

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ ШОВНОГО МАТЕРИАЛА: СОХРАНЕНИЕ СВОЙСТВ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ХРАНЕНИИ

DOI: 10.17691/stm2018.10.2.09

УДК 615.273:615.468.6

Поступила 10.07.2017 г.



Т.Н. Акентьева, младший научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов¹;
С.В. Лузгарев, к.х.н., доцент кафедры органической химии²;
О.Г. Севостьянов, к.ф.-м.н., доцент кафедры экспериментальной физики²;
М.В. Насонова, научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов¹;
Р.А. Мухамадияров, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов¹;
Т.В. Глушкова, к.б.н., научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов¹;
А.Ю. Бурого, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории кардиоваскулярного биопротезирования¹;
Ю.А. Кудрявцева, д.б.н., зав. отделом экспериментальной и клинической кардиологии¹

¹Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, 650002, Сосновый бульвар, 6;

²Кемеровский государственный университет, Кемерово, 650000, ул. Красная, 6

Цель исследования — изучение тромборезистентных свойств модифицированного шовного материала после трех лет хранения.

Материалы и методы. Использовали нить на основе полипропилена Serapren 3,0. Для модификации на поверхность шовного материала наносили слой 3% раствора биodeградируемого сополимера 3-полигидроксibuтиратоксивалериата с молекулярной массой 280 кДа в хлороформе. В качестве лекарственного вещества, оказывающего антитромботический и антипролиферативный эффект, использовали нефракционированный гепарин. Модификацию шовного материала проводили в несколько стадий, при помощи многоступенчатой химической реакции, что позволило прочно закрепить покрытие на поверхности нити.

Результаты. При оценке равномерности и сохранности модифицирующего слоя выявлено, что поверхность модифицированной нити после 3 лет хранения остается достаточно равномерно покрытой биodeградируемым слоем. Спектроскопическое изучение позволило достоверно определить наличие слоя гепарина в составе покрытия, о чем свидетельствовало наличие сульфогрупп в спектре.

При гистологическом исследовании удаленных образцов биоматериала, прошитых модифицированной и немодифицированной нитью, обнаружены различия в тканевой реакции на шовный материал. Образцы, прошитые немодифицированной нитью, имели признаки выраженного воспаления. Вокруг обнаружено значительное скопление лимфоцитов. При этом образцы, прошитые модифицированным шовным материалом, отличались незначительной лимфо-лейкоцитарной инфильтрацией.

Заключение. Предложенный химический способ модификации хирургического шовного материала является перспективным, поскольку выраженные антитромботические свойства нити и высокая биосовместимость сохраняются на протяжении трех лет.

Ключевые слова: шовный материал; модификация шовного материала; антитромботическое покрытие; биополимеры; гепарин.

Как цитировать: Akentyeva T.N., Luzgarev S.V., Sevostyanov O.G., Nasonova M.V., Mukhamadiyarov R.A., Glushkova T.V., Burago A.Y., Kudryavtseva Yu.A. Antithrombotic suture modification: long-term storage stability. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2018; 10(2): 83–89, <https://doi.org/10.17691/stm2018.10.2.09>

Для контактов: Акентьева Татьяна Николаевна, e-mail: t.akentyeva@mail.ru

Antithrombotic Suture Modification: Long-Term Storage Stability

T.N. Akentyeva, Junior Researcher, Laboratory of New Biomaterials¹;
 S.V. Luzgarev, PhD, Associate Professor, Organic Chemistry Department²;
 O.G. Sevostyanov, PhD, Associate Professor, Experimental Physics Department²;
 M.V. Nasonova, Researcher, Laboratory of New Biomaterials¹;
 R.A. Mukhamadiyarov, PhD, Senior Researcher, Laboratory of New Biomaterials¹;
 T.V. Glushkova, PhD, Researcher, Laboratory of New Biomaterials¹;
 A.Y. Burago, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Cardiovascular Bioprosthesis Repair¹;
 Yu.A. Kudryavtseva, MD, DSc, Head of Experimental and Clinical Cardiology Department¹

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, 6 Sosnoviy blvd, Kemerovo, 650002, Russia;

²Kemerovo State University, 6 Krasnaya St., Kemerovo, 650000, Russia

The aim of the study was to study thromboresistant properties of modified suture material after three-year storage.

