

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«РЯЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

Карпов Вячеслав Владимирович

**Комплексная оценка применения свежезаготовленных гомографтов в  
реконструктивной хирургии артерий нижних конечностей  
и постоянного сосудистого доступа для гемодиализа**

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

Диссертация  
на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Научный консультант:  
доктор медицинских наук, профессор  
Сучков Игорь Александрович

Рязань – 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	17
1.1. Основные этапы исторического развития применения гомографтов....	17
1.2. Банки тканей.....	18
1.3. Правовое регулирование использования гомографтов в РФ.....	21
1.4. Современные исследования в области применения гомографтов.....	22
1.4.1. Применение гомографтов при парапротезной инфекции.....	22
1.4.2. Применение гомографтов при критической ишемии.....	25
1.4.3. Применение гомографтов в реконструктивной хирургии ПСД...	27
1.5. Биодеградация сосудистых гомографтов.....	34
1.6. Механические свойства тканей кровеносных сосудов.....	37
1.7. Маркеры дисфункции эндотелия эндотелин-1 (ЭТ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6), эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS), простациклин (PGI2). ....	43
1.8. Аутовена – «золотой стандарт»?.....	45
1.9. Ксенопротезы в хирургии сосудов.....	48
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	53
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	80
3.1. Экспериментальная часть.....	80
3.1.1. Гистологическая картина гомографтов в сроки консервации до 42-х суток раствором для культивации клеточных структур Roswell Park Memorial Institute 1640.....	80
3.1.2. Гистологическая картина гомографтов в сроки консервации до 84-х суток раствором для культивации клеточных структур Roswell Park Memorial Institute 1640.....	91
3.1.3. Гистологическая картина гомографтов в сроки консервации до 42-х суток дистиллированной водой.....	109
3.1.4. Прочность трупных гомографтов при растяжении и разрыве в сроки консервации до 42-х суток в растворе для культивации клеточных структур Roswell Park Memorial Institute 1640.....	128

3.2. Клиническая часть.....	138
3.2.1. Динамика уровня маркеров эндотелиальной дисфункции при реконструкциях с использованием гомографтов в различные сроки .....	138
3.2.2. Результаты применения биологических материалов (автовена, ксенопротез, гомографт) при операциях у пациентов с хронической ишемией, угрожающей потерей конечности в раннем и отдалённом послеоперационных периодах.....	142
3.2.3. Результаты применения венозных гомографтов в качестве пластического материала для формирования ПСД у больных с ХБП V стадией заболевания.....	158
3.2.4. Результаты применения трупных гомографтов при «редких» нозологиях (парапротезная инфекция, аневризмы, травмы сосудов).....	172
3.2.5. Алгоритм применения свежезаготовленных гомографтов .....	203
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	206
ВЫВОДЫ.....	223
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	225
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	226
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	229

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Число болезней системы кровообращения в РФ по данным Росстата неуклонно растет – 3734000 в 2010 году и 4784000 пациентов в 2018 году. По данным Росстата в 2022 году от заболеваний сердечно-сосудистой системы умерло 831557 человек (43,8% от общей доли смертности). Весомый вклад в данную статистику вносят облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей [16, 56]. По разным данным до 200 млн человек в мире болеют заболеваниями периферических артерий [117]. Две трети этих больных нуждаются в оперативном лечении. Наиболее часто выполняются реконструктивно-восстановительные вмешательства с использованием синтетических протезов. Около половины протезов перестают функционировать в течение первых пяти лет [308]. Лимитирующим фактором эффективности реконструктивных вмешательств являются рестенозы [13, 39]. Их ведущая причина – это эндотелиальная дисфункция [23]. Одной из основных проблем сосудистой хирургии остаётся проблема выбора материала для реконструкции [58]. Использование аутовены является «золотым стандартом». При отсутствии и невозможности использования этого материала возникают серьёзные трудности. По данным Дибирова М.Д. с соавторами в 60% случаев может возникнуть такая проблема [38]. Не всегда в качестве альтернативы возможно использовать синтетический протез. При наличии гнойно-воспалительного процесса в зоне сосудистого протеза решений практически нет. Сегодня неудовлетворительные результаты использования таких материалов диктуют необходимость выбора подходящего гraftа.

С 1993 года возможно применять отечественные биопротезы «КемАнгиопротез» – ксенопротезы – артерии крупного рогатого скота, обработанные консервантом. А.В. Покровский одним из первых опубликовал результаты использования ксенопротезов [54]. Характерным осложнением при использовании ксенопротезов явилась аневризматическая дегенерация шунтов,

которая отмечена через 2 года после операции в исследовании Тищенко И.С. [12].

Использование гомографтов в случаях инфекционных осложнений, отсутствия пригодной аутовены, повторных реконструкций, при наличии трофических язв и некрозов может быть методом выбора. В зарубежной медицинской литературе такие сообщения встречаются не редко [88, 274, 290]. Используют в большинстве работ криосохранённые граffты. Граffты влажного хранения встречаются в работах отечественных авторов [33].

