

Сравнительная оценка гемосовместимости шовного материала, модифицированного гепарином с помощью разных методик

Т.Н. Акентьева¹, С.В. Лузгарев², Т.В. Глушкова¹, Ю.А. Кудрявцева¹

¹ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
650002, г. Кемерово, б-р им. Академика Л.С. Барбараша, 6

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

Резюме

Проблема послеоперационных осложнений в хирургической практике, в том числе и тромбозов, нередко связана с используемым шовным материалом. Поиск новых видов шовных материалов, способных снизить риск развития послеоперационных осложнений в зоне сосудистого анастомоза, является актуальной задачей. Цель исследования – сравнительная оценка эффективности двух видов модификаций хирургического шовного материала гепарином для повышения гемосовместимости нити. **Материал и методы.** В настоящем исследовании использовали нить на основе полипропилена Prolene 3,0 (Ethicon, США). Ее модификацию проводили с помощью двух методик, основанных на использовании гепарина с полидиметилсилоксановым каучуком и гепарина с полигидроксибутиратом/оксивалератом. Состоятельность модифицирующего слоя и гемосовместимость оценивали методом сканирующей электронной микроскопии, спектроскопии диффузного рассеяния, гемолиза эритроцитов, адгезии и агрегации тромбоцитов. **Результаты и их обсуждение.** Покрытие на основе полидиметилсилоксанового каучука и гепарина располагалось неравномерно, с зонами утолщения или, наоборот, с зонами полного отсутствия покрытия. Модифицирующий слой на основе полигидроксибутирата/оксивалерата и гепарина располагался равномерно, без признаков утолщения и слушивания. Спектроскопия диффузного рассеяния подтвердила его присутствие на поверхности нити. Оценка гемосовместимости модифицированных нитей показала отсутствие гемолиза во всех исследуемых группах. Покрытие на основе полигидроксибутирата/оксивалерата и гепарина статистически значимо снизило максимум агрегации тромбоцитов (46,28 %) относительно немодифицированной нити (82,64 %), модификация полидиметилсилоксановым каучуком и гепарином не повлияла на величину показателя (77,72 %). Количество адгезированных тромбоцитов на поверхности модифицированной полигидроксибутиратом/оксивалератом и гепарином нити было незначительным, встречались лишь единичные неактивированные формы тромбоцитов, в отличие от нити, модифицированной полидиметилсилоксановым каучуком и гепарином, на поверхности которой обнаружено большое количество адгезированных активированных тромбоцитов. **Заключение.** Результаты, полученные в ходе настоящего исследования, свидетельствуют о перспективности подхода в профилактике послеоперационных тромбозов путем послейной модификации хирургического шовного материала полигидроксибутиратом/оксивалератом и гепарином.

Ключевые слова: шовный материал, полигидроксибутират/оксивалерат, гемосовместимость, адгезия тромбоцитов, агрегация тромбоцитов, гемолиз эритроцитов, спектроскопия диффузного отражения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках фундаментальной темы № 0419-2022-0001 «Молекулярные, клеточные и биомеханические механизмы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний в разработке новых методов лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы на основе персонализированной фармакотерапии, внедрения малоинвазивных медицинских изделий, биоматериалов и тканеинженерных имплантатов».

Автор для переписки: Акентьева Т.Н., e-mail: t.akentyeva@mail.ru

Для цитирования: Акентьева Т.Н., Лузгарев С.В., Глушкова Т.В., Кудрявцева Ю.А. Сравнительная оценка гемосовместимости шовного материала, модифицированного гепарином с помощью разных методик. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(2):64–72. doi: 10.18699/SSMJ20240208

Comparative assessment of hemocompatibility of the suture material modified with heparin using different techniques

T.N. Akentieva¹, S.V. Luzgarev², T.V. Glushkova¹, Yu. A. Kudryavtseva¹

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases
650002, Kemerovo, Academician Barbarash blvd., 6

² Kemerovo State University
650000, Kemerovo, Krasnaya st., 6

Abstract

Postoperative complications in surgery, including thrombosis, are often associated with the suture material. The search for new types of suture materials that reduce the risk of vascular anastomotic complications remains an urgent task. The aim of the study was to compare and evaluate the effectiveness of two types of suture materials modified with heparin in terms of the hemocompatibility. **Material and methods.** The study involved a thread based on the Prolene 3.0 Polypropylene Suture (Ethicon, USA) that had undergone subsequent modification. The suture was modified with either heparin with polydimethylsiloxane or heparin with polyhydroxybutyrate/oxyvalerate. The consistency and hemocompatibility of the modifying layer were evaluated by scanning electron microscopy, diffuse scattering spectroscopy, hemolysis, platelet adhesion and aggregation. **Results and discussion.** The modifying layer based on heparin and polydimethylsiloxane was nonhomogeneous, with either thick or completely absent coating layer. The modifying layer based on heparin and polyhydroxybutyrate/oxyvalerate was homogeneous, without signs of thickening. Diffuse reflectance spectroscopy confirmed its presence on the thread surface. Evaluation of the hemocompatibility of the modified thread revealed the absence of hemolysis in all the studied groups. The modifying layer based on heparin and polyhydroxybutyrate/oxyvalerate significantly reduced the maximum platelet aggregation (46.28 %) compared with the unmodified thread (82.64 %), the thread modification with heparin and polydimethylsiloxane did not influence on the indicator (77.72 %). The number of platelets adhered on the surface of the thread modified with heparin and polyhydroxybutyrate/oxyvalerate was insignificant, consisting of single inactivated platelets, in contrast to a thread modified with polydimethylsiloxane rubber and heparin, on the surface of which a large number of adherent activated platelets were found. **Conclusions.** The results obtained indicate the promising approach for the prevention of postoperative thrombosis by layer-by-layer modification of thread with heparin and polyhydroxybutyrate/oxyvalerate.

