessed: 14.08.2023).
166. D1388 Standard Test Method for Stiffness of Fabrics [Electronic resource]. URL: <https://www.astm.org/d1388-96r02.html> (accessed: 17.08.2023).
167. Lee J.M. Anisotropic tensile viscoelastic properties of vascular graft materials tested at low strain rates / J.M. Lee, G.J. Wilson // *Biomaterials*. – 1986. – Vol. 7. – № 6. – P. 423–431.
168. Hasegawa M. Mechanical properties of synthetic arterial grafts / M. Hasegawa, T. Azuma // *Journal of Biomechanics*. – 1979. – Vol. 12. – № 7. – P. 509–517.
169. Roeder R.K. Mechanical Characterization of Biomaterials / R.K. Roeder // A. Bandyopadhyay, S. Bose, editors. *Characterization of Biomaterials*. Elsevier, 2013. P. 49–104. ISBN: 978-0-12-415800-9.
170. Morota T. Development and physical characteristics of novel zero-porosity vascular graft “triplex(®)” / T. Morota, S. Takamoto // *Annals of Vascular Diseases*. – 2013. – Vol. 6. – № 1. – P. 67–73.
171. Hitchcock D.I. The combination of gelatin with hydrochloric acid / D.I. Hitchcock // *The Journal of General Physiology*. – 1922. – Vol. 4. – № 6. – P. 733–739.
172. Ward A.G. The Chemical Structure and Physical Properties of Gelatin / A.G. Ward // *Journal of Photographic Science*. – 1955. – Vol. 3. – № 2. – P. 60–67.
173. Pre-clinical In Vitro Models of Vascular Graft Coating in the Prevention of Vascular Graft Infection: A Systematic Review / H. Mufty, J. Van Den Eynde, B. Meuris [et al.] // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2022. – Vol. 63. – № 1. – P. 119–137.
174. Pre-clinical in vivo Models of Vascular Graft Coating in the Prevention of Vascular Graft Infection: A Systematic Review / H. Mufty, J. Van Den Eynde, B. Meuris [et al.] // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2021. – Vol. 62. – № 1. – P. 99–118.
175. Beyond the Modification Degree: Impact of Raw Material on Physicochemical Properties of Gelatin Type A and Type B Methacryloyls / L. Sewald, C. Claaßen, T. Götz [et al.] //

- Macromolecular Bioscience. – 2018. – Vol. 18. – № 12. – Art. e1800168.
176. Effects of Relative Molecular Weight Distribution and Isoelectric Point on the Swelling Behavior of Gelatin Films / F. Ji, W. Zhou, Z. Zhang, B. Zhang // *Frontiers in Chemistry*. – 2022. – Vol. 10. – Art. 857976.
  177. The choice of biopolymer is crucial to trigger angiogenesis with vascular endothelial growth factor releasing coatings / C. Claaßen, M. Dannecker, J. Grübel [et al.] // *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. – 2020. – Vol. 31. – № 11. – Art. 93.
  178. Gelatin as a delivery vehicle for the controlled release of bioactive molecules / S. Young, M. Wong, Y. Tabata, A.G. Mikos // *Journal of Controlled Release*. – 2005. – Vol. 109. – № 1–3. – P. 256–274.
  179. Comparison between different isoelectric points of biodegradable gelatin sponges incorporating  $\beta$ -tricalcium phosphate and recombinant human fibroblast growth factor-2 for ridge augmentation: A preclinical study of saddle-type defects in dogs / S. Fukuba, T. Akizuki, S. Hoshi [et al.] // *Journal of Periodontal Research*. – 2019. – Vol. 54. – № 3. – P. 278–285.
  180. 3D-Printed Gelatin Methacryloyl-Based Scaffolds with Potential Application in Tissue Engineering / R.L. Alexa, H. Iovu, J. Ghitman [et al.] // *Polymers*. – 2021. – Vol. 13. – № 5. – Art. 727.
  181. Gristina A.G. Biomaterial-centered infection: microbial adhesion versus tissue integration / A.G. Gristina // *Science*. – 1987. – Vol. 237. – № 4822. – P. 1588–1595.
  182. Bacterial adherence to vascular prostheses. A determinant of graft infectivity / D.D. Schmitt, D.F. Bandyk, A.J. Pequet, J.B. Towne // *Journal of Vascular Surgery*. – 1986. – Vol. 3. – № 5. – P. 732–740.
