

PRINCIPII DE INGINERIE TISULARĂ UTILIZATE ÎN RECONSTRUCȚIA VASCULARĂ

Victoria Botezatu, Ana Borș, Dorin Dvornic
(Cond. șt. – Vasile Culiuc, dr. în med., asist. univ.)
Catedra Chirurgie Generală - Semiologie)

Summary

Principles of tissue engineering using for vascular reconstruction

Current paper represents review of literature concerning possibilities of using tissue engineering for vascular reconstruction. There are analyzed modalities of application of various methods of revascularization, especially in patients with peripheral arterial disease.

Rezumat

Lucrarea reprezintă revista literaturii cu referință la posibilitățile utilizării ingineriei tisulare în reconstrucția vasculară. Sunt analizate modalitățile de aplicare a diverselor metode de revascularizare, preponderent la bolnavii cu patologie vasculară periferică.

Introducere

La ora actuala biomaterialele sunt în centrul inovațiilor datorită utilizării pe larg în tratamentul traumatismelor, unor afecțiuni de genă diferită, în special a celor de caracter cardio-vascular. În cadrul ingineriei tisulare urmează progrese considerabile care se integrează într-o abordare mai largă și care apelează la tehnicile avansate ale chimiei polimerilor, biotehnologiei și terapiei celulare. Această abordare multidisciplinară ține să asocieze într-o singură unitate funcțională un material (fie sintetic, fie natural, pe cât de posibil degradabil), și un compus celular, într-o arhitectură tridimensională. Este vorba de a favoriza cu aceste biomateriale hibride aptitudinea organismului de a se repara. De la ingineria biologică și medicală la ingineria tisulară, biomaterialele ocupa permanent un loc central.

Numeroase tehnici chirurgicale apelează la biomateriale (tratamentul traumatismelor, patologii cardiovasculare, oftalmologice). Este vorba de un domeniu vast, multidisciplinar care implica științele fizice și chimice, științele pentru ingineri, științele viului și medicina. Comunitățile științifice și medicale împreună cu publicul larg se bucură de o evoluție fulminantă, de progrese deja realizate și de o largă difuziune a diferitor clase de biomateriale. Evoluția cunoștințelor în diferite discipline permit, de asemenea, apariția noilor programe de cercetare și de validare clinică cu utilizarea biomaterialilor în ingineria tisulară. Astfel, evoluează așa terminologie ca „Inginerie Biologică și Medicală”, „Inginerie Tisulară”, „Ingineria Sănătății”.

Biomateriale și ingineria tisulară

Conferința Societății Europene a biomaterialelor din 1986 de la Chester a înregistrat următoarea definiție pentru biomateriale: „materii moarte utilizate într-un dispozitiv medical destinate să interacționeze cu sistemele biologice”. Noțiunea de biocompatibilitate se relevă drept capacitate a unui material de a fi utilizat cu un răspuns adecvat de la gazdă într-o aplicație specifică. Pentru ca biomaterialul să corespundă acestor criterii generalmente se admite că durata de contact cu țesuturile vii să depășească câteva ore, ceea ce va exclude produsele farmaceutice, dar va integra sistemele de liberalizare controlate de principii active. Conceptul de inginerie tisulară a apărut mai recent și integrează ansamblul de tehnologii care utilizează celule vii sau biomateriale (sintetice sau naturale) cu scopul de a reconstrui sau de a regenera țesuturile și organele umane, de a substitui un organ deficient sau de a modifica genele organismului. Domeniul ingineriei tisulare este legat de clonaj și corespunde cererilor de substituție a țesuturilor, deficitului de organe, pentru transplantare sau incertitudinilor tehnice.

Medicina și protezele vasculare

Incidența maladiilor cardiovasculare de origine aterosclerotică rămâne o problemă majoră în sănătatea publică. În ciuda dezvoltării tehnicilor curative endovasculare (angioplastie și endoproteze vasculare) chirurgia rămâne necesară pentru un număr crescut de pacienți. Reamplasarea vasculară se face, deci, în mod autolog, cu o venă sau uneori cu o arteră sau, când pacienții nu au un capital vascular suficient, cu o proteză. Tehnicile de reamplasare vasculară cu proteze sintetice ca PTFEe (*polytetrafluoroetilen extins*) sau Dacron (*polyetilen tereftalat*) sunt utilizate cu succes pentru reamplasarea arterelor de calibru mare, în ciuda riscului de infecție. Pentru reamplasările arteriale de calibru mic (< 6 mm) sau pentru reamplasările venelor, rezultatele nu sunt favorabile, deoarece scăderea fluxului vascular duce la ocluzia lor. Dezvoltarea protezelor, care prezintă o față internă netrombogenă și care se implantează ușor, rămân un scop ce trebuie atins.

