Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова
2019, №10, с. 75-81
https://doi.org/10.17116/hirurgia201910175

Pirogov Journal of Surgery
2019, №10, pp. 75-81
https://doi.org/10.17116/hirurgia201910175

Влияние шовного материала на развитие послеоперационных осложнений в сосудистой хирургии и пути их профилактики

© Т.Н. АКЕНТЬЕВА, Е.А. ОВЧАРЕНКО, Ю.А. КУДРЯВЦЕВА

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

РЕЗЮМЕ

Проблема послеоперационных осложнений в сосудистой хирургии нередко связана с хирургическим шовным материалом. Изучение механизмов развития данных осложнений позволит разработать оптимальные методы профилактики. Описаны механизмы развития тромбоза и гиперплазии неоинтимы, инициированные воздействием хирургического шовного материала, а также рассмотрены возможные методы профилактики послеоперационных осложнений, в том числе позволяющие доставлять лекарственное вещество непосредственно в область сосудистого анастомоза. Анализ данных литературы позволил назвать гепарин наиболее перспективным препаратом для модификации шовного материала с целью профилактики тромбоза и гиперплазии неоинтимы. Доставка гепарина в зону сосудистого анастомоза позволит снизить риск тромбообразования за счет угнетения активности тромбина. Это обусловлено тем, что гепарин, создавая комплекс с антитромбином III, повышает его ингибирующее действие по отношению к тромбину. Гепарин также способен уменьшить пролиферацию гладкомышечных клеток стенки сосуда, ингибируя синтез протеаз внеклеточного матрикса, участвующих в миграции и пролиферации клеток. Таким образом, доставку гепарина в зону сосудистого повреждения можно использовать для предотвращения тромбообразования и миопролиферативного ответа и избежать при этом осложнений, возможных при системном введении антикоагулянтов.

Ключевые слова: шовный материал, сосудистая хирургия, тромбоз, гиперплазия неоинтимы, гепарин.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Акентьева Т.Н. — https://orcid.org/0000-0002-0033-9376
Овчаренко Е.А. — https://orcid.org/0000-0001-7477-3979
Кудрявцева Ю.А. — https://orcid.org/0000-0002-6134-7468
Автор, ответственный за переписку: Акентьева Т.Н. — e-mail: t.akentyeva@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Акентьева Т.Н., Овчаренко Е.А., Кудрявцева Ю.А. Влияние шовного материала на развитие послеоперационных осложнений в сосудистой хирургии и пути их профилактики. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019;10:75-81. https://doi.org/10.17116/hirurgia201910175

Influence of suture material on the development of postoperative complications in vascular surgery and their prevention

© T.N. AKENTIEVA, E.A. OVCHARENKO, YU.A. KUDRYAVTSEVA

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

ABSTRACT

Postoperative complications in vascular surgery may be partly provoked by suture material. Analysis of the mechanisms of these complications may be useful for their prevention. Mechanisms of suture-induced thrombosis and neointimal hyperplasia, possible strategies for prevention of postoperative complications including those allowing drug deliveries directly to the vascular anastomosis area are discussed in the article. According to the literature data, heparin is the most optimal drug for modifying suture material and prevention of thrombosis and neointimal hyperplasia. Heparin delivery to the vascular anastomosis site will reduce the risk of thrombosis by inhibiting the activity of thrombin. Complex of heparin and antithrombin III increases inhibitory effect of antithrombin against thrombin. In addition, heparin is able to reduce proliferation of vascular smooth muscle cells through inhibition of the synthesis of extracellular matrix proteases involved in migration and proliferation of cells. Thus, heparin delivery to the vascular injury site may be used to prevent thrombosis and myoproliferative response. Moreover, this strategy prevents complications associated with systemic administration of anticoagulants.

Keywords: suture material, vascular surgery, thrombosis, neointimal hyperplasia, heparin.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Akentieva T.N. — https://orcid.org/0000-0002-0033-9376
Ovcharenko E.A. — https://orcid.org/0000-0001-7477-3979
Kudryavtseva Yu.A. — https://orcid.org/0000-0002-6134-7468
Corresponding author: Akentieva T.N. — e-mail: t.akentyeva@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Akentieva TN, Ovcharenko EA, Kudryavtseva YuA. Influence of suture material on the development of postoperative complications in vascular surgery and their prevention. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2019;10:75-81. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/hirurgia201910175

Введение

Хирургический шовный материал способен оказывать существенное влияние на исход операции, поэтому для конкретного хирургического вмешательства требуется определенный шовный материал [1]. Для сосудистой хирургии особенно сложно выбрать шовный материал, поскольку он должен обладать высокой прочностью при реконструкции артериальных сегментов [2], а также быть био- и гемосовместимым с компонентами крови и тканями [3].

