

СТЕНТИРОВАНИЕ БРЮШНОЙ АОРТЫ У КРОЛИКОВ

© Кирилл Александрович Хохлов¹, Кирилл Ленарович Козлов^{1, 2}, Евгений Олегович Лебеденко¹, Виктория Олеговна Полякова³, Александр Борисович Белевитин⁴

¹ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии. 197110, г. Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3

² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, клиника и кафедра хирургии усовершенствования врачей № 1 им. П.А. Куприянова. 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, лит. Н

³ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии. 191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2–4

⁴ Городской консультативно-диагностический центр № 1. 194354, г. Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, 10, лит. А

Контактная информация: Кирилл Александрович Хохлов — научный сотрудник лаборатории патологической физиологии сердечно-сосудистой системы отдела клинической геронтологии и гериатрии. E-mail: kira_khokhlov@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-0920-9666 Spin 9596-0634

Для цитирования: Хохлов К.А., Козлов К.Л., Лебеденко Е.О., Полякова В.О., Белевитин А.Б. Стентирование брюшной аорты у кроликов: описание методики, технология // Российские биомедицинские исследования. 2023. Т. 8. № 2. С. 33–38. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.33.96.005>

Поступила: 06.03.2023

Одобрена: 05.04.2023

Принята к печати: 10.05.2023

Резюме. Перед началом клинических испытаний стентов обязательным является этап испытания их на животных. Именно кролики лучше всего подходят для этих целей, так как их артерии схожи с человеческими по реакции сосудистой стенки на стент. Установка артериальных имплантатов в брюшную аорту кролика с доступом к сосудам через сонную артерию представляет собой недорогую и удобную экспериментальную модель *in vivo* для проведения доклинических испытаний эндоваскулярных имплантатов (в частности, коронарных стентов), рассмотрения влияния новых моделей. Первые опыты на кроликах в области рентгенохирургии сосудов и сердца проводились уже в начале XX века. Техники оперативного вмешательства не требуют специализированного инструментария: используются стандартные медицинские изделия для проведения эндоваскулярных вмешательств (интродьюсеры, проводники, индифляторы, диагностические катетеры).

Ключевые слова: стентирование; подвздошные артерии; брюшная аорта; рестеноз.

STENTING OF THE ABDOMINAL AORTA IN RABBITS

© Kirill A. Hohlov¹, Kirill L. Kozlov^{1, 2}, Evgeniy O. Lebedenko¹, Victoria O. Polyakova³, Alexander B. Belevitin⁴

¹ Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology. Pr. Dynamo 3, Saint Petersburg, Russian Federation, 197110

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov, clinic and department of surgery for advanced training of doctors No. 1 named after P.A. Kupriyanov. Akademician Lebedeva st., 6, letters N, Saint Petersburg, Russian Federation, 194044

³ Saint Petersburg Research Institute of Phthiopulmonology. Ligovsky pr., 2–4, Saint Petersburg, Russian Federation, 191036

⁴ City Consultative and Diagnostic Center No. 1. Siqueirosa st., 10, lit. A, Saint Petersburg, Russian Federation, 194354

Contact information: Kirill A. Hohlov — Researcher, Laboratory of Pathological Physiology of the Cardiovascular System, Department of Clinical Gerontology and Geriatrics. E-mail: kira_khokhlov@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-0920-9666 Spin 9596-0634

For citation: Hohlov KA, Kozlov KL, Lebedenko EO, Polyakova VO, Belevitin AB. Stenting of the abdominal aorta in rabbits // Russian biomedical research (St. Petersburg). 2023; 8(2): 33–38. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.33.96.005>

Received: 06.03.2023

Revised: 05.04.2023

Accepted: 10.05.2023

Abstract. Before starting clinical trials of stents, the stage of testing them on animals is mandatory. It is rabbits that are best suited for these purposes, since their arteries are similar to the human reaction of the vascular wall to the stent. Installation of arterial implants in the abdominal aorta of a rabbit with access to vessels through the carotid artery is an inexpensive and convenient experimental model *in vivo* for preclinical testing of endovascular implants, in particular coronary stents, to consider the impact of new models. The first experiments on rabbits in the field of X-ray surgery

of blood vessels and the heart were already at the beginning of the 20th century. Surgical intervention techniques do not require specialized instruments: standard medical devices for endovascular interventions (introducers, conductors, inflators, diagnostic catheters) are used.