Key words: suture material, polyhydroxybutyrate/oxyvalerate, hemocompatibility, platelet adhesion, platelet aggregation, erythrocyte hemolysis, diffuse reflectance spectroscopy.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. this work was carried out within the framework of the fundamental topic No. 0419-2022-0001 “Molecular, cellular and biomechanical mechanisms of the pathogenesis of cardiovascular diseases in the development of new methods of treatment of cardiovascular diseases based on personalized pharmacotherapy, the implementation of minimally invasive medical devices, biomaterials and tissue-engineered grafts” (scientific supervisor – Academician of the RAS L.S. Barbarash).

Correspondence author: Akentieva T.N., e-mail: t.akentyeva@mail.ru

Citation: Akentieva T.N., Luzgarev S.V., Glushkova T.V., Kudryavtseva Yu.A. Comparative assessment of hemocompatibility of the suture material modified with heparin using different techniques. *Sibirskij nauchnyj medicinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(2):64–72. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240208

Введение

На сегодняшний день проблема послеоперационных осложнений в сосудистой хирургии актуальна и подтверждается клиническими исследованиями [1, 2]. К наиболее значимым и часто встречающимся осложнениям после реконструктивных вмешательств на сосудистом русле относятся сосудистый тромбоз и гиперплазия неоинтимы [3], частота возникновения которой после вмешательств на артериях и венах достигает 30 и 50 % случаев соответственно [4]. Развитие данных осложнений провоцирует повреждение целостности эндотелия и асептическое воспаление на границе между протезом и артерией, при этом выраженность воспалительной реакции напрямую зависит от реактогенности шовного материала. Во время реконструктивных операций

на сосудах с использованием аутотрансплантатов хирургическая нить является единственным инородным телом, способным вызвать развитие патофизиологических реакций. В настоящее время доказано, что все материалы, контактирующие с кровью, инициируют воспаление, тромбоз, фиброз и инфекцию. Реакция на инородное тело является физиологическим ответом ткани «хозяина», его можно разделить на перекрывающиеся стадии, которые включают адсорбцию белков, острое и хроническое воспаление, сопровождающееся инфильтрацией лейкоцитов и моноцитов через 2–5 недель после имплантации [5–7].

Высокие показатели рестеноза регистрируют при использовании нитей на основе полипропилена, которые наиболее часто применяют в сосудистой хирургии [8]. Результаты исследований, посвященные оценке влияния шовных материа-

лов на развитие рестеноза зоны анастомоза, показали, что хирургическая нить способна вызывать значительные изменения стенки кровеносных сосудов в отдаленном послеоперационном периоде [8]. Перспективным решением в профилактике осложнений, вызванных шовным материалом, является применение хирургических нитей с выраженным антитромботическим, противовоспалительным и антипролиферативным эффектом. Целью настоящего исследования стала сравнительная оценка эффективности двух видов модификаций хирургического шовного материала гепарином для повышения гемосовместимости нити. Для модификации с целью прочного закрепления гепарина на поверхности шовного материала были выбраны два полимера: синтетический теплостойкий полидиметилсилоксановый каучук (СТПК) и биодеградируемый полигидроксисибутират/оксивалерат (ПГБВ). Полидиметилсилоксан широко используется для изделий медицинского назначения, он пригоден для получения термо- и химически стойких защитных покрытий, пленок и тонкослойных изделий [9]. ПГБВ является полимером природного происхождения с хорошими био- и гемосовместимыми, а также физико-механическими свойствами [10]. СТПК и ПГБВ широко применяются в медицине благодаря своей биологической инертности. Данные полимеры выбраны из-за возможности относительно простой модификации их поверхности, благодаря чему они могут удерживать на ней гепарин: с СТПК возможно связывание гепарина за счет большого числа водородных связей между гидроксильными группами фотоокисленного полимера и гепарина, в модифицированном метакрилоилхлоридом ПГБВ реализуется связывание гепарина с поверхностью за счет образования относительно прочных ковалентных сложноэфирных связей. Используемый для производства шовного материала полипропилен не имеет на своей поверхности групп, подходящих для удерживания гепарина, и очень устойчив к ее модификации.

Материал и методы

В настоящем исследовании для последующих модификаций использовали нить на основе полипропилена Prolene 3,0 (Ethicon, США).