Проблема послеоперационных осложнений актуальна и подтверждается клиническими исследованиями [4, 5]. К наиболее часто встречающимся и угрожающим жизни осложнениям после хирургических вмешательств на сосудистом русле можно отнести сосудистый тромбоз и гиперплазию неоинтимы [6, 7]. Частота гиперплазии неоинтимы, возникающей после сосудистых вмешательств, достигает 30% на артериях и 50% на венах [8, 9]. В неповрежденном кровеносном сосуде гепаринсульфат-гликозаминогликаны, присутствующие в стенке сосуда, помогают поддерживать сосудистые гладкомышечные клетки в непролиферативном состоянии. После травмы нарушается биохимический баланс, что приводит к миопролиферативному ответу [9]. Повреждение сосудистого эндотелия в месте анастомоза и шовный материал инициируют каскад коагуляции, вызывают провоспалительный ответ и активируют гладкие мышечные клетки, что в дальнейшем приводит к таким серьезным осложнениям, как прогрессирующий стеноз и тромбоз [10, 11]. Тромбоз, возникающий в раннем послеоперационном периоде, приводит к повторным операциям и нередко к летальному исходу [12—14]. Таким образом, существует потребность в разработке биоактивных шовных материалов, способных предупреждать тромбоз и клеточную гиперплазию в зоне сосудистого анастомоза [11].

Сосудистые осложнения в раннем послеоперационном периоде нередко обусловлены хирургическим шовным материалом [15—17]. Высокую частоту рестеноза регистрируют при использовании нитей на основе полипропилена, которые наиболее часто применяют в сосудистой хирургии [18]. Результаты исследований [19], посвященные оценке влияния шовных материалов на развитие рестеноза зоны анастомоза, показали, что хирургическая нить способна вызывать значительные изменения стенки кровеносных сосудов. Изменения, вызванные шовным материалом, приводят к интенсивному образованию грануляционной ткани, которая вызывает утолщение стенки кровеносных сосудов с последующим изменением их нормальной формы и диаметра.

Исследования, посвященные сравнительному анализу непроникающих зажимов и хирургического шовного материала с целью наложения анастомоза в сосудистой хирургии, подтверждают негативное влияние нити [20, 21]. Долгосрочные наблюдения продемонстрировали уменьшение частоты анастомотической неоинтимальной гиперплазии при использовании клипа относительно шовного материала, поскольку присутствие шовного материала внутри просвета сосуда способно вызывать агрегацию тромбоцитов и рестеноз с последующей непроходимостью зоны анастомоза [22]. Тем не менее значительное преимущество клипов перед хирургической нитью не позволяет использовать их рутинно. Это связано с тем, что у многих пациентов есть многочисленные атеросклеротические бляшки и атеромы, которые могут затруднять наложение клипа [15, 20].

Цель исследования — анализ механизмов влияния шовного материала на развитие тромбоза и гиперплазии неоинтимы в зоне сосудистого анастомоза, а также поиск путей возможной профилактики данных осложнений.

Механизм тромбообразования, инициируемый хирургическим шовным материалом

Несмотря на большое разнообразие причин, способных вызвать тромбоз зоны анастомоза, важным является объем повреждений стенки сосудов [23]. Наложение сосудистого анастомоза приводит к повреждению стенки сосуда. Здоровая неповрежденная сосудистая стенка имеет отрицательный заряд, который действует как отталкивающая сила для тромбоцитов, также имеющих отрицательный заряд [24, 25]. Повреждение сосуда приводит к изменению заряда (с отрицательного на положительный) клеток эндотелия, которые в свою очередь способствуют изменению ее физических и химических характеристик, нарушают трофику и метаболизм. Помимо этого, травма сосудистой стенки делает ее гидрофильной и приводит к высвобождению в кровь активного тромбопластина [24, 25]. Наличие шовного материала в просвете сосуда усиливает реакцию компонентов крови на травму стенки сосуда реакцией на инородное тело.

Первыми на шовный материал реагируют белки крови, которые осаждаются на его поверхность [26, 27]. Присутствие митогенов, хемоаттрактантов, цитокинов и других биологически активных агентов в адсорбированном слое белка обеспечивает богатую среду для активации тромбоцитов **(схема 1)**. Поврежденный эндотелий также вырабатывает большое количество таких факторов, как фибронектин, тромбоксан A_2, тромбоспондин, коллаген, тканевой фактор и др. Сразу после повреждения сосуда тканевой фактор, который присутствует в клетках эндотелия, приводит к активации фактора VII (проконвертина). Далее в присутствии ионов Ca^{2+} протромбиназа превращает протромбин в тромбин. Под влиянием тромбина происходит превращение фибриногена в фибрин, тромбин приводит к активации фибриностабилизирующего фактора (фактор XIII). Фибриноген содержится в тромбоцитах, которые уже через 1—3 с появляются в большом количестве в зоне анастомоза. Тромбоциты адгезируются к стенке поврежденного сосуда и на поверхность шовного материала, что приводит к началу формирования тромба [26]. Такую быструю реакцию тромбоцитов обеспечивает наличие специальных рецепторов к коллагену, которые располагаются на их поверхности (гликопротеин Ia/IIa) [28, 29].