Активное использование артериальных гомографтов началось с начала 20 века, еще в 20-30-х годах Рене Лериш предлагал резецировать пораженный участок сосуда и заменять его артериальным гомографтом [140]. В 1954 году М.Е. DeBakey с соавт. используют 22 лиофилизированных аортальных граffта в лечении синдрома Лериша, указывая, что тотальное поражение аорты является прямым показанием, а очаговое может ухудшать результаты имплантации вследствие более частого поражения периферического русла [140]. В 1970 году Knox с соавторами произвели анализ имплантированных аортальных и венозных илиофеморальных свежих гомографтов. 11 из 14 аортальных гомографтов функционировали спустя пять лет, 3 пациента умерли во время операции. Из 15 венозных илиофеморальных граffтов только 3 функционировали через год и 2 – через пять лет [2].

Эндотелий, перициты и подлежащие гладкомышечные клетки играют ключевую роль в функционировании гомографтов. Трансплантаты сосудов должны иметь полный клеточный состав, чтобы поддерживать гомеостатические функции, включая адекватную перфузию, поддержание селективной проницаемости, профилактику тромбоза и участие в иммунном надзоре. Повреждение клеток, в основном эндотелиальных, может вызвать дисфункцию, которая нарушает функционирование артерий. Эндотелиоциты трансплантата могут активироваться медиаторами врожденного и приобретенного иммунитета для участия в воспалении трансплантата, способствующем как ишемической и реперфузионной травме, так и отторжению. Различные формы отторжения могут по-разному влиять на клетки трансплантата, начиная от тромбоза и нейтрофильного воспаления при сверхостром отторжении, эндотелиолиту

(интимному артерииту) при остром клеточном или опосредованном антителами отторжении, соответственно, и активации CD4+ лимфоцитов в пролиферирующем субинтимальном слое и диффузному стенозу просвета при хроническом отторжении. Также имеются данные о развитии деградации коллагенового каркаса и гибели гладкомышечных клеток, что ведет к дилатации и снижению прочности стенки гraftа и возможному его разрыву [84].

При доказанном наличии иммуноопосредованного поражения гомогraftов, нет данных за активный цитолиз и прогрессирование эндотелиальной дисфункции. Эндотелиальная дисфункция является важным фактором развития неблагоприятных событий в послеоперационном периоде, и ее анализ имеет большое значение для больных с поражением магистральных артерий нижних конечностей [13]. Анализ функционирования путем оценки маркеров эндотелиальной дисфункции, мог бы быть предиктором развития отдаленных неблагоприятных событий, связанных с деградацией трансплантата [35].

Неоднозначная информация имеется относительно биодегенерации. Биодеградация вследствие развития иммунных реакций реципиента является большой проблемой трансплантологии в целом и использования гомогraftов в частности.

Имеются данные о том, что свежие аллотрансплантаты подвержены иммуноопосредованной дилатации. Исследование было проведено на крысах, но точных механизмов этих потенциально клинически значимых данных выявлено не было [128].

Множество исследований и клинические данные применения гомогraftов постепенно привели к расширению показаний для их использования. До 70-80-х годов основным показанием для гомогraftов являлась критическая ишемия артерий нижних конечностей и синдром Лериша. Но в связи с изобретением и повсеместным распространением синтетических протезов, гомогraftы отошли на задний план, но не на долго, в связи с развитием протезной инфекции. Одним из методов лечения являлось экстраанатомическое шунтирование и резекция инфицированного гraftа. В связи с худшими гемодинамическими

характеристиками экстраанатомических шунтов по сравнению с артериальными гraftами, они получили новое показание для применения. Исследование Koskas F. с соавт. показало, что артериальные гомогraftы более устойчивы к развитию инфекции, чем синтетические гraftы. Одной из гипотез этой устойчивости является клеточный ответ самого трансплантата на бактериальную инвазию [96].

Использование гомогraftов при протезной и нативной инфекции имеет хорошие результаты. Согласно данным мета-анализа Antonopoulos C. и соавт., проведенным с изучением 1377 случаев имплантации артериального гомогraftа в аортальную позицию после аорто-подвздошной инфекции, их можно считать методом выбора [131].

Также крупное исследование в США с участием 220 пациентов показало хорошие результаты у пациентов с аортальной протезной инфекцией, как с положительной, так и отрицательной гемокультурой и энтеральной фистулой [316].