Materials and Methods. We used polypropylene Serapren 3.0.-based suture. To modify suture material we applied 3% biodegradable poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate), molecular weight 280 kDa in chloroform on suture surface. Unfractionated heparin was used as a pharmaceutical substance to produce an antithrombotic and antiproliferative effect. Suture material was modified in several stages using a multistep chemical reaction that enabled to rigidly attach the coating on suture surface.

Results. The assessment of uniformity and integrity of a modifying layer has revealed a modified suture surface after 3-year storage to remain evenly covered by a biodegradable layer. Spectroscopic study enabled to determine reliably the presence of a heparin layer in the coating, as evidenced by the presence of sulfo groups in spectrum.

Histology of biomaterial samples stitched by modified and unmodified suture showed the difference in tissue response to suture. The samples sutured by an unmodified suture material had marked inflammatory signs, significant lymphocyte accumulation being found around. However, the samples with modified sutures showed insignificant lympholeucocytic infiltration.

Conclusion. The suggested chemical technique of surgical suture modification is promising, since pronounced antithrombotic properties of the suture and high biocompatibility persist over a three-year period.

Key words: suture material; suture modification; antithrombotic coating; biopolymers; heparin.

Введение

История создания шовного материала берет свое начало за 2000 лет до нашей эры, но совершенствование нитей продолжается по сей день [1, 2]. Актуальным направлением является придание шовным материалам биологической активности [3–9]. В настоящее время на рынке отмечается большое разнообразие модифицированных шовных материалов с различной терапевтической направленностью [5, 6, 10, 11]. В основном представлены нити с антибактериальной активностью [4, 7, 9, 11]. В то же время шовный материал с антитромботическим действием для применения в реконструктивной сосудистой хирургии отсутствует. При этом число реконструктивных операций на различных сосудистых бассейнах ежегодно увеличивается [12, 13]. Предложенный нами способ химической антитромботической модификации шовного материала [14] позволяет снизить количество ранних и отдаленных осложнений в сосудистой хирургии.

Важным качеством шовных материалов является сохранение стерильности, биосовместимости и заданных биологических свойств в течение запланированного срока хранения [1, 2]. Для немодифицированных

шовных материалов срок хранения в среднем составляет 5 лет в зависимости от используемого вида стерилизации. Для модифицированных нитей эти сроки могут отличаться, что зависит от биологически активных компонентов, входящих в состав покрытия. Этот момент следует учитывать при разработке модифицированного шовного материала. Ранее нами было показано [14], что предложенный способ химической модификации шовного материала с использованием биodeградируемого полимера 3-полигидроксибутиратоксивалериата (ПГБВ) и нефракционированного гепарина позволяет повысить био- и гемосовместимость нитей.

Цель исследования — оценка эффективности антитромботического покрытия на поверхности модифицированного шовного материала после трех лет хранения в стандартных условиях.

Материалы и методы

В исследовании использовали нить на основе полипропилена Serapren 3,0. Для последующей модификации на ее поверхность наносили слой биodeградируемого полимера ПГБВ с молекулярной массой

280 кДа, синтезированного в Институте биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г.К. Скрябина РАН (Пушино, Московской области). ПГБВ обладает высокой биосовместимостью, поскольку мономер, входящий в состав данного полимера, является естественным продуктом обмена веществ животных и человека и в норме присутствует в крови [15]. Для модификации применяли 3% раствор ПГБВ в хлороформе. Данная концентрация раствора является оптимальной, поскольку позволяет формировать на поверхности нити ровное покрытие толщиной 6–7 нм. В качестве лекарственного вещества, оказывающего антитромботический и антипролиферативный эффект, использовали нефракционированный гепарин («Белмедпрепараты», Беларусь).

Модификацию шовного материала нефракционированным гепарином проводили в три стадии [14]: 1) инициация центров привитой сополимеризации на поверхности слоя биополимера методом озонирования; 2) создание дополнительного подслоя полиметакрилоилхлорида, имеющего в своем составе активные хлорангидридные группы, которые могут образовывать с гепарином прочные ковалентные связи; 3) химическая прививка гепарина на образованный подслоя из его раствора в бикарбонатном буфере при температуре 2–5°C в течение 10 ч, затем 14 ч при комнатной температуре. Далее следовала сушка на воздухе при комнатной температуре. Модифицированные образцы шовного материала хранили при комнатной температуре в защищенном от света месте в индивидуальной упаковке. Срок хранения — три года от даты модификации.