Технология модификации хирургической нити раствором СТПК и гепарина (СТПКГ)

В качестве подложки для закрепления гепарина на поверхности шовного материала использовали СТПК с молекулярной массой $5,5 \times 10^5$ (ГОСТ 14680-69, без дополнительной очистки). Данный полимер представляет собой очень вяз-

кую жидкость, и для закрепления на поверхности нити его необходимо отвердить. Для этого хирургическую нить длиной 10 см закрепляли в разработанное на кафедре фундаментальной и прикладной химии Кемеровского государственного университета устройство, позволяющее вращать горизонтально растянутую нить вдоль своей оси со скоростью 100 оборотов в минуту. На поверхность вращающейся нити с помощью мягкой кисти наносили каучук в виде 10%-го раствора в толуоле (ГОСТ 5789-78, чда, дважды перегнан при атмосферном давлении), содержащего фотоинициатор отверждения и модификацию каучука – 2-метилантрахинон (синтезирован на кафедре фундаментальной и прикладной химии Кемеровского государственного университета) – в количестве 0,01 моль на 1 кг каучука. Затем нить при вращении сушили в вытяжном шкафу в токе воздуха в течение 20 мин при комнатной температуре, после чего, также при вращении, облучали ее на воздухе полным светом ультрафиолетовой ртутной лампы среднего давления ДРТ-1000 с расстояния 20 см в течение 15 мин при комнатной температуре. При облучении каучук отверждается – теряет текучесть, приобретает прочность, эластичность, становится резиноподобным. При этом полимер частично окисляется кислородом воздуха, в его массе и на его поверхности появляются активные гидроксильные, карбонильные и карбоксильные группы, которые могут образовывать водородные связи с гепарином.

После фотообработки модифицированные нити переносили с устройства в 5%-й водный раствор нефракционированного гепарина («Белмедпрепараты», Беларусь), в котором их выдерживали в течение 1 сут при комнатной температуре при периодическом перемешивании, затем высушивали при температуре 23–25 °С в течение 1 сут на воздухе.

Технология модификации хирургической нити раствором ПГБВ и гепарина (ПГБВГ)

В качестве подложки использовали слой ПГБВ с молекулярной массой 280 кДа, синтезированный в Институте биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г.К. Скрыбина РАН (г. Пущино, Московская область). ПГБВ наносили путем кратковременного помещения нити в его 3%-й раствор в хлороформе (ТУ 2631-066-44493179-01, хч, без дополнительной очистки), содержащий или перекись бензоила (ГОСТ 14888-78, высушена над P_2O_5 в течение 10 дней для удаления воды), или динитрил азо-бис-изомасляной кислоты (ТУ-6-09-3840-74, очищена перекристаллизацией из этанола), в количестве 2 % от веса ПГБВ с после-

дующей сушкой на воздухе при комнатной температуре в течение 3 часов.

Для прочного присоединения гепарина к ПГБВ использовали дополнительный подслой полиметакрилоилхлорида, химически привитый к полимерной нити и имеющий в своем составе активные группы, которые могут реагировать и образовывать с гепарином прочные ковалентные связи. Для его создания использовали метакрилоилхлорид (хлорангидрид метакриловой кислоты) (ТУ 6-09-14-2270-89, ч, очищен перегонкой при пониженном давлении). Инициаторами прививки служили перекись бензоила и динитрил азо-бис-изомасляной кислоты, введенные в состав слоя ПГБВ. Прививку метакрилоилхлорида к ПГБВ проводили из газовой фазы в герметичной камере, наполненной парами метакрилоилхлорида, в которую помещали покрытые ПГБВ нити, при температуре 85–95 °С в течение 8 ч. Предварительно газовую камеру вакуумировали до остаточного давления 5 мм рт. ст. для удаления большей части кислорода воздуха. При обработке на поверхности ПГБВ образовывался тонкий слой привитого полиметакрилоилхлорида, имеющего в своем составе активные хлорангидридные группы. Последующую модификацию поверхности ПГБВ гепарином осуществляли путем обработки нитей его 5%-м раствором в водном бикарбонатном буфере (0,1 моль/л NaHCO_3 , ГОСТ 4201-79, хч) при температуре 0–6 °С в течение 10 ч и при комнатной температуре 5 ч. При этом гидроксильные группы гепарина реагировали с хлорангидридными группами полиметакрилоилхлорида с образованием прочных сложноэфирных ковалентных связей, позволяющих удерживать его на поверхности нити. Далее нити промывали дистиллированной водой до нейтральной реакции промывных вод и сушили в вакууме над P_2O_5 при комнатной температуре в течение 2 сут.

Исследование модифицированного шовного материала

Поверхность хирургического шовного материала до и после модификации изучали с помощью сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) на микроскопе S3400N (Hitachi, Япония). Для этого исследуемые образцы обрабатывали золото-палладиевым ионным распылением в течение 1 мин с помощью вакуумного поста EmitechSC 7640 (QuorumTechnologies, Великобритания). Толщина золото-палладиевого покрытия составила 7 нм.