Key words: stenting; iliac arteries; abdominal aorta; restenosis.

ВВЕДЕНИЕ

Доклинические испытания на животных — обязательный этап перед началом клинических испытаний медицинских изделий высокого класса потенциального риска и имплантируемых медицинских изделий. Наиболее распространенные изделия этого класса — артериальные имплантаты, в частности коронарные стенты (III класс риска согласно правилам классификации медицинских изделий в зависимости от потенциального риска применения). Кролики являются наилучшим объектом при исследованиях возникновения атеросклероза и влияния стентов на их артерии. Поскольку за долгие годы был детально изучен их метаболизм, морфологические и функциональные изменения стенки сосудов при развитии атерогенеза, а также их размер в полной мере позволяет визуализировать и оценивать повреждения интимы. Установка артериальных имплантатов в брюшную аорту кролика с доступом к сосудам через сонную артерию представляет собой недорогую и удобную экспериментальную модель *in vivo* для проведения доклинических испытаний эндоваскулярных имплантатов (в частности, коронарных стентов), рассмотрения влияния новых моделей.

Впервые эксперимент по коронарографии на живых кроликах произведен в 1933 г.: Rousthoi завел катетер через общую сонную артерию в восходящую аорту кролика и контрастировал коронарные артерии торотрастом (25% раствор диоксида тория). По той же методике в 1936 г. в СССР первую коронарографию в эксперименте на животных выполнил П.Н. Мазаев. В 1949 г. была опубликована его докторская диссертация, в которой он сформулировал условия применения рентгеноконтрастных веществ [9].

Внутрисосудистый стент — внутрисосудистый имплантат, располагающийся в просвете артерии, вены или иного полого органа, используемый для устранения сужений просвета сосудов, протоков, дыхательных путей, пищевода или кишечной трубки путем создания механической поддержки (опоры) для обеспечения и сохранения просвета сосуда или других полых анатомических структур [1–5]. Стент, смонтированный на системе доставки, доставляется в кровеносный сосуд в сложенном виде, позиционируется и раскрывается, после чего система доставки удаляется. Использование полимерного покрытия металлического стента в качестве матрицы для инкапсуляции лекарственного препарата обусловлено необходимостью точечной доставки активного вещества с целью уменьшения интенсивности пролиферации клеток интимы сосуда: постепенная резорбция покрытия обеспечивает локальное высвобождение достаточного количества препарата, необходимого для ограничения гиперплазии в ответ на имплантацию [6].

Несмотря на то что анатомически подвздошная артерия кролика существенно отличается от коронарных артерий человека, она имеет сходную реакцию сосудистой стенки на имплантацию стента (в отличие от сосудистой стенки подвздошных артерий свиньи, отсутствует выраженная гранулематозная реакция, процесс эндотелизации сходен с таковым у человека). Помимо этого, кролику можно имплантировать стенты в обе подвздошные артерии, что позволяет сравнить изучаемый стент с контрольным, исключив влияние индивидуальных особенностей на процесс заживления. Кроме того, модель отличается относительно низкой стоимостью, простотой применения, не требует длительного приготовления, а также возможностью использования известных имеющихся на рынке инструментов и аксессуаров [8].

СТЕНТИРОВАНИЕ ПОДВЗДОШНЫХ АРТЕРИЙ. ПОДГОТОВКА К ОПЕРАЦИИ. ХОД ОПЕРАЦИИ. ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД

Перед операцией животным ограничивали доступ к еде в течение 8 ч. С целью профилактики инфекционных осложнений за 30 мин перед операцией животным внутримышечно вводили антибиотик цефазолин (25 мг/кг). Операцию проводили под общей анестезией [15–17]. Препарат кетамин 75 мг/кг вводили внутримышечно [14, 20]. Глубину наркоза и его течение контролировали по реакции зрачков животного на свет, по частоте сердечных сокращений и частоте дыхания [12]. При достижении глубокого наркоза (III уровень) проводили санитарное бритье шерстяного покрова в области сонной артерии (поле размером 10 × 10 см). Затем животное переносили в операционный блок, помещали на операционный стол и приступали к операции.