Равномерность модифицирующего покрытия оценивали при помощи сканирующей электронной микроскопии на микроскопе Hitachi S-3400N (Hitachi, Япония). Исследуемые образцы монтировали на специальные столики и методом ионного распыления наносили золото-палладиевое покрытие, используя вакуумный пост Emitech SC7640 (Quorum Technologies, Англия).

Сохранность и наличие гепарина в поверхностном слое шовного материала изучали методом спектроскопии комбинационного рассеяния света (КРС) высокого пространственного разрешения (микро-Раман или микро-КРС-спектроскопия) с применением спектрометра Horiba LabRAM HR800 (HORIBA, Франция). Локальное сканирование поверхности образца проводили возбуждающим лазерным излучением с предварительной прецизионной калибровкой мощности лазерной накачки для выполнения неразрушающего молекулярного анализа. Последовательное спектральное сканирование осуществляли по продольной пространственной координате Z (в глубину покрытия, в направлении от поверхности) с шагом 1 мкм. Выбор области исследований в плоскости XY (т.е. вдоль нити) выполняли случайным образом со статистическим усреднением результатов измерений.

Биосовместимость *in vivo* оценивали путем под-

кожной имплантации крысам-самцам субпопуляции Wistar (масса 55–70 г) образцов из ксеноперикарда «КемПериплас» («НеоКор», Кемерово), прошитых модифицированным и немодифицированным шовным материалом. Фрагменты «КемПериплас» размером 6×6 мм имплантировали в качестве контроля. Срок имплантации составил 2 мес, после чего образцы ксеноперикарда вместе с частью окружающих тканей извлекали и помещали в забуференный формалин. Тканевую реакцию на шовный материал оценивали методом световой микроскопии (Axio Imager A1; Carl Zeiss, Германия). Окраску препаратов осуществляли по методу Ван-Гизона. Все манипуляции с животными проводили в соответствии с нормативами, указанными в руководстве «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals» (National Research Council, 2011); с национальным стандартом РФ ГОСТ 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики»; с этическими принципами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 2006). Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.

Антитромботические свойства шовного материала оценивали на основании показателей агрегации тромбоцитов. Агрегационную активность тромбоцитов после контакта донорской крови с модифицированным и немодифицированным шовным материалом исследовали при помощи 4-канального анализатора агрегации тромбоцитов АРАСТ 4004 (LabiTec, Германия). Продолжительность контакта образцов с кровью составляла 3 мин. Кровь для исследования брали утром натощак посредством пункции локтевой вены в отдельные пластиковые пробирки с 3,8% цитратом натрия, в соотношении 9:1. Агрегацию тромбоцитов индуцировали раствором коллагена 2 мг/мл («Ренам», Россия).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistica 6.0. Результаты представлены в виде медианы и квартильного отклонения. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования оценивали сохранность гепарина на поверхности модифицирующего слоя. При изучении колебательных спектров слоя гепарина на поверхности модифицированной нити основной акцент был сделан на анализе относительных интенсивностей линий КРС, характерных для сульфатных групп в его молекулярной структуре. Использованный метод спектроскопии микро-Раман позволяет измерять колебательные спектры при фотовозбуждении микроскопических объемов вещества (порядка единиц микрометров в кубе). В этом случае при лазерном 1D-, 2D- или 3D-сканировании любого образца, прозрачного в выбранной области частот ла-

зерной накачки и неупругого рассеяния света, можно получить спектральную карту КРС с высоким разрешением по любым пространственным координатам. Спектры микро-КРС образцов шовного материала были измерены при инфракрасном лазерном возбуждении с длиной волны 785 нм. Это позволило полностью исключить влияние очень сильной паразитной фотолюминесценции, наблюдаемой в исследуемых материалах под действием электромагнитного излучения в видимой области длин волн.

Полученные спектры микро-КРС в диапазоне 100–1800 см^{-1} (рис. 1) разнесены сверху вниз по мере заглупления каустики возбуждающего лазерного луча внутрь покрытия. Условная координата центра каустики по глубине в образце указана числом в микрометрах. Ноль микрометров соответствует поверхности образца. В выбранной аппаратной конфигурации каустика имеет собственную гауссову длину — около 2 мкм, поэтому координата –1 мкм (самый верхний спектр) соответствует случаю, когда центр каустики приподнят над поверхностью исследуемого объекта для получения сигнала от субмикронного по глубине участка образца. Цветовая кодировка помогает соотнести эту информацию непосредственно с графиками.