Diferite abordări au fost dezvoltate pe parcursul ultimilor ani. Prima constă în menținerea permeabilității vasculare pentru a permite dezvoltarea pe suprafața internă a protezei a unui endoteliu vascular care să asigure un caracter netrombogen. Totuși endotelializarea spontană rămâne limitată la om, ceea ce este total diferit la animale.

A doua abordare constă în obținerea prin inginerie tisulară, conform tehnicilor *in vitro* sau *in vivo*, a unei grefe vasculare care prezintă caracteristici structurale și funcționale apropiate caracteristicilor vaselor native (2,3).

Proteinele matricei extracelulare

Succesul clinic al unei proteze este strâns legat de calitatea aderenței celulelor la suprafața materialului, proces de bază care influențează direct creșterea, diferențierea și migrația celulelor. Etapa cheie se situează la scara adsorbțiilor moleculare, iar o modificare chimică a suprafeței protetice poate permite apropierea de caracteristicile matricei extracelulare. Un mod de a face o suprafață sintetică aptă pentru favorizarea aderenței celulare este de a fixa pe această suprafață compuși ai matricei extracelulare. Tehnica clasică constă în impregnarea (imbibarea) protezei din Dacron cu sânge integral, plasma sau ser care vor permite obținerea unui strat proteic necesar pentru dezvoltarea celulelor endoteliale.

Impregnarea protezelor cu o substanță adezivă pe bază de fibrină eliberează factori de creștere ca FGF-1 (fibroblast growth factor-1) sau VEGF (vascular endothelial growth factor) ce favorizează proliferarea celulelor endoteliale (4). Heparina, compus cunoscut pentru proprietățile sale antitrombotice a fost la fel testată (5). Colagenul de tip 2 și 3 care acoperă filmurile de Dacron modificate prin grefare, măresc atașarea și proliferarea celulelor vasculare (6). Totuși, aceste proteine favorizează aderența plachetară, deci fenomenele de tromboză măresc riscul infecțiilor (7). În sfârșit, utilizarea actuală a proteinelor de origine umană sau animală pentru acoperirea protezelor pune problema riscului de transmitere a agenților infecțioși. Unele strategii se orientează spre materialele de sinteză care nu conțin compuși biologici.

Peptide de atașament

Cea mai mare parte a proteinelor matricei extracelulare conțin printre secvențele oligopeptidice active, o secvență tripeptidică Arg-Gly-Asp la care sînt atribuite proteinele de adeziune celulară. Acest tripeptid posedă afinitate mare pentru receptorii celulari din familia integrinelor, care fac parte din CAM (cell adhesion molecules) situate pe suprafața celulelor. Echipa lui C. Baquay, studiind adeziunea celulelor endoteliale pe o suprafață model din siliciu unde au fost fixate covalent peptidele care conțineau secvența Arg-Gly-Asp (8), a pus în evidență o ameliorare a aderenței celulare. Efecte similare au fost constatate după modificarea gelului alginat, un heteropolizaharid care nu posedă proprietăți intrinseci de a ancora celulele (9). O creștere a aderenței fibroblastilor cardiaci a fost obținută pe o suprafață de silicon modificată prin fixarea covalentă a peptidei Gly-Arg-Gly-Asp-Ser-Pro (10). Unii polimeri biodegradabili, ca acidul polilactic, prezintă un mare interes pentru reacoperirea endoprotezelor metalice, dar sunt dezavantajați prin funcții chimice care permit grefarea directă cu peptidele Arg-Gly-Asp. Dacă

aceasta peptida va fi grefata pe un polimer anionic ca polilizina, apoi adsorbita de catre suprafata cationica a polilactidei, atunci raspindirea celulelor endoteliale va creste (11).