Для оценки степени гемолиза эритроцитов использовали свежую донорскую кровь с добавлением 3,8 % раствора цитрата натрия (20180921, Химсервис) в соотношении 1:9. Исследуемые об-

разцы нарезали и раскладывали таким образом, чтобы получилось закрытое пространство размером 2,5 × 5 см в количестве 9 штук для каждого вида шовного материала, помещали в боксы, добавляли по 5 мл физиологического раствора и ставили в термостат при 37 °С на 2 ч. В качестве отрицательного и положительного контроля для оценки степени гемолиза эритроцитов были использованы физиологический раствор и дистиллированная вода соответственно. После инкубирования в термостате в каждый бокс добавляли 100 мкл цитратной крови, перемешивали и вновь выдерживали при 37 °С в течение 1 ч, затем раствор отбирали в пробирки и центрифугировали в течение 10 мин при 2000 об/мин для осаждения эритроцитов. Оптическую плотность полученных растворов измеряли при длине волны 545 нм на спектрофотометре GENESYS 6 (Thermo Fisher Scientific, США). Степень гемолиза определяли по формуле: $(D_t - D_{nc}) / (D_{pc} - D_{nc}) \times 100 \%$, где D_t – оптическая плотность пробы, инкубируемой с исследуемым образцом; D_{nc} – оптическая плотность отрицательного контроля (пробы с физиологическим раствором); D_{pc} – оптическая плотность положительного контроля (пробы с дистиллированной водой, 100%-й гемолиз) [11, 12].

Для получения обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП) цитратную кровь центрифугировали при комнатной температуре (18–25 °С) в течение 10 мин при 150–200 g. Бедную тромбоцитами плазму, которую получали центрифугированием цитратной крови в течение 20 мин при комнатной температуре и при 2500 g, использовали для калибровки прибора. Положительным контролем в настоящем исследовании служила интактная ОТП. Время контакта исследуемых образцов с ОТП составило 3 мин. В качестве индуктора агрегации тромбоцитов использовали АДФ (АГ-6, Ренам) в конечной концентрации 20 мкмоль/л. Степень агрегации определяли на полуавтоматическом 4-канальном анализаторе АРАСТ 4004 (LABiТес, ФРГ). Интенсивность агрегации через 5 мин измерения выражали значениями максимального процента агрегации.

Для анализа адгезии тромбоцитов исследуемые образцы шовного материала размером 1 см инкубировали с 500 мкл ОТП при 37 °С в течение 1 ч, затем осторожно промывали фосфатно-солевым буферным раствором (В-60201, ПанЭко) для удаления неадсорбированных компонентов плазмы, фиксировали в 2%-м растворе глутарового альдегида, приготовленном на 0,1 М фосфатно-солевом буфере, не менее 6 ч. Обезвоживание адгезированных тромбоцитов осуществляли в серии спиртов с восходящей концентрацией (50, 75, 95 и 100 %) по 15 мин в каждом, после чего исследу-

довали с помощью сканирующего электронного микроскопа S3400N (Hitachi, Япония) [11, 12].

Характер распределения в выборках оценивали при помощи критерия Колмогорова – Смирнова. В группах наблюдали распределение, отличное от нормального ($p < 0,01$), в связи с чем все данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха. Статистическую значимость различий между двумя независимыми группами оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни, достоверными считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Изучение поверхности шовного материала, модифицированного СТПК, подтвердило присутствие модифицирующего слоя на всех исследуемых образцах, который располагался неравномерно (рис. 1, б), что отличало образцы от контрольных (без покрытия), обладающих ровной поверхностью и незначительной продольной ребристостью (рис. 1, а). Нанесение слоя гепарина на поверхность СТПК не оказало влияния на структуру поверхности модифицированной нити (рис. 1, в). Следует отметить, что на поверхности всех образцов обнаружены зоны с существенными утолщениями или, наоборот, с зонами

полного отсутствия покрытия СТПК (рис. 2, а). Кроме того, при проведении манипуляций с нитью, например, отрезании или завязывании узла, покрытие из СТПК легко травмировалось (рис. 2, б). После нанесения слоя ПГБВ на поверхности нити образовывался равномерный слой полимера без признаков утолщения (рис. 1, з). Участки без покрытия выявлены не были. Нанесение слоя гепарина не изменило структуру модифицирующего слоя ПГБВГ (рис. 1, д). При проведении манипуляций покрытие сохраняло свою целостность.