На представленных фрагментах полученных спектров можно видеть значительное число пиков

и спектральных полос неупругого рассеяния света, относимых к возбуждению набора валентных и деформационных колебаний для различных функциональных групп. В силу высокой прозрачности исследуемой системы на длине волны возбуждения КРС часть этих спектральных компонентов относится к полипропилену и ПГБВ, причем очень многие из них перекрываются линиями в спектре гепарина. Достоверная деконволюция таких интегральных компонентов в спектрах КРС не всегда возможна и эффективна. По этой причине мы ограничили ширину аналитической спектральной области узким диапазоном 1000–1100 см^{-1} , в котором могут быть обнаружены линии КРС, характеристичные для сульфогрупп в сульфатированных полисахаридах. На рис. 1 видно постепенное исчезновение сигнала от сульфогрупп в области 1085 см^{-1} с ростом глубины возбуждения. Таким образом, спектральное исследование позволяет оценить толщину слоя гепарина в модифицированном шовном материале, которая составила около 2 мкм. Все другие пики свидетельствуют о наличии полипропилена и биополимера в составе покрытия.

Качество нанесенного покрытия после трех лет хранения изучали при помощи сканирующей электронной микроскопии. Оценивали равномерность и сохран-

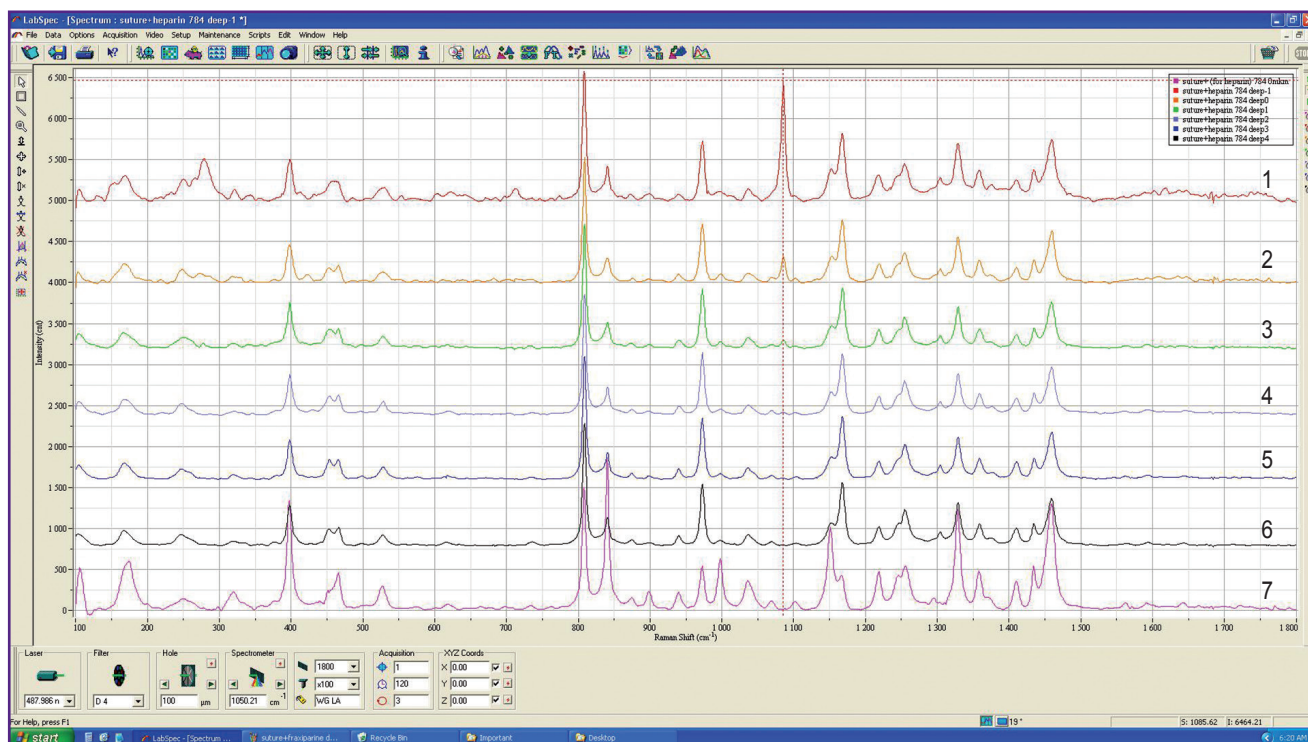


Рис. 1. Спектры микро-КРС по мере заглупления центра каустики лазерного луча внутрь образца (сверху вниз): 1 — шовный материал + гепарин, глубина 1 мкм; 2 — шовный материал + гепарин, глубина 0 мкм; 3 — шовный материал + гепарин, глубина 1 мкм; 4 — шовный