Influenta structurii peptidei a fost examinata, iar peptidele ciclice care pareau cele mai eficiente in activitatile adezive manifestau cele mai bune conformatii ale situsului de legare (12). Aceasta strategie este pe larg utilizata pentru biomaterialele non-vasculare (13).

Suprafata materialelor poate fi modificata prin metode fizice sau chimice. O metoda este modificarea particulelor sferice de poliester prin introducerea gruparilor sulfat in catena macromoleculara. Aceste suporturi permit de a retine factorii de crestere FGF-1 si FGF-2 si servesc ca matrice sintetice pentru cultura de celule endoteliale bovine gratie capacitatii lor de a fixa proteine matriciale. O alta abordare pe larg utilizata este si reacoperirea suprafetei materialului cu un polimer adaptat. Aceasta reacoperire poate fi realizata pe proteze de Dacron si pe stent-uri metalice cu delivrarea locala a celulelor vasculare sau a genelor (14). In functie de utilizare, polimerii de acoperire pot fi degradabili si includ un agent farmacologic. Incorporarea unui principiu activ in polimerul de acoperire este de asemenea larg dezvoltata in domeniul stent-urilor (14). Primele incercari clinice sunt foarte promitatoare, chiar daca rezultatul se lasa mult timp asteptat (15). Alte idei de dezvoltare constituie introducerea agentilor cu specific activ pe proliferarea celulelor musculare lezate (16,17) si pe procese inflamatorii (18).

Colonizarea celulară a materialelor vasculare

Pentru colonizarea biomaterialelor vasculare sunt posibile mai multe tipuri celulare. Abordarea clasica a modificarii materialelor vasculare protetice consta in a realiza o endotelializare *in vitro*. Sunt utilizate doua strategii: - prima consta in a pregati o proteza „endotelializata” prin izolarea celulelor endoteliale, multiplicare celulara, implantare *in vitro* pe proteza, endotelializare ei si desigur grefa; - in alta tehnica, proteza este insamintata cu o densitate celulara marita si implantata in acelasi timp (4). Sursa celulara este cel mai adesea venoasa, mai rar arteriala. Din anul 1984, M.Herring deja prezenta primele rezultate clinice (19). M.Deutsch implanteaza proteze femuropopliteale endotelializate si observa o rata marita de permeabilitate la 3 si 7 ani (85% si 74%) comparativ cu protezele non endoteliale (55% si 0%) (20).

Cu toate acestea, dificultatile de obtinere a celulelor endoteliale si adezivitatea slaba limiteaza utilizarea clinica a acestor procedee. Celulele o data reimplantate trebuie sa-si pastreze caracterul lor fenotipic pentru a prezenta o suprafata antitrombogenica si pentru a regla vasomotricitatea si proliferarea celulelor musculare locale lezate. Ca de exemplu, folosirea tehnicilor de cultura permite celulelor endoteliale de a dobandi functii necesare pentru grefare (21). Cu toate acestea, fenotipul celulelor endoteliale poate fi modificat, ceea ce arata ca numarul de pasaje scade aderența, proliferarea celulara (22) si caracteristicile functionale (23).

In alte abordari s-au utilizat, fie celule mezoteliale ce provin din tesutul adipos, care ulterior duc la modificarea caracteristicilor genetice ale celulelor endoteliale, fie alte tipuri de celule. Astfel, insamintarea celulelor endoteliale genetic modificate permite de a genera celule capabile de proliferare locala, de a prezenta o mai buna rezistenta la fluxul sanguin si de a produce local substante vasoactive (4). Printre alte tipuri celulare gasim alternative interesante, precum sunt celulele suse progenitoare obtinute din biopsate de maduva osoasa, care permit generarea unui endotelii autolog (24). S.Kaushal a insamintat asa tipuri de celule pe matrici decelularizate ale arterelor iliace de porc si le-a reimplantat prin inlocuire cu artere carotide. Acesti autori au observat o permeabilitate de 130 de zile dupa implantare si, de asemenea, capacitate de contractie identica cu ale unui vas nativ (21). Celulele suse cultivate pe un polimer biodegradabil ca acidul poliglicolic permite obtinerea unei structuri organizationale de tip miofibroblastic identic cu cea observata in celulele vasculare (25).