Операционное поле обрабатывали антисептическим раствором. Далее в асептических условиях выполняли продольный разрез кожи длиной 3–5 см на 0,5–1 см латеральнее средней линии шеи, по переднемедиальной поверхности шеи. После рассечения подкожной ткани, на расстоянии 1–1,5 см латеральнее трахеи, обнаруживали внутреннюю яремную вену. При этом важно было не повредить внутреннюю яремную вену и не вызвать массивного кровотечения [14, 20].

Между внутренней яремной веной и трахеей выделяли медиальный край грудино-ключично-сосцевидной мышцы, обнажали и мобилизовали правую общую сонную артерию. При этом важно тщательно освободить артерию в области планируемой пункции от периваскулярных тканей, чтобы последние не помешали введению интродьюсера в артерию. В связи с этим в дистальном и проксимальном отделах общей сонной артерии с помощью лигатуры (шелковая нить 3/0)

формировали держатели (у 12 животных) [14]. Данный прием позволял ассистенту хирурга зафиксировать выделенную артерию, что в дальнейшем позволяло легче проводить ее пункцию. У 28 животных для дополнительного открытия операционного поля использовали комбинацию держателя на дистальном сегменте артерии и наложение сосудистого зажима типа «бульдог» (длина 46 мм, рабочая часть 8 мм) на проксимальный отдел общей сонной артерии. Непосредственно перед пункцией общей сонной артерии несколько натягивали дистальный держатель с целью наполнения артерии, увеличения ее диаметра и облегчения пункции. Пункцию общей сонной артерии выполняли сосудистой иглой 22G. Затем в иглу вводили коронарный проводник диаметром 0,014" и проводили в восходящую или нисходящую аорту. Использовали проводник Balance (Abbot, США) у 15 животных, Balance Elite (Abbot, США) — у 8, Runthrough NSTM (Terumo, Япония) — у 17. При проведении проводника не допускается применение усилий, резких рывков и толчков проводника во избежание развития диссекций аорты. В случае затруднения продвижения проводника его вращение, изменение радиуса кончика проводника, угла наклона иглы облегчает безопасное его проведение. Далее по проводнику в артерию вводили интродьюсер для лучевого доступа Check-FloPerformer 4F (Cook, США) — 34 животным, интродьюсер Radiofocus II 4F (Terumo, Япония) — 6 [10, 29]. Интродьюсер фиксировали нитями к коже для исключения его дислокации из артерии [18, 19].

Для контроля положения инструмента и оценки анатомии дуги аорты выполняли ангиографию на рентгенодиагностической хирургической передвижной установке РТС-612 (ЗАО «НИПК «Электрон», Россия) в режиме ангиографии с параметрами напряжения тока 73кВ/2,5 мА. Для ангиографического исследования применяли контраст Omnipaque 350 (General Electric), разбавленный физиологическим раствором в пропорции 1:1. Затем установку переключали в флюороскопический режим, и в дугу аорты под рентгеноконтролем вводили диагностический катетер BERENSTEIN 4 F длиной 65 см (Merit Medical). Носик катетера ориентировали в направлении нисходящей аорты. Кончику проводника придавали небольшой изгиб под углом 45° длиной 2–3 мм. По катетеру в дугу аорты, а затем в нисходящую аорту устанавливали проводник. Далее всю систему «катетер–проводник» подводили к терминальному отделу аорты. Проводник удаляли и выполняли аортографию терминального отдела аорты с контрастированием общих подвздошных артерий и артерий задних конечностей [7]. Оценивали положение стентов, наличие кровотока по дистальным артериям, наличие спазма артерий в области имплантации стентов. Далее интродьюсер удаляли, пункционное отверстие ушивали [8].

Время операции от разреза до ушивания раны составляло в среднем $34,3 \pm 12,4$ мин (от 20 до 55 мин). Время работы рентгеновской трубки — в среднем $8,3 \pm 3,2$ мин (от 5 до 14 мин). Операция была удачно завершена у 39 животных. Как было указано выше, от интраоперационного кровотечения погиб 1 кролик. Следует отметить, что операция относительно

не легко выполняема, производилась быстро, сопровождалась низкой лучевой нагрузкой [8].