материал + гепарин, глубина 2 мкм; 5 — шовный материал + гепарин, глубина 3 мкм; 6 — шовный материал + гепарин, глубина 4 мкм; 7 — референтный спектр комбинационного рассеяния света шовного материала (полипропилен + 3-полигидроксibuтиратоксивалериат) без гепарина

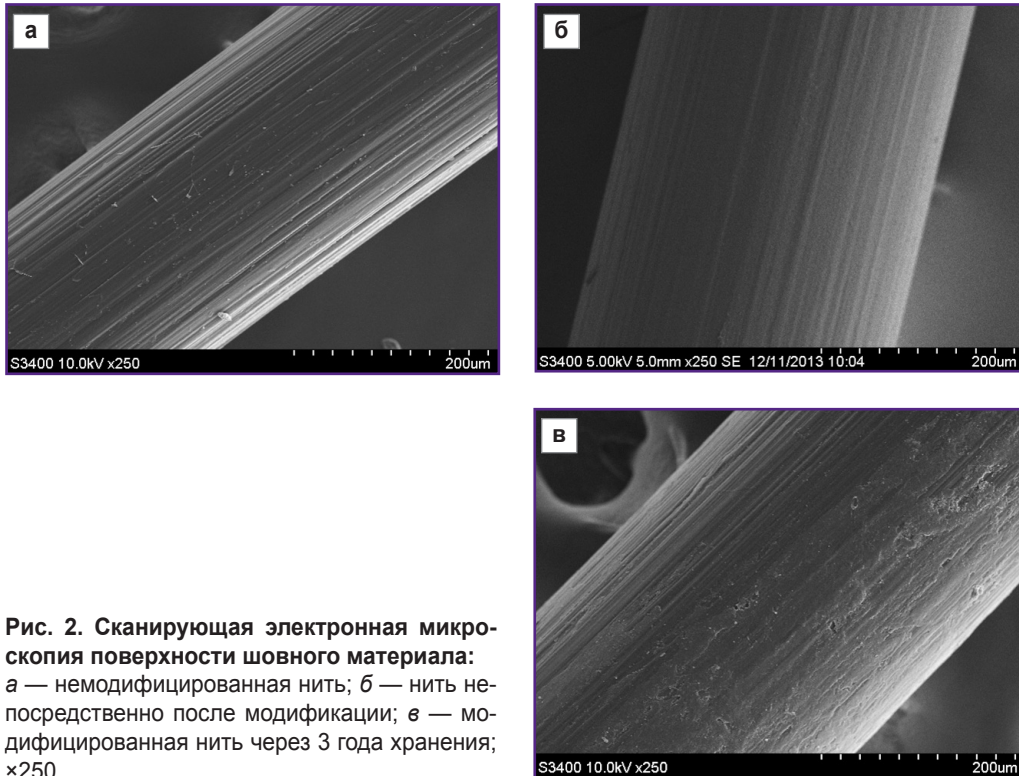


Рис. 2. Сканирующая электронная микроскопия поверхности шовного материала:
 а — немодифицированная нить; б — нить непосредственно после модификации; в — модифицированная нить через 3 года хранения; ×250

ность модифицирующего слоя (рис. 2). Выявлено, что поверхность модифицированной нити после трех лет хранения достаточно равномерно покрыта биodeградируемым слоем (рис. 2, в). При этом наблюдаются незначительные фрагментарные зоны с нарушенной целостностью модифицирующего слоя, что не является существенным и не влияет на антитромботические свойства нити, как показали результаты исследований, представленные далее.

Для сравнения показана модифицированная нить, поверхность которой была изучена непосредственно после модификации (рис. 2, б). На поверхности визуализируется равномерное покрытие на протяжении всей нити без признаков слущивания и нарушения целостности.

Поскольку одним из важнейших свойств шовного материала является биосовместимость, изменение данного показателя оценивали при подкожной имплантации нитей лабораторным животным. При гистологическом исследовании удаленных образцов ксеноперикарда с частью окружающих тканей, прошитых модифицированной и немодифицированной нитью, были обнаружены различия в тканевой реакции на шовный материал (рис. 3).