Для дальнейшего определения степени гемосовместимости модифицированных нитей были взяты только группы немодифицированного шовного материала и модифицированных СТПКГ и ПГБВГ, поскольку последние содержат все слои модифицирующих агентов. Оценка степени гемолиза эритроцитов после контакта как с модифицированными, так и с немодифицированными нитями показала отсутствие их негативного влияния на структуру эритроцита. Во всех исследуемых пробах выраженность гемолиза не превышала показателей отрицательного контроля. Обнаружено статистически значимое увеличение максимума агрегации тромбоцитов после контакта с немодифицированным шовным материалом относительно интактной ОТП и нити, покрытой

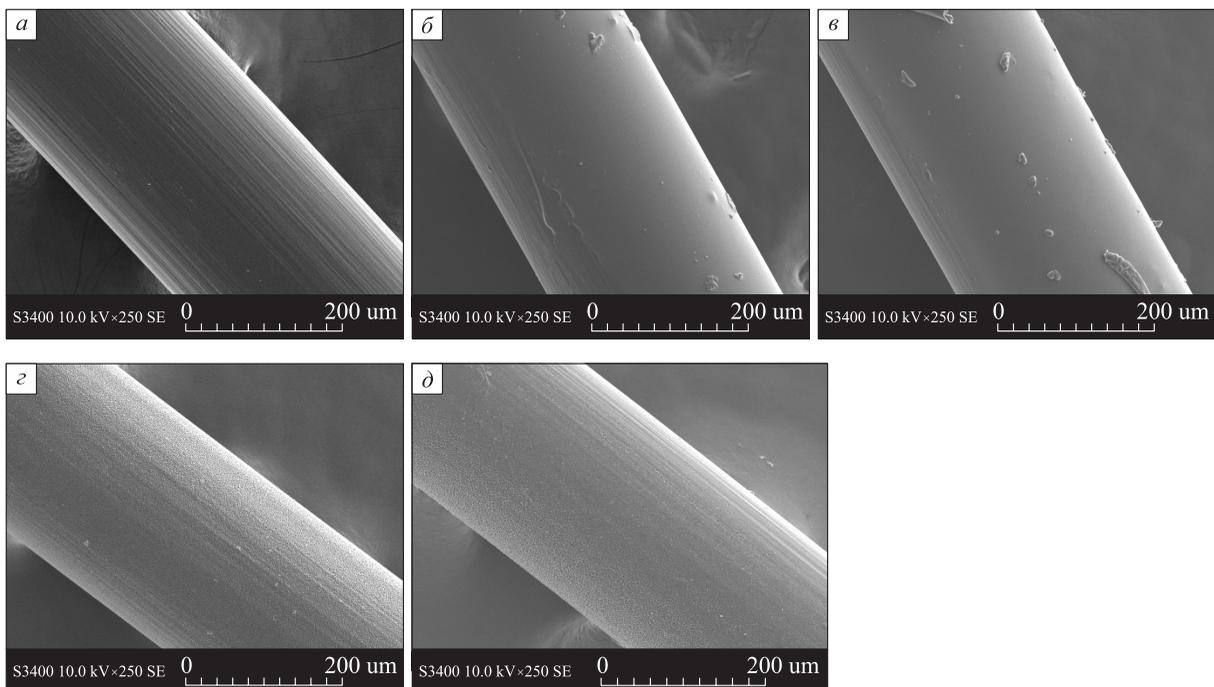


Рис. 1. Полипропиленовая нить без покрытия (а), модифицированная ПГБВ (б), ПГБВГ (в), СТПК (г) и СТПКГ (д). СЭМ, ув. $\times 250$

Fig. 1. Polypropylene suture without coating (a), modified with polyhydroxybutyrate/oxyvalerate (б), with polyhydroxybutyrate/oxyvalerate and heparin (в), with polydimethylsiloxane (г), with polydimethylsiloxane and heparin (д). Scanning electron microscopy, magnification $\times 250$

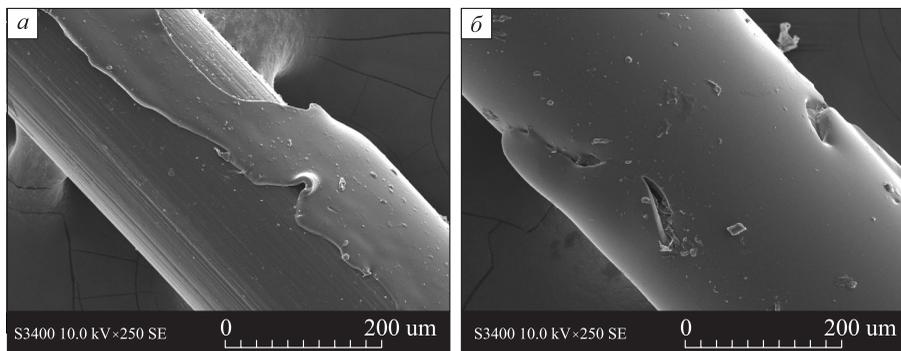


Рис. 2. Нить, модифицированная СТПК: неравномерно нанесенное (а) и механически поврежденное покрытие (б). СЭМ, ув. ×250

Fig. 2. Suture modified with polydimethylsiloxane: unevenly applied (a) and damaged coating (b). Scanning electron microscopy, magnification ×250

ПГБВГ (рис. 3). Покрытие на основе СТПКГ не оказало положительного влияния на максимум агрегации тромбоцитов.