Ушивание пункционного отверстия общей сонной артерии обеспечивает надежный гемостаз и профилактику инсульта у лабораторных животных, повышает выживаемость животных после операции, укорачивает время манипуляции и наркоза [8].

В зарубежных исследованиях также есть сравнение полимерных стентов Resolute и Xience. Кроликам с индуцированной атеромой были установлены билатеральные стенты подвздошных артерий: стент с покрытием из эверолимуса (Xience V EES; Abbott Vascular), стент с покрытием из зотаролимуса (Resolute ZES; Medtronic Cardio Vascular) или голометаллический стент (BMS; Multi Link Vision; Abbott Vascular). Лучше всех себя показал стент XienceV EES, он интенсивнее подавлял утолщение неоинтимы с нормальным ростом эндотелия и уменьшал воспаление в сосудистой стенке [24].

РЕСТЕНОЗ В БРЮШНОЙ АОРТЕ У КРОЛИКОВ

Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) является основным методом лечения ишемической болезни сердца, но осложнения, такие как рестеноз стента и тромбоз, остаются проблематичными. Радиочастотная баллонная ангиопластика (РБА) может увеличить просвет, слить разрывы интимы и расслоение артерии, но связана с более высокой частотой рестеноза.

Так, в исследовании после создания модели атеросклероза на основе эндотелиальной абразии и диеты с высоким содержанием холестерина 45 кроликов были случайным образом разделены на три группы: радиочастотная баллонная ангиопластика (РБА) (n=20), чрескожная транслюминальная ангиопластика (ЧТА) (n=20) и контрольные группы (n=5). Затем сегменты аорты выделяли для окрашивания гематоксилином и эозином, окрашивания трихромом по Массону, иммуногистохимии и вестерн-блоттинга для экспрессии TLR-4, NFκB, MCP-1 и VCAM-1. Через 28 дней интимная площадь была значительно ниже в группе РБА по сравнению с ЧТА и контрольной группой, в то время как люминальная и медиальная площадь были сопоставимы в группе РБА и ЧТА, но выше и ниже, чем в контрольной группе, соответственно. Экспрессия TLR-4, NFκB, MCP-1 и VCAM-1 не показала существенной разницы между группами РБА и ЧТА [21].

Вывод исследования был следующий: РБА может подавлять гиперплазию интимы и способствовать дилатации артерии в большей степени, чем РТА, через 28 дней. Однако это не задействовало сигнальный путь TLR-4, который, вероятно, играет незначительную роль в опосредовании рестеноза. Уменьшение гиперплазии интимы может быть связано с повреждением абляции средней оболочки и ингибированием пролиферации и миграции гладкомышечных клеток сосуда [11].

В одном из исследований было также показано, что эндоваскулярное стентирование приводит к значительному снижению податливости артериальной стенки брюшной аорты кролика [25].

Пик синтеза ДНК гладкомышечных клеток и макрофагов был отмечен через 3–5 дней после ангиопластики, как правило, при расслоении, но также и в нормальных участках артерии. Наблюдалось адвентициальное повреждение и последующая адвентициальная клеточная пролиферация и продукция коллагена. Через 3 дня отмечено быстрое уменьшение рентгенологического минимального диаметра просвета в результате сосудистого отката или тромба, заполняющего расслоение. Через 7–14 дней только от 24 до 33% потери просвета приходилось на увеличение интимы, а неоинтима составляла от 22 до 28% интимы [27].

СТЕНТЫ В БРЮШНОЙ АОРТЕ У КРОЛИКОВ. РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании 2017 года был применен стент из чистого цинка, имплантированный в брюшную аорту кролика на 12 месяцев. Стент из чистого цинка сохранял механическую целостность в течение 6 месяцев и деградировал на $41,75 \pm 29,72\%$ объема стента после 12 месяцев имплантации. Никакого тяжелого воспаления, агрегации тромбоцитов, образования тромбов или явной гиперплазии интимы не наблюдалось во все моменты времени после имплантации. Разрушение цинкового стента сыграло положительную роль в процессе ремоделирования и заживления артерии [13]. Благоприятное поведение при физиологической деградации делает цинк многообещающим кандидатом для будущих применений стентов [22, 23].