Kieffer E. с соавт. в своем исследовании с установкой аллотрансплантата при инфрааортальной инфекции аортального протеза указывают, что, зная о возможных осложнениях в виде разрыва или дилатации, планировали использовать гомогraft, как мост к имплантации синтетического гraftа после эрадикации инфекции. Но результаты проведенных оперативных вмешательств позволяют, как заявляют авторы, использовать гомогraft на постоянной основе. Также авторы считают, что реконструкция с аллотрансплантатом *in situ* по сравнению с традиционным лечением с удалением трансплантата и подмышечно-бедренным шунтированием имеет явные преимущества. Она предотвращает осложнения, связанные с болезнью культи аорты, а также окклюзией или инфекцией протезных экстраанатомических шунтов. Также это позволяет проводить хирургическую реконструкцию, снижая риск развития послеоперационного ишемического колита и ишемии нижних конечностей [88].

Хроническая болезнь почек (ХБП) является исходом многих соматических заболеваний [184]. В 2018 году, по данным литературы, около двух миллионов человек в мире имели терминальную стадию болезни [11]. За последние 20 лет

число таких пациентов увеличилось в 4 раза [236]. Прирост составляет 10-12% ежегодно [81, 198]. Адекватная терапия требует особого внимания к состоянию постоянного сосудистого доступа (ПСД) [145]. По данным общероссийского регистра заместительной почечной терапии российского диализного общества количество операций по формированию ПСД неуклонно растёт. В 2014 году выполнено 8552 вмешательства, в 2018 – уже 10270, из которых 58,3% – по созданию первичного доступа. Осложнения доступа являются основной причиной повторной госпитализации пациентов [27, 211]. Такие проблемы могут возникнуть у 45% этих больных [151]. В 87% случаев это тромбоз зоны реконструкции [68]. Наиболее опасным осложнением является инфицирование постоянного сосудистого доступа, особенно если он представлен синтетическим протезом. В подавляющем большинстве случаев приходится удалять его и формировать новый, так как консервативное ведение почти всегда приводит к аррозивному кровотечению. Не всегда в качестве альтернативы возможно использовать синтетический протез. При наличии гнойно-воспалительного процесса в зоне сосудистого протеза решений практически нет. Использование гомографтов в таких случаях может быть методом выбора.

Нежизнеспособность аллотрансплантата, недостаточная биологическая инертность, склонность к дегенерации и кальцинации в результате консервации, отсутствие чётких показаний и противопоказаний, оптимальных сроков консервации и выбора необходимых консервантов и подходящей среды – все это не позволяет широко использовать аллотрансплантаты в практической хирургии при наличии доступа к технологии забора сосудов, консервации и трансплантации. Проблема применения гомографтов требует дальнейшего глубокого изучения.

### **Цель исследования**

Улучшение результатов хирургического лечения пациентов с хронической ишемией, угрожающей потерей конечности, и хронической болезнью почек V стадии путем разработки алгоритма использования свежезаготовленных

гомографтов артерий и вен для выполнения реконструктивных операций на артериях нижних конечностей и при формировании постоянного сосудистого доступа для гемодиализа.

### **Задачи исследования**

1. Провести анализ гистологических изменений структуры гомографтов при консервации в растворе для культивации клеточных структур Roswell Park Memorial Institute 1640 с добавлением антибактериальных и антимикотических препаратов в сравнении с хранением в дистиллированной воде в различные сроки наблюдения.
2. Оценить физические свойства (прочность в продольном и поперечном направлениях) гомографтов от посмертного донора в растворе для культивации клеточных структур Roswell Park Memorial Institute 1640 в различные сроки консервации.
3. На основании гистологических и физических исследований определить оптимальные сроки использования различных гомографтов при консервации раствором для культивации клеточных структур Roswell Park Memorial Institute 1640 с добавлением гентамицина в концентрации 400 мкг/мл и флуконазола в концентрации 20 мкг/мл при температуре +4°C.
4. Оценить динамику маркеров эндотелиальной дисфункции (ИЛ-6, эндотелин-1, простациклин, эндотелиальная синтаза оксида азота) у пациентов с хронической ишемией, угрожающей потерей конечности, при применении артериальных и венозных гомографтов в различные сроки наблюдения.
5. Сравнить результаты применения различных биологических материалов (аутовена, ксенопротез, гомографт) при реконструктивно-восстановительных вмешательствах у пациентов с хронической ишемией, угрожающей потерей конечности, в раннем и отдалённом послеоперационных периодах.
6. Изучить результаты применения венозных гомографтов при формировании постоянного сосудистого доступа у больных с хронической

болезнью почек V стадии в сравнении с применением синтетических протезов.

7. Уточнить показания и разработать алгоритм применения гомографтов в качестве материала для реконструктивно-восстановительных оперативных вмешательств на магистральных сосудах и при формировании постоянного сосудистого доступа у больных с хронической болезнью почек V стадии.

### **Научная новизна исследования**

Произведена оценка гистологической картины гомографтов в различные сроки при консервации раствором для культивации клеточных структур Roswell Park Memorial Institute 1640 с добавлением гентамицина в концентрации 400 мкг/мл и флуконазола в концентрации 20 мкг/мл при температуре +4°C и при консервации дистиллированной водой с добавлением гентамицина в концентрации 400 мкг/мл и флуконазола в концентрации 20 мкг/мл при температуре +4°C.