При оценке степени адгезии тромбоцитов к поверхности немодифицированного шовного материала методом СЭМ было обнаружено значительное количество адгезированных тромбоцитов (рис. 4, а, б). Модификация нити СТПКГ не оказала положительного влияния на адгезию тромбоцитов – их количество было близко к количеству тромбоцитов на немодифицированной нити (рис. 4, в, г). При изучении поверхности шовного материала, модифицированного ПГБВГ, обнаруживались лишь единичные адгезированные тромбоциты (рис. 4, д, е), что свидетельствовало о высокой антитромботической эффективности нанесенного покрытия.

Обсуждение

Влияние шовного материала на исход операции имеет большое значение. Нить как инородное тело вызывает целый каскад патофизиологических реакций, которые зависят от ее структуры, химического состава, реактогенности [6]. Осо-

бую роль играет шовный материал при наложении сосудистого анастомоза, например, при шунтировании и имплантации сосудистого протеза. Это обусловлено тем, что повреждение эндотелия сосудов в месте анастомоза и присутствие шовного материала в просвете сосуда инициируют коагуляцию и воспаление, что приводит к серьезным осложнениям, таким как тромбоз [13]. Настоящее исследование посвящено оценке влияния полипропиленовой нити, наиболее часто используемой в сосудистой хирургии, на интенсивность адгезии и агрегации тромбоцитов, которые являются основными участниками тромбообразования. Предложенные модификации шовного материала гепарином разработаны для снижения негативного влияния нити на организм человека и, в частности, на снижение активации тромбоцитов крови.

Согласно литературным данным, гепарин обладает мощным антитромботическим, антипролиферативным и противовоспалительным действием [13]. Проведенный анализ влияния гепаринового покрытия на адгезию и агрегацию тромбоцитов показал перспективность модификации с использованием в качестве подложки биополимера ПГБВ. Покрытие на основе ПГБВ позволило придать шовному материалу высокую гемосовместимость, что, возможно, обусловлено

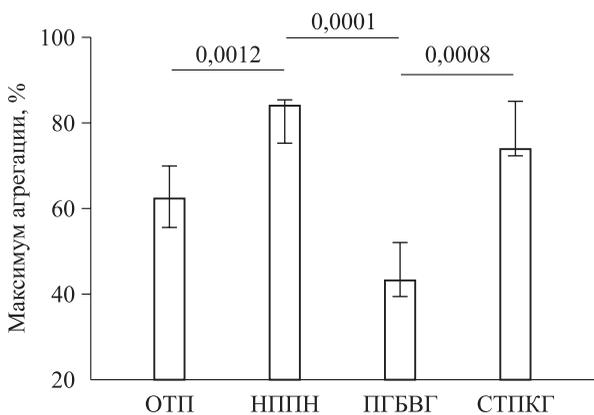


Рис. 3. Максимум агрегации тромбоцитов; НППН – немодифицированная полипропиленовая нить

Fig. 3. Platelet maximum aggregation; ОТП – intact platelet-rich plasma, НППН – unmodified polypropylene suture, ПГБВГ – polypropylene suture modified with polyhydroxybutyrate/oxyvalerate and heparin, СТПКГ – polypropylene suture modified with polydimethylsiloxane and heparin