На примере исследования 2020 года был предложен также биорезорбируемый стент Firesorb-C, покрытый биоразлагаемой пленкой из поли-L-молочной кислоты. Он был также опробован на брюшном отделе аорты кроликов, обладал превосходной эффективностью, биобезопасностью и биоразлагаемостью. Обеспечил полную проходимость в подвздошных артериях сразу после процедуры и через 6 месяцев на контрольной ангиографии и КТ [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное сравнительное исследование влияния стентов с лекарственным покрытием (эверолимус и зотаролимус) и без покрытия показало, что стенты, покрытые эверолимусом, влияют на сосудистую стенку лучше остальных и их можно без особых опасений применять в дальнейшей клинической практике. Кроме того, в исследовании на кроликах получены данные о том, что радиочастотная баллонная ангиопластика вызывает меньшее количество рестенозов по сравнению с чрескожной транслюминальной ангиопластикой [28].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Эксперименты с животными проводили в соответствии с международными правилами (Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях).

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Experiments with animals were carried out in accordance with international rules (Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union of September 22, 2010 on the protection of animals used for scientific purposes).

ЛИТЕРАТУРА

1. Аверьянов Ю.А. Реконструктивная хирургия при окклюзионно-стенотических поражениях брюшной аорты и подвздошных артерий. М.; 1987.
2. Адамьян А.А. Основные направления и перспективы в создании и клиническом применении полимерных имплантатов. Биосовместимость. 1994; 2: 97–107.
3. Багиров А.М. Пути уменьшения осложнений при хирургическом лечении поражений брюшной аорты и подвздошных артерий. Киев; 1980.
4. Бокерия Л.А., Алесян Б.Г., Голухова Е.З. и др. Применение стентов с лекарственным антипролиферативным покрытием в лечении больных ишемической болезнью сердца. Креативная кардиология. 2007; 1-2: 183–199.
5. Карпов Д.С., Дудко В.А. Атеросклероз: патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение. Томск: STT; 1998.
6. Кручинина А.Д., Любченко О.Д., Ястремская Я.П., Шатров А.Н. Оценка биологических эффектов сердечно-сосудистых стентов, выделяющих сиролимус. Современные технологии в медицине. 2017; 9(1): 56–61.
7. Любченко О.Д., Кручинина А.Д., Шатров А.Н. Кинетика деградации антипролиферативного полимерного покрытия стентов в условиях *in vitro*. Известия высших учебных заведений. Естественные науки 2015; 2(10): 55–61.