Изучена прочность гомографтов в продольном и поперечном направлениях в различные сроки консервации (21-е и 42-е сутки) раствором для культивации клеточных структур Roswell Park Memorial Institute 1640 с добавлением гентамицина в концентрации 400 мкг/мл и флуконазола в концентрации 20 мкг/мл при температуре +4°C.

Определены комплексно оптимальные сроки консервации графтов в растворе для культивации клеточных структур Roswell Park Memorial Institute 1640 с добавлением гентамицина в концентрации 400 мкг/мл и флуконазола в концентрации 20 мкг/мл при температуре +4°C.

Выполнена оценка динамики показателей маркеров эндотелиальной дисфункции (ИЛ-6, эндотелин-1, простациклин, эндотелиальная синтаза оксида азота) у пациентов с критической ишемией с применением в качестве материала для реконструкции артериальных и венозных гомографтов в различные сроки (до оперативного вмешательства, 7 сут., 1 мес., 3 мес., 6 мес., 1 год).

Клинически и инструментально оценены ближайшие и отдалённые результаты реконструктивно-восстановительных оперативных вмешательств на

магистральных сосудах нижних конечностей и при формирования ПСД с применением в качестве пластического материала гомографтов, консервированных в растворе Roswell Park Memorial Institute 1640 с добавлением гентамицина в концентрации 400 мкг/мл и флуконазола в концентрации 20 мкг/мл при температуре +4°C.

Уточнены показания и разработан алгоритм для использования гомографтов в качестве материала для реконструктивно-восстановительных оперативных вмешательств на артериях нижних конечностей и при формировании постоянного сосудистого доступа для гемодиализа.

### **Теоретическая значимость работы**

Комплексная оценка применения свежезаготовленных гомографтов в реконструктивной хирургии артерий нижних конечностей и постоянного сосудистого доступа для гемодиализа позволила расширить представления о морфогистологических особенностях строения стенки трупных гомографтов при их консервации в растворе RPMI 1640 и дистиллированной воде, понять тенденцию изменения прочности гомографтов в продольном и поперечном направлениях при консервации в растворе RPMI 1640.

Изучение динамики биомаркеров эндотелиальной дисфункции (ИЛ-6, эндотелин-1, простациклин, эндотелиальная синтаза оксида азота) у пациентов с критической ишемией с применением в качестве материала для реконструкции артериальных и венозных гомографтов в различные сроки позволило расширить представления о патогенезе развития атеросклеротического поражения и его послеоперационных осложнений.

Выполнение данного исследования дало возможность понять место и роль артериальных, венозных гомографтов в арсенале сосудистого хирурга при хирургическом лечении пациентов с хронической ишемией, угрожающей потерей конечности, и в формировании ПСД у больных ХБП V стадии с целью проведения программного гемодиализа.

## **Практическая значимость работы**

Представлена практическая значимость комплексной оценки применения свежезаготовленных гомографтов в реконструктивной хирургии артерий нижних конечностей и постоянного сосудистого доступа для гемодиализа пациентам, которым планируются различные виды оперативных вмешательств.

Комплексно показана целесообразность применения в качестве материала для реконструкции трупного материала пациентам с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей и больным с ХБП V стадии, находящихся на программном гемодиализе.

Возможные сроки приемлемого использования гомографтов при консервации раствором для культивации клеточных структур Roswell Park Memorial Institute 1640 с добавлением гентамицина в концентрации 400 мкг/мл и флуконазола в концентрации 20 мкг/мл при температуре +4°C составили до 21-х суток для артериального гомографта и до 42-х суток для венозного гомографта.

Показаниями для применения свежезаготовленных гомографтов в реконструктивной хирургии артерий по результатам проведенного исследования можно считать следующие клинические ситуации, сопровождающиеся отсутствием аутовены: хроническая ишемия, угрожающая потерей конечности (ХИУПК); формирование ПСД для гемодиализа больным с хронической болезнью почек V стадии; парапротезная инфекция; истинные и ложные аневризмы магистральных артерий; травмы и повреждения артерий в условиях инфицированной раны.

## **Методология и методы исследования**

В экспериментальной части исследования изучены образцы трупных гомографтов, изъятые при мультивисцеральном заборе. Использовались гистологические и физические методы исследования.

Применение свежезаготовленных гомографтов изучалось у больных с ХИУПК и ХБП V стадией.

При поступлении в стационар всем больным проводились традиционные методы клинической лабораторной и инструментальной диагностики.

Осмотр больных включает в себя оценку ангиологического статуса, степень компенсации кровообращения нижней конечностей.

Общеклинические методы исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, глюкоза крови, биохимические исследования крови, ЭКГ, группа крови и резус-фактор, специфические анализы (гепатиты В и С, ВИЧ-инфекция), забор крови на маркеры эндотелиальной дисфункции (IL-6, эндотелин-1, простациклин, eNOS).