При изучении образцов, прошитых немодифицированной нитью, выявлены признаки выраженного воспаления по типу гранулематозного (рис. 3, б). Коллагеновые волокна в области, прилегающей к нити, располагались рыхло, местами были фрагментированы. Вокруг нити наблюдали значительное скопление лимфоцитов, что свидетельствует о воспа-

лительной реакции на шовный материал. При этом образцы, прошитые модифицированным шовным материалом, отличались незначительной лимфо-лейкоцитарной инфильтрацией, которая также располагалась по ходу шовного материала (рис. 3, в); коллагеновые волокна — извито расположенные, с сохраненной структурой.

Необходимо отметить, что образцы ксеноперикарда без швов, имплантированные крысам в качестве контроля, не вызывают воспалительной реакции, коллагеновые волокна извиты и компактно расположены (рис. 3, а). Полученные результаты свидетельствуют, что шовный материал способен вызывать существенную воспалительную реакцию. Эта воспалительная реакция может приводить к нарушению целостности окружающих тканей, в том числе и имплантированных, что, в свою очередь, в последующем может вызвать негативные последствия при имплантации кардиоваскулярных биологических протезов. Модификация шовного материала ПГБВ и гепарином позволяет снизить негативное влияние нити на окружающие ткани, протективный эффект сохраняется и через три года хранения.

Помимо повышения биосовместимости шовного материала разработанная модификация улучшает и гемосовместимость полипропиленовой нити. Установлено, что при контакте имплантируемого изделия с кровью одними из первых реагируют на чужеродный материал тромбоциты: происходит активация, адгезия и дальнейшая агрегация с высвобождением из них биологически активных веществ, потенцирую-

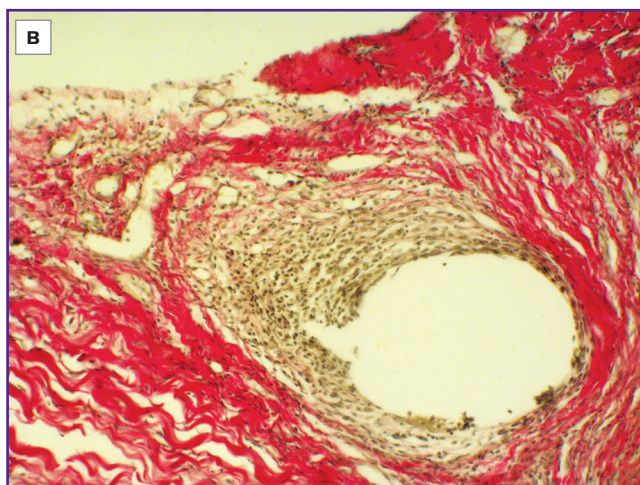
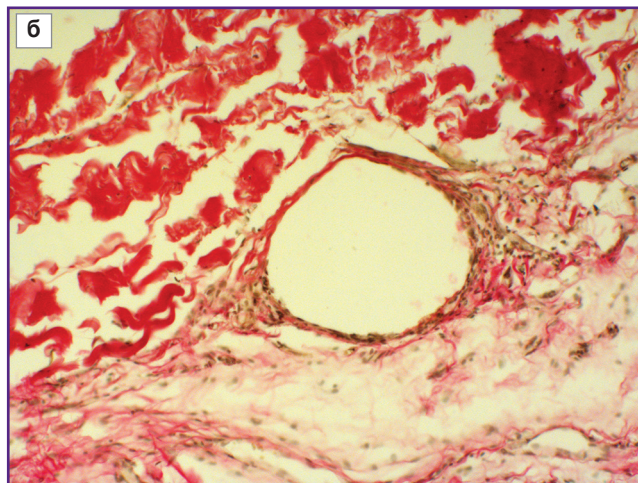
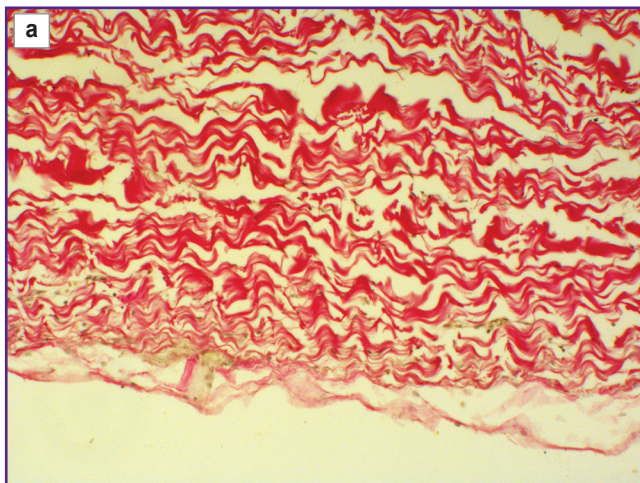