8. Орлинская Н.Ю. и др. Модель животного для доклинического изучения артериальных имплантов. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2019; 3: 2.
9. Седов В.М., Азовцев Р.А., Крейль В.А. 50-летний опыт использования коронарографии. *Вестник хирургии*. 2014.
10. Balastegui M.T., Ramos-Pi J.J., Ferrer-Puchol M.D. Anatomical Variations in the Aortic Bifurcation in New Zealand White Rabbits on Arteriography. *Anat Rec*. 2014; 297: 663–9. DOI: 10.1002/ar.22874.
11. Byrne R.A., Joner M., Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Grüntzig Lecture ESC 2014. *European Heart Journal*. 2015; 36(47): 3320–31.
12. Hong B., Wang K., Huang Q. et al. Effects of metal coverage rate of flow diversion device on neointimal growth at side branch ostium and stented artery: an animal experiment in rabbit abdominal aorta. *Neuroradiology*. 2012; 54(8): 849–55. DOI: 10.1007/s00234-011-0984-6. Epub 2011 Dec 15. PMID: 22170078.
13. Hongtao Y., Cong W., Chaoqiang L. Evolution of the degradation mechanism of pure zinc stent in the one-year study of rabbit abdominal aorta model. *Biomaterials*. 2017; 145: 92–105. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.08.022. Epub 2017 Aug 16.
14. Lee J.M., Lee J., Jeong H. Development of a Rabbit Model for a Preclinical Comparison of Coronary Stent Types In-Vivo. *Korean Circ J*. 2013; 43: 713–22. DOI: 10.4070/kcj.2013.43.11.713.
15. Lee J.S., Hamilton M.G. and Zabramski, J.M. Variations in the anatomy of the rabbit cervical carotid artery. *Stroke*. 1994; 25: 501–3. DOI:10.1161/01.str.25.2.501.
16. Lin J., Kakkar V., Lu X. Essential roles of toll-like receptors in atherosclerosis. *Current Medicinal Chemistry*. 2016; 23(5): 431–54.
17. Martinet W., Schrijvers D.M., Timmermans J.P., Bult H. Interactions between cell death induced by statins and 7-ketocholesterol in rabbit aorta smooth muscle cells. *Br J Pharmacol*. 2008; 154(6): 1236–46. DOI: 10.1038/bjp.2008.181. Epub 2008 May 12. PMID: 18469840; PMCID: PMC2483392.
18. Mondy W.L., Cameron D., Timmermans J.P. et al. Computer-aided design of microvasculature systems for use in vascular scaffold production. *Biofabrication*. 2009; 1(3): 035002. DOI: 10.1088/1758-5082/1/3/035002. Epub 2009 Sep 4. PMID: 20811106.
19. Patel A., Parikh P., Patil D. Comparative effects of sirolimus-eluting versus bare metal stents on neointimal hyperplasia in balloon-injured external iliac artery of rabbits. *Turk J Vet Anim Sci*. 2015; 39: 369–75. DOI:10.3906/vet-1307-18.
20. Patil P.B., Patil D.B., Parikh P.V. Catheterization of carotid artery for iliac stenting in rabbits *Indian J. Vet. Surg*. 2007; 28(2): 133–4. PMID: 10928503.
21. Qiang C., Manman W., Shuai S. Mechanisms of Intravascular Linear Ablation Induced Restenosis in Rabbit Abdominal Aorta. *Biomed Res Int*. 2018; 2018: 7459276. DOI: 10.1155/2018/7459276.
22. Ruiters M.S., van Tiel C.M., Doornbos A. et al. Stents Eluting 6-Mercaptopurine Reduce Neointima Formation and Inflammation while Enhancing Strut Coverage in Rabbits *PLOS ONE*. 2015; 10 (9).
23. Tanaka L.Y., Laurindo F.R.M. Vascular remodeling: A redox-modulated mechanism of vessel caliber regulation. *Free Radical Biology & Medicine*. 2017; 109: 11–21.
24. Van Dyck C.J., Hoymans V.Y., Bult H. et al. Resolute and Xience V polymer-based drug-eluting stents compared in an atherosclerotic rabbit double injury model. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013; 81(7): E259–68. DOI: 10.1002/ccd.24595. Epub 2012 Sep 24. PMID: 22887820.
25. Vernhet H., Juan J.M., Demaria R. Acute changes in aortic wall mechanical properties after stent placement in rabbits. *Interv. Radiol*. 2000; 11(5): 634–8. DOI: 10.1016/s1051-0443(07)61618-2.
26. Wei C., En C., Xiaoling Z. Efficacy and Biosafety of a New Biodegradable Vascular Scaffold Covered with Biodegradable Film in Rabbits: An In Vivo Study. *Acta Cardiol Sin*. 2020; 36(6): 660–66. DOI: 10.6515/ACS.202011_36(6).20200421B.
27. Wilensky R.L., March K.L., Gradus-Pizlo I. Vascular injury, repair, and restenosis after percutaneous transluminal angioplasty in the atherosclerotic rabbit. 1995; 92(10): 2995–3005. DOI:10.1161/01.cir.92.10.2995.
28. Xie H., Yang J., Han Y. et al. Inhibition of intimal hyperplasia via local delivery of vascular endothelial growth factor cDNA nanoparticles in a rabbit model of restenosis induced by abdominal aorta balloon injury. *Exp Ther Med*. 2015; 10(1): 55–61. DOI: 10.3892/etm.2015.2438. Epub 2015 Apr 21. PMID: 26170912; PMCID: PMC4486805.
29. Yang W., Ge J., Liu H., Arsenic trioxide eluting stent reduces neointima formation in a rabbit iliac artery injury model. *Cardiovascular Research*. 2006; 72: 483–93. DOI: 10.1016/j.cardiores.2006.08.010.