Выполнены:

1. ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов нижних конечностей;
2. ангиографическое исследование артерий нижних конечностей;
3. оценка маркеров эндотелиальной дисфункции (IL-6, эндотелин-1, простациклин, eNOS);
4. изучены результаты применения биологических материалов (аутовена, ксенопротез, гомографт) в качестве пластического материала реконструктивно-восстановительных вмешательств у пациентов с ХИУПК;
5. пациентам после формирования ПСД (синтетический кондукт и венозный гомографт) в послеоперационном периоде оценены: первичная проходимость через 1,5 мес., 3 мес., 6 мес., 9 мес. и 12 мес. после формирования доступа, осложнения при пункции и извлечении игл, уровень рециркуляции через 12 мес после формирования доступа. Изучена частота образования аневризм биологических кондуктов. Общий период наблюдения за пациентами после формирования ПСД (синтетический кондукт и венозный гомографт) составил 1 год.

Для обработки полученных результатов применялись приемы и методы статистического анализа.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Наиболее «чувствительными» маркерами аутолиза ткани при

морфогистологическом методе исследования стенки гомографта являются изучение динамики её толщины и динамики количества ядер миоцитов в различные сроки консервации в растворе RPMI 1640.

2. Оптимальным сроком применения артериальных гомографтов можно считать срок консервации в растворе RPMI 1640 до 21-х суток. Венозные гомографты возможно использовать в срок до 42-х суток.

3. Показатели эндотелиальной дисфункции (эндотелин-1, интерлейкин-6, эндотелиальная синтаза оксида азота, простациклин) могут быть использованы для диагностики прогрессирования атеросклеротического поражения при использовании гомографтов при реконструктивных операциях на артериях нижних конечностей.

4. При недоступности аутовены в реконструктивной хирургии артерий в ряде клинических ситуаций реальной альтернативой можно считать гомографт.

5. Формирование постоянного сосудистого доступа венозным гомографтом можно считать приемлемой альтернативой синтетическому кондуиту, а при парапротезной инфекции – методом выбора.

### **Внедрение результатов исследования**

Основные положения диссертации внедрены в клиническую практику отделения сосудистой хирургии и отделения урологии и трансплантации органов Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областная клиническая больница» и в образовательный процесс студентов, ординаторов и аспирантов кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

### **Степень достоверности и апробации результатов**

Достоверность результатов обеспечена достаточным объемом проведенного исследования с использованием современных гистологических, физических,

лабораторных (иммуноферментный анализ), инструментальных (ультразвуковое дуплексное сканирование, аортоартериография нижних конечностей) методов исследования и современных методов статистической обработки.

Основные результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать ... болезнь» (Донецк, 2019), Международной конференции «Горизонты современной ангиологии, флебологии и сосудистой хирургии» (Казань, 2021); VII Съезде хирургов Юга России с международным участием (Пятигорск, 2021); Ежегодной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, посвящённой Году науки и технологий в Российской Федерации (Рязань, 2021); Научно-практической конференции «Осенняя актуализация ANGIOPICTURE-2022» (онлайн-формат, 2022); XXV Ежегодной сессии НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, 2022); Научно-практической конференции «Актуальные вопросы трансплантологии (Рязань 2022 год); XXVI Ежегодной сессии ФГБУ НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева (Москва, 2023); 25-ом конгрессе Азиатского общества сосудистой хирургии (ASVS2024) (Бангкок, 2024); XXX Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов ФГБУ НМИЦ ССХ им. А.Н.Бакулева (Москва, 2024); XXXX международной конференции «Современные подходы в лечении заболеваний сосудов» (Санкт-Петербург, 2025).

### **Личный вклад автора**

Вклад автора состоит в непосредственном участии и является определяющим на всех этапах исследования: от постановки целей и задач до обсуждения результатов в научных публикациях. Автор исследования самостоятельно выполнил сбор всех материалов, осуществлял оценку результатов исследования, сформировал базу данных и проводил дальнейший анализ ее результатов. Все собранные данные использованы при проведении статистического анализа и являются достоверными.

## **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 32 научные работы, из них 15 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, 13 из которых – в изданиях, входящих в международную цитатно-аналитическую базу данных Scopus, получено 3 патента РФ на изобретения, внедрено 1 рационализаторское предложение.

### **Конфликт интересов**

Работы выполнена за счет бюджета ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Иных финансовых и других конфликтных интересов, получения вознаграждения ни в какой форме от фирм-производителей лабораторного и диагностического оборудования не было.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и их обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка используемой литературы. Диссертационная работа изложена на 267 страницах печатного текста, иллюстрирована 112 рисунками, 31 таблицей, 5 клиническими примерами. Список литературы содержит 322 источника, из которых 77 отечественных и 245 зарубежных авторов.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Материалы данной главы представлены в следующих публикациях:**

1. Место артериальных аллографтов в реконструктивной хирургии магистральных артерий нижних конечностей / Р.Е. Калинин, Н.А. Соляник, А.С. Пшенников [и др.]. – Текст : непосредственный // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2020. – № 9. – С.69-74. – (Соавт. : Сучков И.А., Егоров А.А., Карпов В.В.).
2. История применения гомографтов в сосудистой хирургии (Литературный обзор / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, В.В. Карпов [и др.]. – Текст : непосредственный // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2022. – Т. 10, № 3. – С. 335-348. – (Соавт. : Егоров А.А., Пшенников А.С.).