Немаловажную роль в процессе тромбообразования играет фактор Виллебранта, который не позволяет току крови смывать уже адгезированные тромбоциты. Он выделяется из поврежденных эндотелиальных клеток и фиксирует тромбоциты крови к коллагену эндотелия и шовному материалу при помощи гликопротеинового комплекса GPIb-V-IX, что приводит к увеличению размеров тромба. В результате связывания фактора Виллебранта и рецептора тромбоцитов GPIb происходит запуск фосфолипидного и кальциевого механизма, что приводит к повышению внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} и активированному состоянию протеинкиназы. Далее под действием клеточных медиаторов, синтезированных клетками поврежденной сосудистой стенки, таких как адреналин, аденозиндифос-

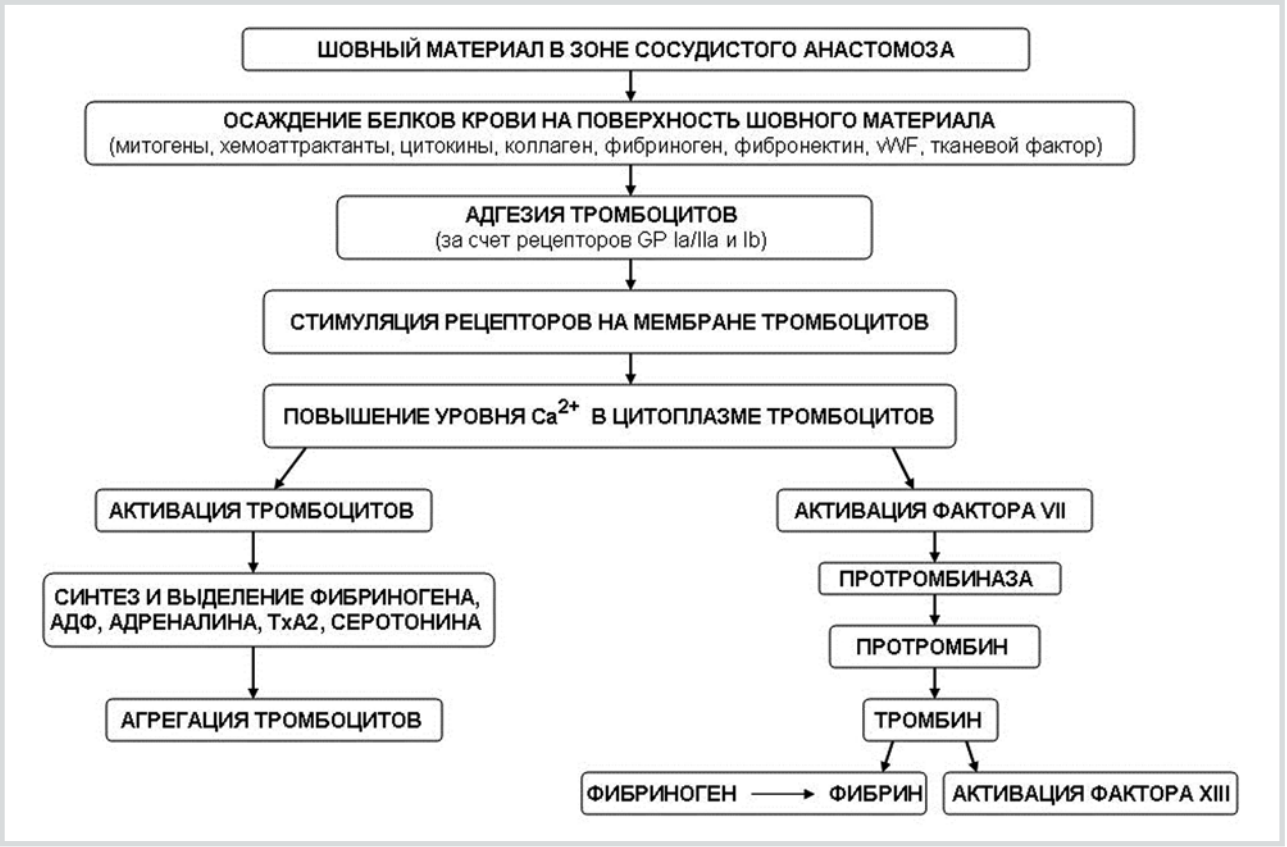


Схема 1. **Механизм тромбообразования, инициируемый хирургическим шовным материалом.**
vWF — фактор Виллебранта.

Fig. 1. **Mechanism of thrombosis initiated by suture material.**

фат, тромбопластин тромбоциты изменяют свою форму. Из дискообразных тромбоциты переходят в сферическую форму, которая характеризуется выраженной чувствительностью к адреналину. В результате влияния циклического аденозинмонофосфата, который образуется из-за активации адреналином аденилатциклазы, они распластываются и образуют псевдоподии. Наличие псевдоподий свидетельствует об активированном состоянии тромбоцитов [30]. Активированные тромбоциты также являются значимым источником биологически активных веществ, таких как аденозиндифосфорная кислота, Ca^{2+}, серотонин, адреналин, тромбоксан A_2, фибриноген, которые запускают процесс агрегации тромбоцитов. Агрегация тромбоцитов может быть обратимой и необратимой. Разрушение рыхлых агрегатов возможно за счет оксида озота и простациклина, которые образуются в эндотелии сосудов и обладают дезагрегирующими свойствами [23]. Необратимая фаза агрегации обеспечивается выделением высоких концентраций ферментов (гликозилтрансферазы, фосфолипазы A_2) и факторов свертывания крови (аденозиндифосфат, серотонин, котромбопластин, фибринопластический фактор, мембранный фосфолипидный фактор, антифибринолитический и т.д.) в результате полного разрушения мембраны тромбоцитов. Весь этот сложный процесс, запущенный в результате повреждения стенки сосуда, и присутствие шовного материала как инородного тела способны вызвать тромбоз зоны анастомоза [31].