  183. Development of an infection-resistant vascular prosthesis / W.S. Moore, M. Chvapil, G. Seiffert, K. Keown // *Archives of Surgery*. – 1981. – Vol. 116. – № 11. – P. 1403–1407.
  184. Zilberman M. Antibiotic-eluting medical devices for various applications / M. Zilberman, J.J. Elsner // *Journal of Controlled Release*. – 2008. – Vol. 130. – № 3. – P. 202–215.
  185. Prevention of graft infection by use of prostheses bonded with a rifampin/collagen release system / A. Chervu, W.S. Moore, H.A. Gelabert [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 1991. – Vol. 14. – № 4. – P. 521–525.
  186. Elution of six antibiotics bonded to polyethylene vascular grafts sealed with three proteins / J.O. Galdbart, C. Branger, B. Andreassian [et al.] // *Journal of Surgical Research*. – 1996. – Vol. 66. – № 2. – P. 174–178.
  187. Prevention of vascular graft infection by rifampin bonding to a gelatin-sealed Dacron graft / O. Goëau-Brissonnière, C. Leport, F. Bacourt [et al.] // *Annals of Vascular Surgery*. – 1991. – Vol. 5. – № 5. – P. 408–412.

188. Sustained release of vancomycin from a new biodegradable glue to prevent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* graft infection / M. Morishima, A. Marui, S. Yanagi [et al.] // *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. – 2010. – Vol. 11. – № 1. – P. 52–55.
189. Polyester vascular prostheses coated with a cyclodextrin polymer and activated with antibiotics: cytotoxicity and microbiological evaluation / N. Blanchemain, T. Laurent, F. Chai [et al.] // *Acta Biomaterialia*. – 2008. – Vol. 4. – № 6. – P. 1725–1733.
190. Антимикробные, тромборезистентные, низкопористые эксплантаты «БАСЭКС» в реконструкции аорты и магистральных артерий / Л.А. Бокерия, Р.А. Абдулгасанов, В.С. Аракелян [и др.] // *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН*. – 2008. – Т. 9. – № 4. – С. 28–38.
191. Effect of pore size and spacing on neovascularization of a biodegradable shape memory polymer perivascular wrap / T.C. Boire, L.E. Himmel, F. Yu [et al.] // *Journal of Biomedical Materials Research. Part A*. – 2021. – Vol. 109. – № 3. – P. 272–288.
192. Neointimal Hyperplasia / S.F. Braga, J.R. Neves, J. Ferreira [et al.] // *Revista Portuguesa de Cirurgia Cardio-Torácica e Vascular*. – 2019. – Vol. 26. – № 3. – P. 213–217.
193. Браншированный гибридный протез: экспериментальное исследование in vivo / А. А. Шаданов, А. М. Чернявский, Д. А. Сирота [и др.] // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. – 2024. – Т. 28. – № 2. – С. 73-84.
194. Histology and electron microscopy of explanted bifurcated endovascular aortic grafts: evidence of early incorporation and healing / C.K. Shin, W. Rodino, J.D. Kirwin [et al.] // *Journal of Endovascular Surgery*. – 1999. – Vol. 6. – № 3. – P. 246–250.
195. Thoracic endovascular stent grafting inhibits aortic growth: an experimental study / M.P. Siegenthaler, R. Celik, J. Haberstroh [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2008. – Vol. 34. – № 1. – P. 17–24.
196. Endovascular repair of thoracic aortic aneurysm in dogs: evaluation of a nitinol-polyester self-expanding stent-graft / M. Formichi, Y. Marois, P. Roby [et al.] // *Journal of Endovascular Therapy*. – 2000. – Vol. 7. – № 1. – P. 47–67.
197. Klopffleisch R. The pathology of the foreign body reaction against biomaterials / R. Klopffleisch, F. Jung // *Journal of Biomedical Materials Research. Part A*. – 2017. – Vol. 105. – № 3. – P. 927–940.
198. A novel model of accelerated intimal hyperplasia in the pig iliac artery / R. Houbballah, A. Robaldo, H. Albadawi [et al.] // *International Journal of Experimental Pathology*. – 2011. – Vol. 92. – № 6. – P. 422–427.