O abordare diferita si foarte interesanta este si tehnica folosita de echipa autorului J.B.Michel care consta in utilizarea celulelor musculare lezate (26). Deoarece sunt produse mult mai lejer, aceste celule tipice cicatrizarii vasculare, sunt cu mult mai rezistente in calea fluxului sanguin. Implantarea *in vivo* a unui segment aortic decelularizat insamintat cu celule musculare

lezate nu atrag după sine probleme trombotice (26). În pofida la toate, lucrările experimentale au fost realizate pe modele animale, iar aplicarea lor în clinică încă nu s-a încununat cu succes.

Reconstrucția vaselor prin genetică tisulară

În decursul timpului s-au dezvoltat două cai de cercetare. Prima constă în fabricarea unui vas de substituție pornind de la material biologic pur (cultura celulară, țesut). A doua cale releva conceptul de materiale hibride, adică include îmbinarea în aceeași unitate funcțională atât a componentului celular cit și a celui artificial. În cazul dat e dezirabil ca cel din urmă să fie degradabil pentru a asigura o mai bună rezistență mecanică de ansamblu. Începând cu anul 1953, E.C.Pierce începe să descrie implantarea unui tub fibrocolagenic vascular (27). Din cauza unei probleme anevrismale întâlnită cu acest tip de structură s-a constatat că e necesar de a adăuga un schelet de polimer pentru a spori puterea structurii finale. N.L'Heureux și echipa au proiectat un vas *in vitro* cultivând în mod separat diverse straturi vasculare: un strat de celule musculare lezate în gel de colagen și depuse în jurul unei structuri de susținere și un strat extern de celule fibroblastice consecutiv insămintate. Stratul de celule endoteliale se aplică în interior facultativ (1). R.T.Tranquillo demonstrează că fibroblastii insămintăți în gel de colagen de-a lungul stratului de susținere permit contractia gelului de-a lungul mandrinei cu îmbunătățirea considerabilă a solidității construcției. J.H.Cambell inseră tuburi de silastic în cavitatea peritoneală a sobolanului (3) care se acoperă mai apoi cu mai multe celule miofibroblastice, cu colagen matricial și cu un strat de celule mezoteliale. Apoi, întoarsa pe dos, asemeni unui deget de mână, pentru a prezenta rezistență fluxului sanguin, această formațiune rămâne permeabilă timp de 4 luni și prezintă o structură histologică foarte apropiată de cea a vaselor sanguine, plus la toate formând și substanțe vasoactive. E.Allaire (30) reticulează chimic matricea aortică decelularizată și o insămintează cu celule musculare vasculare lezate. Matricea de colagen fibrilar poate fi obținută din ureterele bovin prelucrat chimic (31), din fascia musculară dorsală a iepurelui (32) sau din submucoasa intestinală implantată în poziție arterială (33). Aceste surse celulare seamănă, deci, să prezinte un interes ca substituenți vasculari. Cu toate acestea, din cauza obținerii unei structuri histologice finale satisfăcătoare, oricare ar fi fiind tehnica folosită, rămâne problema rezistenței mecanice neovasculare la fluxul sanguin și posibilitatea apariției unui anevrism parietal.

Primele vase hibride obținute prin inginerie tisulară au fost descrise în 1986 de către Weinberg și Bell (34). Celulele musculare lezate și fibroblastii erau cultivate în tuburi din plasa de Dacron care aveau ca scop asigurarea unei stabilități mecanice a sistemului. Apoi vasele erau insămintate cu celule endoteliale. Totuși, materialul obținut nu era capabil să reziste presiunii vasculare mari *in vivo*. Pentru a ameliora rezistența mecanică, Niclason (2,35) a creat neovase în condițiile de dinamică a fluxului. Celule musculare lezate din aorta de bovină au fost insămintate într-un tub de polimer biodegradabil și cultivate în flux, ca mai târziu să se planteze aici și celule endoteliale bovine. Vasele obținute prezintă o densitate celulară și un conținut de colagen asemănător celui regăsit *in vivo*, răspunde la substanțele vasoactive, rezistă la forța presională de aproape de 2000 mmHg și rămâne permeabil 4 săptămâni după implantare la porc. Problema acestei abordări rămâne a fi felul în care interacționează materialul utilizat și țesutul viu. În acest context, continuarea studiilor în domeniul molecular, celular și tisular a contactelor hibride vor permite evoluarea tehnicilor de realizare a biomaterialelor pentru genetică tisulară.