Механизм развития гиперплазии неоинтимы, индуцированной хирургическим шовным материалом

Гиперплазия интимы в 15—50% случаев является причиной тромбоза 1-го года после операции, за исключением ранних тромбозов, которые, как правило, вызваны техническими ошибками при наложении анастомоза [4, 32, 33]. В основе развития гиперплазии лежит тканевая реакция на травму сосудистой стенки и хирургическую нить [34]. Неконтролируемая пролиферация и миграция клеток гладких мышц в просвет сосуда, возникающая после наложения анастомоза, приводят к гиперплазии интимы. Объективный механизм неоинтимальной гиперплазии включает активацию сигнальных путей и матриксных металлопротеиназ (ММП), которые участвуют в пролиферации и миграции клеток [35, 36]. ММП синтезируют различные клетки организма — фибробласты, нейтрофилы, моноциты, макрофаги, эндотелиальные клетки и др. Их синтез в большинстве случаев индуцируют цитокины и факторы роста, которые присутствуют в большом количестве при травме сосудистой стенки и наличии шовного материала **(схема 2)**.

На пролиферацию клеток существенное влияние оказывает митоген-активируемая протеинкиназа (МАПК). МАПК — это сборная группа белков, включающая 3 небольших семейства протеинкиназ — p38, JNK/SAPK (c-Jun N-terminal kinase/Stress activated protein kinase) и ERK



***Схема 2.* Механизм развития гиперплазии неоинтимы, индуцированной хирургическим шовным материалом.**

***Fig. 2.* Mechanism of neointimal hyperplasia initiated by suture material.**

(Exracellular signal-regulated kinase). Активация протеинкиназ семейства ERK происходит после митогенного воздействия цитокинов, спровоцированного травмой сосудистой стенки и шовным материалом. МАПК участвуют во внутриклеточном каскаде реакций фосфорилирования, что приводит к усиленной пролиферации гладкомышечных клеток [36].

Несмотря на то что данные процессы являются физиологическими, присутствие инородного тела и гиперактивная реакция организма на него приводят к патологическому течению и развитию гиперплазии неоинтимы, что в дальнейшем может закончиться несостоятельностью зоны анастомоза [37]. При этом на интенсивность разрастания неоинтимы сосуда также влияют физические свойства и химический состав используемого шовного материала [15].

Разновидности модифицированных хирургических нитей

Для того чтобы уменьшить количество послеоперационных осложнений, связанных с хирургическим шовным материалом, существуют различные способы модификации хирургических нитей, улучшающие их исходные свойства. Модифицированный шовный материал можно использовать как способ локальной доставки биологически активных веществ [11, 38]. Наиболее часто встречаются модификации с антибактериальной направленностью [39, 40]. Антибактериальный шовный материал позволяет уменьшить местную воспалительную реакцию на шовный материал, а также снизить количество послеоперационных осложнений, связанных с инфекцией. Существуют шовные материалы с силиконовым и полиэфирным покрытием, которые имеют высокую прочность на растяжение и обладают хорошими манипуляционными свойствами [41]. Анализ данных литературы [38] подтверждает возможность создания шовного материала, способного ускорять васкуляризацию и заживление раны. Для этого ученые наносят на шовный материал сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), стволовые клетки и другие биологически активные компоненты. Новые стратегии расширяют универсальность использования шовных материалов не только для фиксации тканей, но и как части лечебного процесса [11, 42]. Несмотря на большое разнообразие модифицированных хирургических нитей, наибольший интерес представляют модификации с использованием антикоагулянтов и дезагрегантов. Это обусловлено тем, что основным угрожающим жизни осложнением в сосудистой хирургии является тромбоз [10—14].

Антикоагулянты и дезагреганты для профилактики послеоперационных осложнений в сосудистой хирургии

Системное применение антикоагулянтов и антиагрегантов для предотвращения тромбообразования в сосудистой хирургии не способно решить проблему в полной мере [5, 43]. Например, для пациентов с длинными аортальными шунтами системный антикоагулянт или дезагрегант сами по себе обеспечивают недостаточную антитромботическую защиту. Эти пациенты подвержены высокому риску тромбоза шунта и смертности, поэтому их режим профилактики должен включать дополнительные антитромбоцитарные препараты [5, 10, 14]. Например, для профилактики послеоперационного тромбоза некоторые авторы [11, 44] предлагают использовать в комплексе с гепарином и аспирином тирофибан, но при этом многие фармацевтические средства дают неприемлемые системные побочные эффекты, поэтому необходим альтернативный подход к доставке этих препаратов непосредственно в зону анастомоза.