Рис. 3. Световая микроскопия гистологических срезов:
 а — перикард, контроль; б — перикард + немодифицированный шовный материал; в — перикард + шовный материал, модифицированный гепарином; окраска по Ван-Гизону; $\times 200$

щих клеточную агрегацию и свертывание белков крови [16]. Таким образом, по степени агрегации тромбоцитов можно судить о тромборезистентных свойствах шовного материала.

При изучении нами влияния шовного материала на степень агрегации тромбоцитов были получены результаты, еще раз подтверждающие, что шовный материал способен провоцировать повышение агрегации тромбоцитов [14]. Так, максимум агрегации тромбоцитов крови, не контактировавшей с шовным материалом, не превышал нормального уровня и составил 51,06 [51,02; 51,08]%. При этом образцы, прошитые немодифицированным шовным материалом, увеличили агрегацию тромбоцитов до 55,05 [55,04; 55,09]%. Несмотря на то, что результаты не имели статистической значимости ($p=0,08$), можно говорить о заметном повышении агрегационных свойств тромбоцитов крови. Модификация хирургической нити раствором ПГБВ и гепарина позволила статистически значимо ($p=0,04$) снизить агрегацию тромбоцитов до 44,53 [40,23; 48,38]%, что говорит о возможности улучшения био- и гемосовместимых свойств модифицированного шовного материала.

Таким образом, разработанная методика модификации на основе многоступенчатой химической реакции позволяет прочно закрепить покрытие на поверхности нити, которое сохраняется на протяжении трех лет.

Заключение

Полученные результаты продемонстрировали перспективность выбранного направления улучшения свойств хирургического шовного материала. Спустя три года хранения модифицированный 3-полигидроксibuтиратоксивалериатом и гепарином шовный материал сохранил высокую биосовместимость и выраженную антитромботическую активность. Данная технология модификации шовного материала может быть использована для производства нитей с антитромботическими свойствами с целью применения в сердечно-сосудистой хирургии.

Финансирование исследования. Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках

фундаментальной темы НИИ КПССЗ №0546-2015-0011 «Патогенетическое обоснование разработки имплантатов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов, с реализацией пациенториентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов».

Конфликт интересов. Авторы подтверждают отсутствие финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу.