### 1.1. Основные этапы исторического развития применения гомографтов

История применения сосудистых гомографтов насчитывает более ста лет. Впервые сообщения о их применении встречаются в работах Hopfner 1903, S.Watts 1907[320], A.Carrel и C.Guthrie 1908 [108]. Авторы предлагают использовать артериальные и венозные гомографты от трупа. В 20-х годах 20 века Рене Лериш предлагает использовать артериальный гомографт в хирургическом лечении окклюзирующих заболеваний бифуркации аорты [140]. Специальной обработки забранных кондуктов не предлагалось. Robert Edward Gross впервые 24 мая 1947 года успешно прооперировал пациента с коарктацией аорты, использовав гомографт, а в 1951 году автор сообщает о девятнадцати таких пациентах [178]. Евгений Николаевич Мешалкин в 1955 году впервые в СССР выполняет аналогичное вмешательство [47]. Henry Swan II и соавторами, протезируют аневризму грудной аорты с применением гомографта. С 1950-х годов гомографты, используемые для хирургического лечения аневризм брюшного отдела аорты, начинают обрабатывать растворами антибиотиков [186]. Для дезинфекции и стерилизации используется этиленоксид и облучение, для консервации – сухая заморозка и заморозка углекислотой [141, 171]. D. A. Cooley и M. E. DeBakey демонстрируют в 1953 году первую успешную реконструкцию сифилитической аневризмы грудной аорты 15-сантиметровым гомографтом [141]. M.E. DeBakey,

D.A. Cooley и O. Creech, Jr. 7 июля 1954 года оперируют пациента с расширением исходящей грудной аорты, выполняют пластику расслоенного участка аорты гомографтом [142]. DeBakey и Cooley 24 августа 1956 года протезируют аорту замороженным гомографтом пациента с ложной посттравматической аневризмой восходящей аорты. Он выписывается в удовлетворительном состоянии [123]. Charles Dubost в 1951 году оперирует аневризму брюшной аорты с использованием гомографта [146, 147]. Трупный гомографт анастомозирован с аортой и правой общей подвздошной артерией. Левая общая подвздошная артерия имплантирована в бок гомографта. Операция прошла успешно. Больной прожил ещё 8 лет. [148]. В СССР протезирование брюшной аорты с применением гомографта выполнил Владимир Александрович Жмур в 1958 году [10]. В 1954 году M.E. DeBakey с соавт. используют 22 лиофилизированных аортальных гомографта в лечении синдрома Лериша [140]. Об успешном протезировании веретенообразной аневризмы дуги аорты гомографтом сообщили в 1957 году M.E. DeBakey, E.S. Crawford, D.A. Cooley и G.C. Morris, Jr. [286]. Samuel Norfleet Etheredge, Jr. и соавторами, в 1954 году прооперировали аневризму грудной и брюшной аорты [285]. Хирурги последовательно анастомозировали аортальный гомографт с чревным стволом и верхней брыжеечной артерией [285]. Больной прожил ещё 20 лет после оперативного вмешательства [285]. M.E. DeBakey, O. Creech, Jr. и G.C. Morris, Jr. в 1955 году с использованием гомографта запротезировали сифилитическую грудную и брюшную аневризму [139]. С 1975 года для длительного хранения использовалась криопрезервация с диметилсульфоксидом. Это позволило применять сосудистые гомографты в экстренных ситуациях [79]. В 1970 году Knox с соавторами имплантируют аортальные и илиофеморальные свежие гомографты. 78,5% трупных гомографтов функционировали спустя пять лет [205].

## 1.2. Банки тканей

Американская ассоциация банков тканей (AATB) основана в 1976 году с целью обеспечения высокого качества и достаточного количества тканей для

трансплантации необходимых для адекватного потребления американского народа [201]. Её структура представлена частными лицами, занимающимися операциями с тканями в банковской сфере, медицинских работников и ученых в отрасли трансплантации. Современная представительство включает 13 членов совета управляющих в составе с различными подгруппами [307]. В 1993 году Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration – FDA) выполняет контроль в области человеческих тканей [307]. FDA — это регулирующим орган, осуществляющий надзор за большим количеством продуктов, находящихся в Соединённых Штатах Америки, не исключая генно-клеточную терапию. Подход к регулированию этих продуктов аналогичен другим медицинским продуктам в Соединенных Штатах Америки и состоит из многоуровневой системы законов, правил и руководящих документов. В этих рамках существует значительная гибкость, которая необходима из-за биологической и технической сложности этих продуктов в целом [307].