Антитромботической модификации шовного материала посвящены работы по иммобилизации гепарина на положительно заряженные нановолоконные нити [11]. Работа по модификации полипропиленовой нити раствором биополимера и гепарина доказывает возможность снижения воспалительной реакции, адгезии и агрегации тромбоцитов крови в зоне сосудистого анастомоза [45].

Гепарин является антикоагулянтом широкого спектра действия. К его основным свойствам можно отнести угнетение активности тромбина. Создавая комплекс с антитромбином III, гепарин повышает его ингибирующее действие по отношению к тромбину [10, 46]. Это происходит потому, что связывание гепарина с антитромбином III вызывает конформационные изменения, способствующие взаимодействию антитромбина с сериновыми протеазами (ферментами, которые катализируют протеолиз белков на составляющие их молекулы α-аминокислот посредством гидролиза пептидной связи). Гепарин связывается с катионными участками антитромбина III, в результате чего антитромбин III активируется и инактивирует факторы свертывания (II, IX, X, XI, XII), калликреин и другие сериновые протеазы [47—49].

Гепарин, находящийся на поверхности инородного тела, способствует селективной адгезии белков плазмы при контакте с кровью [50]. Было доказано, что материалы, покрытые гепарином, уменьшают адгезию и агрегацию тромбоцитов крови [51]. Возможно, это происходит потому, что гепарин обладает высоким отрицательным зарядом, обусловленным остатками IdUA, фермента, необходимого для распада крупных молекул глюкозы, называемых гликозаминогликанами, и сульфата. Покрытие с высоким отрицательным зарядом способно отталкивать клетки крови, которые также имеют отрицательный заряд [24, 25].

Помимо перечисленного, гепарин способен уменьшать воспалительную реакцию и снижать пролиферацию клеток гладкой мускулатуры сосудов, которые вызваны повреждением сосудистой стенки и шовным материалом, препятствуя тем самым возникновению гиперплазии интимы [9, 52]. Исследования, посвященные оценке влияния гепарина на пролиферацию гладкомышечных клеток стенки сосуда, доказали, что гепарин способен снижать продуцирование матрикс-разрушающих протеаз, важных для миграции и пролиферации клеток. Известно 2 семейства протеаз внеклеточного матрикса: ММП и ADAM (дезинтегрин и металлопротеиназа). Хотя представители обоих семейств разрушают белки внеклеточного матрикса, протеазы ADAM также участвуют в адгезии и миграции клеток [35, 36, 53]. Кроме того, гепарин приводит к ингибированию МАПК [9]. МАПК отвечают на внеклеточные стимулы (митогены) и регулируют многие клеточные процессы, такие как экспрессия генов, деление и дифференцировка клеток. Доставку гепарина на участок сосудистого повреждения возможно использовать для предотвращения миопролиферативного ответа, избегая при этом потенциальных осложнений от системного введения антикоагулянтов.

Таким образом, анализ данных литературы доказал влияние шовного материала на развитие послеоперационных осложнений в сосудистой хирургии. Хирургическая нить способна усиливать пролиферацию клеток и приводить к тромбообразованию в зоне сосудистого анастомоза. Системное применение антикоагулянтов, сопровождающееся значительными побочными эффектами, не способно устранить полностью эту проблему. Возможно, более перспективным решением в области профилактики послеоперационных сосудистых осложнений может стать модификация нитей гепарином. Доставка лекарственного вещества непосредственно в зону анастомоза позволит оказывать локальное терапевтическое действие в отсутствие системных побочных эффектов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Selvi F, Cakarer S, Can T, Kirli Topcu SI, Palancioglu A, Keskin B, Bilgic B, Yaltirik M, Keskin C. Effects of different suture materials on tissue healing. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*. 2016;50(1):35-42. https://doi.org/10.17096/jiufd.79438
2. Aleksic M, Uedelhoven J, Matoussevitch V, Luebke T, Tomagra S, Krug B, Brunkwall J. Results of an observational study in carotid surgery using absorbable suture material. *World Journal of Surgery*. 2009;33(1): 145-149. https://doi.org/10.1007/s00268-008-9794-3
3. Smith BS, Popat KC. Titania nanotube arrays as interfaces for blood-contacting implantable devices: a study evaluating the nanotopography-associated activation and expression of blood plasma components. *Journal Biomedical Nanotechnology*. 2012;8(4):642-658. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22852474
4. Wong CY, Vries MR, Wang Y, Vorst JR, Vahrmeijer AL, Zonneveld AJ, Hamming JF, Roy-Chaudhury P, Rabelink TJ, Quax PH, Rotmans JI. A Novel Murine Model of Arteriovenous Fistula Failure: The Surgical Procedure in Detail. *Journal of Visualized Experiments*. 2016;(108):e53294. https://doi.org/10.3791/53294
5. Kearns MC, Baker J, Myers S, Ghanem A. Towards standardization of training and practice of reconstructive microsurgery: an evidence-based recommendation for anastomosis thrombosis prophylaxis. *European Journal of Plastic Surgery*. 2018;41(4):379-386. https://doi.org/10.1007/s00238-018-1417-0
6. Zhan F, Fan Y, Deng X, Xu Z. The beneficial effect of swirling flow on platelet adhesion to the surface of a sudden tubular expansion tube: its potential application in end-to-end arterial anastomosis. *ASAIO Journal*. 2010;56(3):172-179. https://doi.org/10.1097/MAT.0b013e3181d0ea15
7. Lee VT, Tiong HY, Vathsala A, Madhavan K. Surgical salvage of partial pancreatic allograft thrombosis presenting as ruptured pancreatic cyst: a case report. *Transplantation Proceedings*. 2014;46(6):2019-2022. https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.05.082
8. Cohn WE. Surgical coronary revascularization remains relevant in the era of stents. *Current Opinion in Cardiology*. 2004;19(6):589-592. https://doi.org/10.1097/01.hco.0000142472.04595.e5
9. Luong-Van E, Grondahl L, Chua KN, Leong KW, Nurcombe V, Cool SM. Controlled release of heparin from poly(epsilon-caprolactone) electrospun fibers. *Biomaterials*. 2006;27(9):2042-2050. https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.10.028
10. Shridharani SM, Folstein MK, Chung TL, Silverman RP. *Prevention of Microsurgical Thrombosis*. University of Maryland, School of Medicine USA. 2012;257-264. https://doi.org/10.5772/31221
11. Bae S, DiBalsi MJ, Meilinger N, Zhang C, Beal E, Korneva G, Brown RO, Kornev KG, Lee JS. Heparin-eluting Electrospun Nanofiber Yarns for Antithrombotic Vascular Sutures. *ACS Applied Materials Interfaces*. 2018;10(10):8426-8435. https://doi.org/10.1021/acsami.7b14888