Concluzii

Noile strategii din domeniul biomaterialelor devin la moment obiectul de maximă importanță a multor studii pluridisciplinare ce implică chirurghi, cardiologi, radiologi, chimiști, biologi, farmacologi, mecanicieni și fizicieni. Cunoașterea interacțiunilor dintre materiale și mediul viu de implantare vizează pe larg fenomenul integrării de către țesuturile naturale, cu ajutorul biomaterialelor adecvate și dezvoltate. Într-o zi sperăm să devină posibilă implantarea unui cord artificial sau chiar efectuarea diferitor reparații la nivelul sistemului nervos. Dar,

oricare nu ar fi domeniul de interes, chirurgie, genetică tisulară sau biotehnologie, era biomaterialelor evoluează în plină forță!

Bibliografie

1. Auger FA. Le genie tissulaire: du reve a la realite. *Med Sci (Paris)* 2000; 16: 1324-31.
2. Niklason LE, Gao J, Abbott WM, *et al.* Functional arteries grown *in vitro*. *Science* 1999; 284: 489-93.
3. Campbell JH, Efendy JL, Campbell GR. Novel vascular graft grown within recipient's own peritoneal cavity. *Circ Res* 1999; 85: 1173-8.
4. Parikh SA, Edelman ER. Endothelial cell delivery for cardiovascular therapy. *Adv Drug Deliv Rev* 2000; 42: 139-61.
5. Kong X, Grabitz RG, van OW, *et al.* Effect of biologically active coating on biocompatibility of Nitinol devices designed for the closure of intra-atrial communications. *Biomaterials* 2002; 23: 1775-83.
6. Bisson I, Kosinski M, Ruault S, *et al.* Acrylic acid grafting and collagen immobilization on poly(ethylene terephthalate) surfaces for adherence and growth of human bladder smooth muscle cells. *Biomaterials* 2002; 23: 3149-58.
7. Montdargent B, Letourneur D. Toward new biomaterials. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21: 404-10.
8. Porte-Durrieu MC, Labrugere C, Villars F, *et al.* Development of RGD peptides grafted onto silica surfaces: XPS characterization and human endothelial cell interactions. *J Biomed Mater Res* 1999; 46: 368-75.
9. Rowley JA, Mooney DJ. Alginate type and RGD density control myoblast phenotype. *J Biomed Mater Res* 2002; 60: 217-23.
10. Lateef SS, Boateng S, Hartman TJ, *et al.* GRGDSP peptide-sound silicon membranes withstand mechanical flexing *in vitro* and display enhanced fibroblast adhesion. *Biomaterials* 2002; 23: 3159-68.
11. Quirk RA, Chan WC, Davies MC, *et al.* Poly(L-lysine)-GRGDS as a biomimetic surface modifier for poly(lactic acid). *Biomaterials* 2001; 22: 865-72.
12. Verrier S, Pallu S, Bareille R, *et al.* Function of linear and cyclic RGD-containing peptides in osteoprogenitor cells adhesion process. *Biomaterials* 2002; 23: 585-96.
13. Jeschke B, Meyer J, Jonczyk A, *et al.* RGD-peptides for tissue engineering of articular cartilage. *Biomaterials* 2002; 23: 3455-63.
14. Nakayama Y, Ji-Youn K, Nishi S, *et al.* Development of high-performance stent: Gelatinous photogel-coated stent that permits drug delivery and gene transfer. *J Biomed Mater Res* 2001; 57: 559-66.
15. Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, *et al.* Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2001; 104: 2007-11.
16. Deux JF, Meddahi-Pelle A, Le Blanche AF, *et al.* Low molecular weight fucoidan prevents neointimal hyperplasia in rabbit iliac artery in-stent restenosis model. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1604-9.
17. Deux JF, Prigent-Richard S, d'Angelo G, *et al.* A chemically modified dextran inhibits smooth muscle cell growth *in vitro* and intimal in-stent hyperplasia *in vivo*. *J Vasc Surg* 2002; 35: 973-81.
18. Feldman LJ, Aguirre L, Ziol M, *et al.* Interleukin-10 inhibits intimal hyperplasia after angioplasty or stent implantation in hypercholesterolemic rabbits. *Circulation* 2000; 101: 908-16.
19. Herring M, Gardner A, Glover J. Seeding human arterial prostheses with mechanically derived endothelium. The detrimental effect of smoking. *J Vasc Surg* 1984; 1: 279-89.
20. Deutsch M, Meinhart J, Fischlein T, *et al.* Clinical autologous *in vitro* endothelialization of infrainguinal ePTFE grafts in 100 patients: a 9-year experience. *Surgery* 1999; 126: 847-55.