В Европе центры органов, такие как Bioimplant Services (BIS) в сотрудничестве с Eurotransplant, играют посредническую роль от донорства тканей и органов до выделения и трансплантации. Они несут на себе ответственность за безопасный скрининг доноров и организуют закупки. Банки тканей являются автономными и отвечают за обработку и сохранение тканей. Выделение дефицитных тканей осуществляется в соответствии с правилами, установленными комитетами известных экспертов в этой области. Наиболее часто донорскими типами тканей являются роговица, сердечные клапаны, кости, мягкие ткани и кожа. [202, 204]. В 1991 году создана Европейская ассоциация банков тканей (EATB), в ассоциацию при создании входили 280 партнёров из 18 европейских государств [107, 162]. Европейская ассоциация банков тканей (EATB) является научной некоммерческой организацией, которая координирует и поддерживает аспекты банковского обслуживания тканей в Европе [107, 162].

В Азии также развивается трансплантация тканей, но имеет свои особенности ввиду социокультурных и религиозных моментов. Международное агентство по атомной энергии (International Atomic Energy Agency – IAEA) активно

поддерживает развитие банков тканей в более 30 государствах этого региона. Цена продуктов банков тканей, произведенных в странах Азии, составляет около 62,6 миллиона долларов. МАГАТЭ разработало программу развития тканевого банкинга в регионе, поддерживаемую университетами в Сингапуре и Буэнос-Айресе [174]. Под руководством МАГАТЭ создано и консолидировано 59 банков тканей в 15 странах региона, повышенено качество и безопасности тканей, реализовано восемь национальных проектов, два региональных проекта и два межрегиональных проекта; разработаны международные стандарты, кодекс практики и стратегий информирования общественности, а также применена программа контроля качества и гарантий качества во всех участвующих банках тканей [230]. IAEA является «локомотивом» развития банков тканей в Азии. В 1988 году создана Азиатско-Тихоокеанская ассоциация банковской хирургии (Asia Pacific Association of Surgical Tissue Banking – APASTB) [302].

В 2000 году в Бразилии создана Латино-Американская ассоциация банков ткани (Latin American Association of Tissue Banking – ALABAT) [231]. Сейчас функционируют около 200 банков тканей в этом регионе.

Первый банк с несколькими тканями был основан в Гаване в 1958 году. В то время в банке в качестве метода консервирования использовалась сублимационная сушка, а также облучение кобальтом 60 для стерилизации различных тканей [294].

В Африке также развивается тканевой банкинг. Создание банка тканей в Южной Африке началось в 60-х годах прошлого века. На сегодняшний день Южноафриканский банк тканей в настоящее время получает более 500 доноров в год [303].

В России нет единого банка тканей. Санкт-Петербургский банк сердечно-сосудистых гомографтов осуществляет коммерческую деятельность в этой отрасли. Самарский банк тканей занимается аллогенными материалами из костной и других видов соединительной ткани. Препараторы банка применяются в травматологии и стоматологии. В настоящее время для лечебных целей в Самарском банке тканей изготавливают более ста видов биоимплантатов «Лиопласт» ® - практически из всех видов соединительных тканей, разнообразных по форме, размерам, объему биоматериала в упаковке. Их получают из зрелой

пластинчатой костной ткани губчатой и компактной формаций, хрящевой, сухожилий, фасций, твердой мозговой оболочки [63]. За период с 1960 по 2000 год из тканевого банка РосНИИТО им. Р.Р. Вредена по заявкам лечебных учреждений было выдано около 56 тысяч трансплантатов. 43 лечебных учреждения Санкт-Петербурга и области, а также 58 лечебных учреждений других городов России сотрудничали с банком тканей в различные годы [64]. Тканевой банк "Аллоплант" был образован на базе Лаборатории консервации тканей в больнице №10 г. Уфы Приказом МЗ БАССР в 1983 году. В 1985 году Лаборатория изготавливала 7 видов аллотрансплантатов для офтальмохирургии [62]. В 1987 году выдано первое регистрационное удостоверение МЗ РФ на аллотрансплантаты «Аллоплант». К 1988 году количество трансплантатов составило уже 24 вида. В 1990 году создан Всероссийский Центр глазной и пластической хирургии. Аллотрансплантаты сегодня широко применяются в как стоматологии, челюстно-лицевой хирургии, травматологии, абдоминальной хирургии и хирургии печени, проктологии, сосудистой хирургии [62]. Тканевой банк Всероссийского центра глазной и пластической хирургии производит уже 96 разновидностей аллотрансплантатов [62].