REFERENCES

1. Averyanov Y.A. Реконструктивная хирургия при окклюзионно-стенозирующих поражениях брюшной аорты и подвздошных артерий [Reconstructive surgery for occlusive-stenotic lesions of the abdominal aorta and iliac arteries]. Москва; 1987. (in Russian).
2. Adamyan A.A. Osnovnyye napravleniya i perspektivy sozdaniya i klinicheskogo primeneniya polimernykh implantatov [Main directions and perspectives in creation and clinical application of polymer implants]. *Biosovmestimost'*. 1994; 2: 97–107. (in Russian).
3. Bagirov A.M. Puti snizheniya oslozhneniy pri khirurgicheskom lechenii porazheniy bryushnoy aorty i podvzdoshnykh arteriy [Ways to reduce complications in the surgical treatment of lesions of the abdominal aorta and iliac arteries]. Kyiv; 1980. (in Russian).
4. Bockeria L.A., Alekhan B.G., Golukhova E.Z. i dr. Primeneniye stentov s lekarstvennym pokrytiyem v lechenii bol'nykh ishemicheskoy boleznyu serdtsa [The use of drug-eluting stents in the treatment of patients with ischemic heart disease]. *Kreativnaya kardiologiya*. 2007; 1-2: 183–99. (in Russian).
5. Karpov D.S., Dudko V.A. Ateroskleroz: patogenez, klinika, funktsional'naya diagnostika, lecheniye [Atherosclerosis: pathogenesis, clinic, functional diagnostics, treatment]. Tomsk: STT Publ.; 1998. (in Russian).
6. Kruchinina A.D., Lyubchenko O.D., Yastremskaya Y.P., Shatrov A.N. Otsenka biologicheskikh effektivov serdechno-sosudistyykh stentov, vydelyayushchikh sirolimus [Evaluation of the biological effects of sirolimus-eluting cardiovascular stents]. *Sovremennye tekhnologii v medicine*. 2017; 9(1): 56–61. (in Russian).