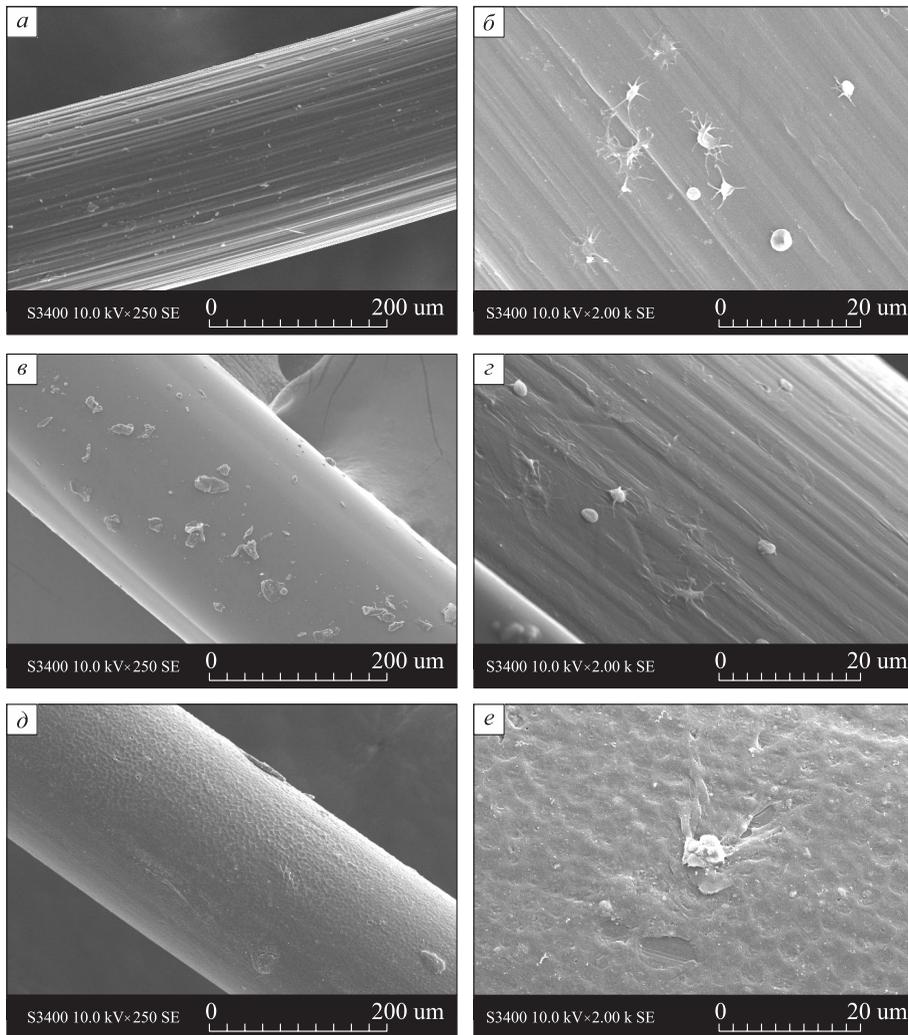


Рис. 4. Поверхность нити после контакта с тромбоцитами, СЭМ. Полипропиленовая нить без покрытия, ув. $\times 250$ (а) и $\times 2000$ (б); нить, покрытая СТПКГ, ув. $\times 250$ (в) и $\times 2000$ (з); нить, модифицированная ПГБВГ, ув. $\times 250$ (д) и $\times 2000$ (е)

Fig. 4. The surface of the suture after contact with platelets, scanning electron microscopy images. Polypropylene suture without coating, magnification $\times 250$ (a) and $\times 2000$ (б); suture coated with polydimethylsiloxane and heparin, magnification $\times 250$ (в) and $\times 2000$ (з); suture coated with polyhydroxybutyrate/oxyvalerate and heparin, magnification $\times 250$ (д) and $\times 2000$ (е)

исходной био- и гемосовместимостью биополимера. В других исследованиях, посвященных оценке свойств ПГБВ, показано, что покрытие на основе ПГБВ обладает отличными физико-механическими свойствами, высокой биосовместимостью, нетоксично, а также имеет абсолютную совместимость с компонентами крови [14, 15], при этом предложенная нами модификация поверхности полимера ПГБВ гепарином придает покрытию выраженный терапевтический анти-тромботический эффект.

Модификация шовного материала с использованием в качестве подложки СТПК также позволила прочно закрепить на своей поверхности гепарин. Тем не менее при наличии гепарина на

поверхности нити ухудшение агрегационных и адгезионных свойств остается незначительным, без статистически значимых отличий от соответствующих характеристик немодифицированной нити. Это может быть связано как с исходными свойствами СТПК, так и с влиянием химических агентов, применяемых на этапах модификации. Модификация поверхности нити гепарином не оказала существенного влияния на количество адгезированных тромбоцитов.

Таким образом, полученные результаты демонстрируют перспективность модификации шовного материала раствором ПГБВГ. На поверхности полипропиленовой нити возможно создание био- и гемосовместимого покрытия.

Технология химической инициации позволяет прочно и эффективно закрепить на поверхности модифицированной нити антикоагулянт, который будет способствовать повышению тромборезистентности шовного материала.

Заключение

На основании данных, полученных в ходе настоящего исследования, можно сделать заключение, что модификация хирургического шовного материала гепарином является перспективным решением в профилактике послеоперационных осложнений. При этом наиболее эффективной является модификация нити с использованием в качестве подложки биodeградируемого, био- и гемосовместимого полимера ПГБВ. Применение СТПК также позволяет прочно закрепить гепарин на поверхности нити, но гемосовместимость такой модификации ниже.