12. Macias D, Kwon DI, Walker PC, Peterson NR. Local Intraluminal Irrigation With Argatroban During Free Flap Repair in a Patient With Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Annals of Otology, Rhinology and Laryngology*. 2017;126(5):407-410. https://doi.org/10.1177/0003489417693015
13. Fukuiwa T, Nishimoto K, Hayashi T, Kurono Y. Venous Thrombosis after Microvascular Free-Tissue Transfer in Head and Neck Cancer Reconstruction. *Auris Nasus Larynx*. 2008;35(3):390-396. https://doi.org/10.1016/j.anl.2007.10.005
14. Celestin C, Guillot M, Ross-Ascuitto N, Ascuitto R. Computational fluid dynamics characterization of blood flow in central aorta to pulmonary artery connections: importance of shunt angulation as a determinant of shear stress-induced thrombosis. *Pediatric Cardiology*. 2015;36(3):600-615. https://doi.org/10.1007/s00246-014-1055-7
15. Tiwari A, Cheng KS, Salacinski H, Hamilton G, Seifalian AM. Improving the patency of vascular bypass grafts: the role of suture materials and surgical techniques on reducing anastomotic compliance mismatch. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2003;25(4):287-295. https://doi.org/10.1053/ejvs.2002.1810
16. Al-Qattan MM, Kfoury H. Delayed Allergic Reaction to Polypropylene Suture Used in Flexor Tendon Repair: Case Report. *Journal of Hand Surgery*. 2015;40(7):1377-1381. https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2015.03.004
17. Lock AM, Gao R, Naot D, Coleman B, Cornish J, Musson DS. Induction of immune gene expression and inflammatory mediator release by commonly used surgical suture materials: an experimental in vitro study. *Patient Safety in Surgery*. 2017;11:16. https://doi.org/10.1186/s13037-017-0132-2
18. Gasbarro V, Traina L, Mascoli F, Coscia V, Buffone G, Grande R, Fugetto F, Butrico L, de Franciscis S, Serra R. Absorbable suture material in carotid surgery. *Vasa*. 2015;44(6):451-457. https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000468
19. Al-Hyani OH, Al-Jobory AKh, Al-Hasan AM. Effect of different suture materials on healing of blood vessels in dogs. *Iraqi Journal of Veterinary Sciences*. 2012;26:77-82. Accessed November 27, 2018. http://www.vetmedmosul.org/ijvs
20. Kirsch WM, Gupta S, Zhu YH. Sutureless vascular anastomosis: the VCS clip. *Cardiovascular Surgery*. 2001;9(6):523-525. https://doi.org/10.1016/S0967-2109(01)00087-4
21. Li H, Gale BK, Sant H, Shea J, David Bell E, Agarwal J. A Novel Vascular Coupling System for End-to-End Anastomosis. *Cardiovascular Engineering and Technology*. 2015;6(3):294-302. https://doi.org/10.1007/s13239-015-0220-3
22. Berman SS, Kirsch WM, Zhu YH, Anton L, Chai Y. Impact of nonpenetrating clips on intimal hyperplasia of vascular anastomoses. *Cardiovascular Surgery*. 2001;9(6):540-547. https://doi.org/10.1016/S0967-2109(01)00090-4
23. Lavery KS, Rhodes C, Mcgraw A, Eppihimer MJ. Anti-thrombotic technologies for medical devices. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2017;112:2-11. https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.07.008
24. Parizek M, Novotna K, Bacakova L. The role of smooth muscle cells in vessel wall pathophysiology and reconstruction using bioactive synthetic polymers. *Physiological Research*. 2011;60(3):419-437. Accessed November 27, 2018. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21401306
25. Фишман М., Княжанская М., Немец А., Цун А. Снижение риска тромбоза и рестеноза при использовании стентов с электретным отрицательно заряженным покрытием. *Альманах клинической медицины*. 2017; 45(3):234-241. Fishman M, Knyazhanskaya M, Nemets A, Tsun A. Snizhenie riska tromboza i restenoza pri ispol'zovanii stentov s ehlektretnym otricatel'no zaryazhennym pokrytiem. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2017;45(3):234-241. (In Russ.). https://www.almclinmed.ru/jour/article/viewFile/544/548
26. Anderson JM, Rodriguez A, Chang DT. Foreign body reaction to biomaterials. *Seminars in Immunology*. 2008;20(2):86-100. https://doi.org/10.1016/j.smim.2007.11.004