7. Lyubchenko O.D., Kruchinina A.D., Shatrov A.N. Kinetika degradatsii antiproliferativnogo polimernogo pokrytiya stentov v usloviyakh in vitro [Degradation kinetics of the antiproliferative polymer coating of stents under in vitro conditions]. *Izvestia visshih uchebnykh zavedeniy. Estestvennye nauki*. 2015; 2(10): 55–61. (in Russian).
8. Orinskaya N.Y. Model zhivotnogo dlya doklinicheskogo izucheniya arterial'nykh implantatov [Animal model for preclinical study of arterial implants]. *Laboratornye zhivotnie dlya nauchnykh issledovaniy*. 2019; 3: 2. (in Russian).
9. Sedov V.M., Azovtsev R.A. and Kreil' V.A. 50-letniy opyt ispol'zovaniya koronarografii [50 years of experience in the use of coronary angiography]. *Vestnik hirurgii*. 2014. (in Russian).
10. Balastegui M.T., Ramos-PI J.J., Ferrer-Puchol M.D. Anatomical Variations in the Aortic Bifurcation in New Zealand White Rabbits on Arteriography. *Anat Rec*. 2014; 297: 663–9. DOI: 10.1002/ar.22874.
11. Byrne R.A., Joner M., Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Grüntzig Lecture ESC 2014. *European Heart Journal*. 2015; 36(47): 3320–31.
12. Hong B., Wang K., Huang Q. et al. Effects of metal coverage rate of flow diversion device on neointimal growth at side branch ostium and stented artery: an animal experiment in rabbit abdominal aorta. *Neuroradiology*. 2012; 54(8): 849–55. DOI: 10.1007/s00234-011-0984-6. Epub 2011 Dec 15. PMID: 22170078.
13. Hongtao Y., Cong W., Chaoqiang L. Evolution of the degradation mechanism of pure zinc stent in the one-year study of rabbit abdominal aorta model. *Biomaterials*. 2017; 145: 92–105. DOI:10.1016/j.biomaterials.2017.08.022. Epub 2017 Aug 16.
14. Lee J.M., Lee J., Jeong H. Development of a Rabbit Model for a Preclinical Comparison of Coronary Stent Types In-Vivo. *Korean Circ J*. 2013; 43: 713–22. DOI: 10.4070/kcj.2013.43.11.713.
15. Lee J.S., Hamilton M.G. and Zabramski, J.M. Variations in the anatomy of the rabbit cervical carotid artery. *Stroke*. 1994; 25: 501–3. DOI:10.1161/01.str.25.2.501.
16. Lin J., Kakkar V., Lu X. Essential roles of toll-like receptors in atherosclerosis. *Current Medicinal Chemistry*. 2016; 23(5): 431–54.
17. Martinet W., Schrijvers D.M., Timmermans J.P., Bult H. Interactions between cell death induced by statins and 7-ketocholesterol in rabbit aorta smooth muscle cells. *Br J Pharmacol*. 2008; 154(6): 1236–46. DOI: 10.1038/bjp.2008.181. Epub 2008 May 12. PMID: 18469840; PMCID: PMC2483392.
18. Mondy W.L., Cameron D., Timmermans J.P. et al. Computer-aided design of microvasculature systems for use in vascular scaffold production. *Biofabrication*. 2009; 1(3): 035002. DOI: 10.1088/1758-5082/1/3/035002. Epub 2009 Sep 4. PMID: 20811106.
19. Patel A., Parikh P., Patil D. Comparative effects of sirolimus-eluting versus bare metal stents on neointimal hyperplasia in balloon-injured external iliac artery of rabbits. *Turk J VetAnimSci*. 2015; 39: 369–75. DOI:10.3906/vet-1307-18.
20. Patil P.B., Patil D.B., Parikh P.V. Catheterization of carotid artery for iliac stenting in rabbits *Indian J. Vet. Surg*. 2007; 28(2): 133–4. PMID: 10928503.
21. Qiang C., Manman W., Shuai S. Mechanisms of Intravascular Linear Ablation Induced Restenosis in Rabbit Abdominal Aorta. *Biomed Res Int*. 2018; 2018: 7459276. DOI: 10.1155/2018/7459276.
22. Ruiter M.S., van Tiel C.M., Doornbos A. et al. Stents Eluting 6-Mercaptopurine Reduce Neointima Formation and Inflammation while Enhancing Strut Coverage in Rabbits *PLOS ONE*. 2015; 10 (9).
23. Tanaka L.Y., Laurindo F.R.M. Vascular remodeling: A redox-modulated mechanism of vessel caliber regulation. *Free Radical Biology & Medicine*. 2017; 109: 11–21.
24. Van Dyck C.J., Hoymans V.Y., Bult H. et al. Resolute and Xience V polymer-based drug-eluting stents compared in an atherosclerotic rabbit double injury model. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013; 81(7): E259–68. DOI: 10.1002/ccd.24595. Epub 2012 Sep 24. PMID: 22887820.
25. Vernhet H., Juan J.M., Demaria R. Acute changes in aortic wall mechanical properties after stent placement in rabbits. *Interv. Radiol*. 2000; 11(5): 634–8. DOI: 10.1016/s1051-0443(07)61618-2.
26. Wei C., En C., Xiaoling Z. Efficacy and Biosafety of a New Biore-sorbable Vascular Scaffold Covered with Biodegradable Film in Rabbits: An In Vivo Study. *Acta Cardiol Sin*. 2020; 36(6): 660–66. DOI: 10.6515/ACS.202011_36(6).20200421B.
27. Wilensky R.L., March K.L., Gradus-Pizlo I. Vascular injury, repair, and restenosis after percutaneous transluminal angioplasty in the atherosclerotic rabbit. 1995; 92(10): 2995–3005. DOI:10.1161/01.cir.92.10.2995.
28. Xie H., Yang J., Han Y. et al. Inhibition of intimal hyperplasia via local delivery of vascular endothelial growth factor cDNA nanoparticles in a rabbit model of restenosis induced by abdominal aorta balloon injury. *Exp Ther Med*. 2015; 10(1): 55–61. DOI: 10.3892/etm.2015.2438. Epub 2015 Apr 21. PMID: 26170912; PMCID: PMC4486805.
29. Yang W., Ge J., Liu H., Arsenic trioxide eluting stent reduces neointima formation in a rabbit iliac artery injury model. *Cardiovascular Research*. 2006; 72: 483–93. DOI: 10.1016/j.cardiores.2006.08.010.