Список литературы / References

1. Wong C.Y., Vries M.R., Wang Y., Vorst J.R., Vahrmeyer A.L., Zonneveld A.J., Chaudhury P.R., Rabelink T.J., Quax P.H., Rotmans J.I. Vascular remodeling and intimal hyperplasia in a novel murine model of arteriovenous fistula failure. *J. Vasc. Surg.* 2014;59(1):192–201. doi: 10.1016/j.jvs.2013.02.242
2. Kearns M.C., Baker J., Myers S., Ghanem A. Towards standardization of training and practice of reconstructive microsurgery: an evidence-based recommendation for anastomosis thrombosis prophylaxis. *Eur. J. Plast. Surg.* 2018;41(4):379–386. doi: 10.1007/s00238-018-1417-0
3. Lee V.T., Tiong H.Y., Vathsala A., Madhavan K. Surgical salvage of partial pancreatic allograft thrombosis presenting as ruptured pancreatic cyst: a case report. *Transplant. Proc.* 2014;46(6):2019–2022. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.05.082
4. Luong-Van E., Grondahl L., Chua K.N., Leong K.W., Nurcombe V., Cool S.M. Controlled release of heparin from poly(epsilon-caprolactone) electrospun fibers. *Biomaterials.* 2006;27(9):2042–2050. doi: 10.1016/j.biomaterials.2005.10.028
5. Klopffleisch R. Macrophage reaction against biomaterials in the mouse model – Phenotypes, functions and markers. *Acta Biomater.* 2016;43:3–13. doi: 10.1016/j.actbio.2016.07.003
6. Douglass M., Garren M., Devine R., Mondal A., Handa H. Bio-inspired hemocompatible surface modifications for biomedical applications *Prog. Mater. Sci.* 2022;130:100997. doi: 10.1016/j.pmatsci.2022.100997
7. Noskovicova N., Hinz B., Pakshir P. Implant fibrosis and the underappreciated role of myofibroblasts in the foreign body reaction. *Cells.* 2021;10(7):1794. doi: 10.3390/cells10071794
8. Белоярцев Д.Ф., Талыблы О.Л. Отдаленные результаты эверсионной каротидной эндалтерэктомии в зависимости от используемого шовного материала. *Ангиол. и сосуд. хир.* 2018;24(2):123–129. Beloyartsev D.F., Talybly O.L. Long-term results of eversion carotid endarterectomy depending on the suture material used. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya = Angiology and Vascular Surgery.* 2018;24(2):123–129. [In Russian].
9. Leivo J., Virjula S., Vanhatupa S., Kartasalo K., Kreutzer J., Miettinen S., Kallio P. A durable and biocompatible ascorbic acid-based covalent coating method of polydimethylsiloxane for dynamic cell culture. *J. R. Soc. Interface.* 2017;14(132):20170318. doi: 10.1098/rsif.2017.0318
10. Акентьева Т.Н., Мухамадияров Р.А., Кривкина Е.О., Лузгарев С.В., Кудрявцева Ю.А. Экспериментальная оценка спаечного процесса в брюшной полости при использовании немодифицированного шовного материала и модифицированного гепарином. *Хирургия.* 2020;(3):29–34. doi: 10.17116/hirurgia202003129
11. Akentyeva T.N., Mukhamadiyarov R.A., Krivkina E.O., Luzgarev S.V., Kudryavtseva Yu.A. Influence of unmodified and modified sutures on experimental abdominal adhesive process. *Khirurgiya = Surgery.* 2020;(3):29–34. [in Russian]. doi: 10.17116/hirurgia202003129
12. Ye X., Wang Z., Zhang X., Zhou M., Cai L. Hemocompatibility research on the micro-structure surface of a bionic heart valve. *Biomed. Mater. Eng.* 2014;24(6):2361–2369. doi: 10.3233/BME-141049
13. Shen X., Su F., Dong J., Fan Z., Duan Y., Li S. *In vitro* biocompatibility evaluation of bioresorbable copolymers prepared from L-lactide, 1, 3-trimethylene carbonate and glycolide for cardiovascular applications. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 2015;26(8):497–514. doi: 10.1080/09205063.2015.1030992
14. Bae S., DiBalsi M.J., Meilinger N., Zhang C., Beal E., Korneva G., Brown R.O., Kornev K.G., Lee J.S. Heparin-eluting electrospun nanofiber yarns for antithrombotic vascular sutures. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2018;10(10):8426–8435. doi: 10.1021/acsmi.7b14888
15. Mohandas S.P., Balan L., Gopi J., Anoop B.S., Mohan S.P., Rosamma Ph., Cubelio S.S., Bright Singh I.S. Biocompatibility of polyhydroxybutyrate-co-hydroxyvalerate films generated from *Bacillus cereus* MCCB 281 for medical applications. *Int. J. Biol. Macromol.* 2021;176:244–252. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.02.006
16. Kaniuk L., Stachewicz U. Development and advantages of biodegradable PHA polymers based on electrospun PHBV fibers for tissue engineering and other biomedical applications. *ACS Biomater. Sci. Eng.* 2021;7(12):5339–5362. doi: 10.1021/acsbomaterials.1c00757

Сведения об авторах:

Акентьева Татьяна Николаевна, ORCID: 0000-0002-0033-9376, e-mail: t.akentyeva@mail.ru

Лузгарев Сергей Валентинович, к.х.н., ORCID: 0000-0002-7259-9089, e-mail: polymer@kemsu.ru

Глушкова Татьяна Владимировна, к.б.н., ORCID: 0000-0003-4890-0393, e-mail: bio.tvg@mail.ru

Кудрявцева Юлия Александровна, д.б.н., ORCID: 0000-0002-6134-7468, e-mail: kudryavtseva_yulia@list.ru

Information about the authors:

Tatyana N. Akentieva, ORCID: 0000-0002-0033-9376, e-mail: t.akentyeva@mail.ru

Sergey V. Luzgarev, candidate of chemical sciences, ORCID: 0000-0002-7259-9089, e-mail: polymer@kemsu.ru

Tatyana V. Glushkova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-4890-0393, e-mail: bio.tvg@mail.ru

Yulia A. Kudryavtseva, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-6134-7468, e-mail: kudryavtseva_yulia@list.ru

Поступила в редакцию 27.02.2023

После доработки 13.02.2024

Принята к публикации 25.02.2024

Received 27.02.2023

Revision received 13.02.2024

Accepted 25.02.2024