27. Moore LB, Kyriakides TR. Molecular Characterization of Macrophage-Biomaterial Interactions. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2015;865:109-122. https://doi.org/10.1007/978-3-319-18603-0_7
28. Hou Y, Carrim N, Wang Y, Gallant RC, Marshall A, Ni H. Platelets in hemostasis and thrombosis: novel mechanisms of fibrinogen-independent platelet aggregation and fibronectin-mediated protein wave of hemostasis. *Journal of Biomedical Research*. 2015;29(6):437-444. https://doi.org/10.7555/JBR.29.20150121
29. Xu XR, Zhang D, Oswald BE, Carrim N, Wang X, Hou Y, Zhang Q, Lavalle C, McKeown T, Marshall AH, Ni H. Platelets are versatile cells: New discoveries in hemostasis, thrombosis, immune responses, tumor metastasis and beyond. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2016;53(6):409-430. https://doi.org/10.1080/10408363.2016.1200008
30. Ye X, Wang Z, Zhang X, Zhou M, Cai L. Hemocompatibility research on the micro-structure surface of a bionic heart valve. *Bio-medical Materials and Engineering*. 2014;24(6):2361-2369. https://doi.org/10.3233/BME-141049
31. Simak J, De Paoli S. The effects of nanomaterials on blood coagulation in hemostasis and thrombosis. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*. 2017;9(5):1448. https://doi.org/10.1002/wnan.1448
32. Sur S, Sugimoto JT, Agrawal DK. Coronary artery bypass graft: why is the saphenous vein prone to intimal hyperplasia? *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2014;92(7):531-545. https://doi.org/10.1139/cjpp-2013-0445
33. Roussis PC, Giannakopoulos AE, Charalambous HP, Demetriou DC, Georghiou GP. Dynamic behavior of suture-anastomosed arteries and implications to vascular surgery operations. *BioMedical Engineering OnLine*. 2015;14:1. https://doi.org/10.1186/1475-925X-14-1
34. Walpoth BH, Pavlicek M, Celik B, Nicolaus B, Schaffner T, Althaus U, Hess OM, Carrel T, Morris RE. Prevention of neointimal proliferation by immunosuppression in synthetic vascular grafts. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2001;19(4):487-492. https://doi.org/10.1016/S1010-7940(01)00582-6
35. Lee CS, Kwon YW, Yang HM, Kim SH, Kim TY, Hur J, Park KW, Cho HJ, Kang HJ, Park YB, Kim HS. New mechanism of rosiglitazone to reduce neointimal hyperplasia: activation of glycogen synthase kinase-3beta followed by inhibition of MMP-9. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2009;29(4):472-479. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.176230
36. Li PC, Pan CH, Sheu MJ, Wu CC, Ma WF, Wu CH. Deep sea water prevents balloon angioplasty-induced hyperplasia through MMP-2: an in vitro and in vivo study. *PLoS One*. 2014;9(5):e96927. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096927
37. Tseng CN, Karlöf E, Chang YT, Lengquist M, Rotzius P, Berggren PO, Hedin U, Eriksson EE Contribution of endothelial injury and inflammation in early phase to vein graft failure: the causal factors impact on the development of intimal hyperplasia in murine models. *PLoS One*. 2014;9(6):e98904. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098904
38. Bigalke C, Luderer F, Wulf K, Storm T, Löbler M, Arbeiter D, Rau BM, Nizze H, Vollmar B, Schmitz KP, Klar E, Sternberg K. VEGF-releasing suture material for enhancement of vascularization: development, in vitro and in vivo study. *Acta Biomaterialia*. 2014;10(12):5081-5089. https://doi.org/10.1016/j.actbio.2014.09.002
39. Wu X, Kubilay NZ, Ren J, Allegranzi B, Bischoff P, Zayed B, Pittet D, Li J. Antimicrobial-coated sutures to decrease surgical site infections: a systematic review and metaanalysis. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2017;36(1):19-32. https://doi.org/10.1007/s10096-016-2765-y
40. Uchino M, Mizuguchi T, Ohge H, Haji S, Shimizu J, Mohri Y, Yamashita C, Kitagawa Y, Suzuki K, Kobayashi M, Kobayashi M, Sakamoto F, Yoshida M, Mayumi T, Hirata K. The Efficacy of Antimicrobial-Coated Sutures for Preventing Incisional Surgical Site Infections in Digestive Surgery: a Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2018;22(10):1832-1841. https://doi.org/10.1007/s11605-018-3832-8