21. Kaushal S, Amiel GE, Guleserian KJ, *et al.* Functionnal small-diameter neovessels created using endothelial progenitor cells expended *ex vivo*. *Nat Med* 2001; 7:1035-40.
22. Radomski M, Jarell B, Pratt K, *et al.* Effects of *in vitro* aging on human endothelial cell adherence to dacron vascular graft materials. *J Vasc Surg* 1989; 47: 173-7.
23. Fournet-Bourguignon MP, Castedo-Delrieu M, Bidouard JP, *et al.* Phenotypic and functional changes in regenerated porcine coronary endothelial cells: Increased uptake of modified LDL and reduced production of NO. *Circ Res* 2000; 2000: 854-61.
24. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999; 284: 143-7.
25. Kadner A, Hoerstrup SP, Zund G, *et al.* A new source for cardiovascular tissue engineering: human bone marrow stromal cells. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21:1055-60.
26. Gomes D, Louedec L, Plissonnier D, *et al.* Endoluminal smooth muscle cell seeding limits intimal hyperplasia. *J Vasc Surg* 2001; 34: 707-15.
27. Pierce EC. Autologous tissue tubes for aortic grafts in dogs. *Surgery* 1953; 33: 648.
28. L'Heureux N, Paquet S, Labbe R, *et al.* A completely biological tissue-engineered human blood vessel. *FASEB J* 1998; 12: 47-56.
29. Tranquillo RT, Girton TS, Bromberek BA, *et al.* Magnetically-oriented tissue equivalent tubes. *Biomaterials* 1995; 17: 349-53.
30. Allaire E, Guettier C, Bruneval P, *et al.* Cell-free arterial grafts: morphologic characteristics of aortic isografts, allografts, and xenografts in rats. *J Vasc Surg* 1994; 19: 446-56.
31. Field PL. The chemically treated bovine ureter. Clinical performance of a novel biological vascular prosthesis. *Cardiovasc Surg* 2003; 11: 30-4.
32. Tsukagoshi T, Yenidunya MO, Sasaki E, *et al.* Experimental vascular graft using small-caliber fascia-wrapped fibrocollagenous tube: short-term evaluation. *J Reconstr Microsurg* 1999; 15: 127-31.
33. Huynh T, Abraham G, Murray J, *et al.* Remodeling of an acellular collagen graft into a physiologically responsive neovessel. *Nat Biotechnol* 1999; 17: 1083-6.
34. Weinberg CB, Bell E. A blood vessel model constructed from collagen and cultured vascular cells. *Science* 1986; 231: 397-400.
35. Niklason LE. Techview: medical technology. Replacement arteries made to order. *Science* 1999; 286: 1493-4.

ASPECTE ALE INGINERIEI TISULARE VASCULARE ÎN PRACTICA MEDICALĂ

Dorin Dvornic, Victoria Botezatu, Ana Bors

(Conducător științific – Vasile Culiuc, dr. med., asist. univ.)

Catedra Chirurgie Generală - Semiologie

Summary

Aspects of vascular tissue engineering in medical practice

The gold standard of vascular substitutes are autologous materials (the patient's own artery or vein), but their unavailability or their poor quality are not uncommon, which then requires the use of synthetic prostheses. If these prostheses yield an excellent efficacy record in large diameters, such is not longer the case when small-caliber vessels have to be grafted and it is in this setting that vascular engineering techniques are electively indicated. Current issue represents the literature review concerning vascular tissue engineering.

Rezumat

„Standardul de aur” al substituienților vasculari rămân a fi la moment materialele autologe, însă indisponibilitatea și proasta calitate a acestora forțează utilizarea protezelor vasculare. Chiar dacă eficacitatea protezelor este foarte bună pentru vasele de calibru mare, aceasta nu mai este