Литература/References

1. Бонцевич Д.Н. Хирургический шовный материал. М: Интеграция; 2005. Bontsevich D.N. *Khirurgicheskiy shovnyy material* [Surgical suture material]. Moscow: Integratsiya; 2005.
2. Буянов В.М., Егиев В.Н., Удотов О.А. Хирургический шов. М: Рипид-Принт; 1993. Buyanov V.M., Egiev V.N., Udotov O.A. *Khirurgicheskiy shov* [Surgical suture]. Moscow: Rapid-Print; 1993.
3. Кабешев Б.О., Зиновкин Д.А., Бонцевич Д.Н., Надыров Э.А. Влияние хирургического шовного материала, модифицированного наночастицами серебра, на течение воспалительного раневого процесса in vivo в условиях микробной контаминации. *Проблемы здоровья и экологии* 2014; 2(40): 109–115. Kabeshev B.O., Zinovkin D.A., Bontsevich D.N., Nadyrov E.A. The effect of surgical suture material modified with silver nano-particles on the course of inflammatory wound process in vivo in microbial contamination. *Problemy zdorov'ya i ekologii* 2014; 2(40): 109–115.
4. Князюк А.С., Лызилов А.Н., Зиновкин Д.А., Надыров Э.А., Бонцевич Д.Н. Влияние нового антибактериального шовного материала на течение раневого процесса в эксперименте. *Проблемы здоровья и экологии* 2015; 1(43): 48–53. Kniazuk A.S., Lyzikov A.N., Zinovkin D.A., Nadyrov E.A., Bontsevich D.N. The influence of new antibacterial sutural material on the traumatic process in experiment. *Problemy zdorov'ya i ekologii* 2015; 1(43): 48–53.
5. Мохов Е.М., Сергеев А.Н., Серов Е.В. О разработке новых биологически активных шовных материалов и их применении в абдоминальной хирургии. *Новости хирургии* 2013; 3(21): 23–32. Mokhov E.M., Sergeev A.N., Serov E.V. The development of new biologically active suture materials and using them in the abdominal surgery. *Novosti khirurgii* 2013; 21(3): 23–32, <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2013.3.23>.
6. Патахов Г.М., Ахмадулинов М.Г. Биоактивные шовные материалы в гепаторафии. *Фундаментальные исследования* 2011; 7: 124–126. Patahov G.M., Ahmadulinov M.G. Bioactive of suture materials for hepatofia. *Fundamental'nye issledovaniya* 2011; 7: 124–126.
7. Obermeier A., Schneider J., Föhr P., Wehner S., Kühn K.-D., Stemberger A., Schieker M., Burgkart R. In vitro evaluation of novel antimicrobial coatings for surgical sutures using octenidine. *BMC Microbiol* 2015; 15(1): 186, <https://doi.org/10.1186/s12866-015-0523-4>.
8. Saxena S., Ray A.R., Kapil A., Pavon-Djavid G., Letourneur D., Gupta B., Meddahi-Pellé A. Development of a new polypropylene-based suture: plasma grafting, surface treatment, characterization, and biocompatibility studies. *Macromol Biosci* 2011; 11(3): 373–382, <https://doi.org/10.1002/mabi.201000298>.
9. Li Y., Kumar K.N., Dabkowski J.M., Corrigan M., Scott R.W., Nüsslein K., Tew G.N. New bactericidal surgical suture coating. *Langmuir* 2012; 28(33): 12134–12139, <https://doi.org/10.1021/la302732w>.
10. Shkurenko S.I., Idiatulina T.S. Nikant biologically active surgical sutures. *Fibre Chemistry* 2002; 34(5): 346–349, <https://doi.org/10.1023/a:1022159018362>.
11. Wu X., Kubilay N.Z., Ren J., Allegranzi B., Bischoff P., Zayed B., Pittet D., Li J. Antimicrobial-coated sutures to decrease surgical site infections: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017; 36(1): 19–32, <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2765-y>.
12. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия — 2015. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 2016. Bokeriya L.A., Gudkova R.G. *Serdechnososudistaya khirurgiya — 2015. Bolezni i vrozhdennyye anomalii sistemy krovoobrashcheniya* [Cardiovascular surgery — 2015. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system]. Moscow: NTSSKh im. A.N. Bakuleva; 2016.
13. Покровский А.В., Гонтаренко В.Н. Состояние сосудистой хирургии в России в 2014 году. М; 2015. Pokrovskiy A.V., Gontarenko V.N. *Sostoyanie sosudistoy khirurgii v Rossii v 2014 godu* [Status of vascular surgery in Russia in 2014]. Moscow; 2015.
14. Акентьева Т.Н., Борисов В.В., Кудрявцева Ю.А., Доронина Н.В., Ежов В.А. Влияние покрытия на основе полиоксиданоканатов на свойства шовного материала. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2014; 4(2): 42–48. Akentyeva T.N., Borisov V.V., Kudryavtseva Yu.A., Doronina N.V., Ezhov V.A. Effect of polyoxyalkanoate-based cover on properties of suture material. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya* 2014; 4(2): 42–48.
15. Антонова Л.В., Насонова М.В., Кудрявцева Ю.А., Головкин А.С. Возможности использования полиоксиданоканатов и поликапролактона в качестве сополимерной основы для создания тканеинженерных конструкций в сердечно-сосудистой хирургии. *Бюллетень сибирской медицины* 2012; 1(11): 128–134. Antonova L.V., Nasonova M.V., Kudryavtseva Yu.A., Golovkin A.S. Potential for polyhydroxyalkanoates and polycaprolactone copolymer use as tissue-engineered scaffolds in cardiovascular surgery. *Bulletin of Siberian Medicine* 2012; 1(11): 128–134.
16. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. Казань: Фэн; 2000. Zubairov D.M. *Molekulyarnyye osnovy svertyvaniya krovi i tromboobrazovaniya* [Molecular basis of blood clotting and thrombogenesis]. Kazan: Fen; 2000.