41. Ollivere BJ, Bosman HA, Bearcroft PW, Robinson AH. Foreign body granulomatous reaction associated with polyethelene 'Fiberwire' suture materialused in Achilles tendon repair. *Foot and Ankle Surgery*. 2014;20(2):e27-e29. https://doi.org/10.1016/j.fas.2014.01.006

42. Dennis C, Sethu S, Nayak S, Mohan L, Morsi YY, Manivasagam G. Suture materials — Current and emerging trends. *Journal of Biomedical Materials Research A*. 2016;104(6):1544-1559. https://doi.org/10.1002/jbm.a.35683

43. Wang Z, Gao F, Men J, Ren J, Modi P, Wei M. Aspirin resistance in off-pump coronary artery bypass grafting. *European Journal Cardio-thoracic Surgery*. 2012;41(1):108-112. https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2011.04.021

44. Chung, TL, Pumplin DW, Holton, LH, Taylor JA, Rodriguez ED, Silverman RP. Prevention of Microsurgical Anastomotic Thrombosis Using Aspirin, Heparin, and the Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor Tirofiban. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2007;120(5):1281-1288. https://doi.org/10.1097/01.prs.0000279327.75083.ae

45. Акентьева Т.Н., Лузгарев С.В., Севостьянов О.Г., Насонова М.В., Мухамадияров Р.А., Глушкова Т.В., Бураго А.Ю., Кудрявцева Ю.А. Антитромботическая модификация шовного материала: сохранение свойств при длительном хранении. *Современные технологии в медицине*. 2018;10(2):83-89.
Akentyeva TN, Luzgarev SV, Sevostyanov OG, Nasonova MV, Mukhamadiyarov RA, Glushkova TV, Burago AYu, Kudryavtseva Yu.A. Antithrombotic Suture Modification: Long-Term Storage Stability. *Sovremennye tekhnologii v meditsine*. 2018;10(2):83-89. (In Russ.). https://doi.org/10.17691/stm2018.10.2.09

46. Wan M, Baek DK, Cho JH, Kang IK, Kim KH. In vitro blood compatibility of heparin-immobilized polyurethane containing ester groups in the side chain. *Journal of Materials Science: Materials in Meditsine*. 2004;15(10):1079-1087. https://doi.org/10.1023/B:JMSM.0000046389.87287.3f

47. Onoue S, Nemoto Y, Harada S, Yajima T, Kashimoto K. Human antithrombin III-derived heparin-binding peptide, a novel heparin antagonist. *Life Sciences*. 2003;73(22):2793-2806. https://doi.org/10.1016/S0024-3205(03)00705-7

48. Westmark PR, Tanratana P, Sheehan JP. Selective disruption of heparin and antithrombin-mediated regulation of human factor IX. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015;13(6):1053-1063. https://doi.org/10.1111/jth.12960

49. Chen Y, Lin L, Agyekum I, Zhang X, Ange K, Yu Y, Zhang F, Liu J, Amster IJ, Linhardt RJ. Structural Analysis of Heparin-Derived 3-O-Sulfated Tetrasaccharides: Antithrombin Binding Site Variants. *Journal Pharmaceutical Sciences*. 2017 Apr;106(4):973-981. https://doi.org/10.1016/j.xphs.2016.11.023

50. Mirow N, Zimmermann B, Maleszka A, Knobl H, Tenderich G, Koerfer R, Herberg FW. Plasma protein binding properties to immobilized heparin and heparin-albumin conjugate. *Artificial Organs*. 2007;31(6):466-471. https://doi.org/10.1111/j.1525-1594.2007.00386.x

51. Kang IK, Seo EJ, Huh MW, Kim KH. Interaction of blood components with heparin-immobilized polyurethanes prepared by plasmaglow discharge. *Journal Biomaterials Science, Polymer Edition*. 2001;12(10):1091-1108. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11853380

52. Su Q, Qiang ML, Mo X. Encapsulation and Controlled Release of Heparin from Electrospun Poly(L-Lactide-Co-ε-Caprolactone) Nanofibers. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*. 2011;22(1-3):165-177. https://doi.org/10.1163/092050609X12583785588757

53. Kenagy RD, Nikkari ST, Welgus HG, Clowes AW. Heparin inhibits the induction of three matrix metalloproteinases (stromelysin, 92-kD gelatinase, and collagenase) in primate arterial smooth muscle cells. *Journal of Clinical Investigation*. 1994;93(5):1987-1993. https://doi.org/10.1172/JCI117191

Поступила 29.11.18
Received 29.11.18
Принята в печать 01.03.19
Accepted 01.03.19