### **1.3. Правовое регулирование использования гомографтов в РФ**

Согласно 47 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 02.07.2021) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации (с изм. и доп., вступ. в силу с 13.07.2021) изъятие органов и тканей для трансплантации (пересадки) у живого донора допустимо только в случае, если по заключению врачебной комиссии медицинской организации с привлечением соответствующих врачей-специалистов, оформленному в виде протокола, его здоровью не будет причинен значительный вред. Изъятие органов и тканей для трансплантации (пересадки) допускается у живого донора при наличии его информированного добровольного согласия [34]. Речь идёт о гомографте большой подкожной вены. Органы и ткани для трансплантации (пересадки) могут быть изъяты у трупа после констатации смерти в соответствии со статьей 66 настоящего Федерального закона

[34]. Согласно Приказу Минздрава России сосуды входят в перечень объектов трансплантации [51]. Согласно приложению к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации и Российской академии наук от 20 февраля 2019 г. № 73н/2 определён перечень клиник, имеющих право осуществлять забор, заготовку и трансплантацию органов и (или) тканей человека [52]. Также применение гомографтов регламентировано Законом РФ от 22 декабря 1992 г. № 4180-И «О трансплантации органов и (или) тканей человека» (с изменениями и дополнениями) [15]. Применение гомографтов в качестве материала для реконструкции находится в рамках правового поля РФ.

## **1.4. Современные исследования в области применения гомографтов**

### **1.4.1. Применение гомографтов при парапротезной инфекции**

Выполнен мета-анализ Antonopoulos C и соавторами, включающий 31 исследование, в том числе 1377 пациентов. Были исследованы исходные характеристики пациентов, результаты использования криоконсервированных артериальных аллотрансплантатов для реконструкции после аорто-подвздошной инфекции. Были рассчитаны объединенные пропорции с 95% -ной вероятностью исхода. Текущий мета-анализ проводился с использованием предпочтительных элементов отчетности для систематических обзоров и мета-анализов PRISMA. Среди ранних исходов 30-дневная смертность составила 14,91% (95% ДИ 11,78-18,31). Частота разрыва аллотрансплантата составила 5,90% (95% ДИ 2,77-9,88), в то время как объединенная дегенерация аневризмы/дилатация аллотрансплантата составила 4,99% (95% ДИ 1,60-9,68). Общая частота образования псевдоаневризмы после использования криоконсервированных артериальных аллотрансплантатов составила 3,11% (95% ДИ 1,60-4,98), в то время как частота тромботических/стенотических осложнений аллотрансплантата и перианастомотической инфекции составила 12,19% (95% ДИ 7,90-17,15) и 3,32% (95% ДИ 1,90-5,03) соответственно. Смертность во время наблюдения составила

19,24% (95% ДИ 11,97-27,58), в то время как смертность, связанная с аллотрансплантатом, во время наблюдения составила 3,58% (95% ДИ 1,56-6,15). Частота повторной операции, связанной с аллотрансплантатом, оценивалась в 24,87% (95% ДИ 17,89-32,51). Показано, что использование криоконсервированного аллотрансплантата представляется безопасным и долговечным вариантом с приемлемыми результатами для лечения аортоподвздошной инфекции [131]. Согласно исследованию Koskas F. с соавторами, двенадцати животным было выполнено торакоабдоминальное аортальное шунтирование с использованием либо артерии человека (n=6), либо синтетического трансплантата из политетрафторэтилена (ПТФЕ) (n=6). Через месяц была произведена бактериемия золотистым стафилококком. Через неделю после вызова бактерий животные выведены из эксперимента. Затем каждый трансплантат подвергался бактериологическому исследованию. Ни в одном из артериальных трансплантатов не было бактерий, в то время как в четырех из шести синтетических трансплантатов высеян стафилококк. Исследование Koskas F. с соавторами показало, что артериальные гомографты предпочтительнее при парапротезной инфекции, чем синтетические протезы [96]. Согласно многоцентровому исследованию США с использованием стандартизированной базы данных, было проведено в 14 из 20 учреждений с наибольшим объемом, которые использовали гомографты для реконструкции аорты в условиях инфекции или в условиях высокого риска инфицирования протезного трансплантата. Проанализировано двести двадцать пациентов (средний возраст 65 лет, соотношение мужчин и женщин – 1,6/1). Интраоперационные посевы показали инфицирование в 66% случаев. Средняя продолжительность пребывания в больнице составила 24 дня, а 30-дневная смертность составила 9%. Осложнения возникли в 24% случаев и включали стойкий сепсис (n=17), тромбоз гомографта (n=9), разрыв (n=8), рецидивирующую инфекцию (n=8), псевдоаневризму анастомоза гомографта (n=6), рецидив аортоэнтэрального свища (n=4) и компартмент-синдром (n=1). Пациенты с полным иссечением трансплантата имели значительно лучшие результаты. Десяти (5%) пациентам удалён аллотрансплантат.

Средний срок наблюдения составил  $30\pm3$  месяца. Свобода от осложнений, связанных с трансплантацией, эксплантацией трансплантата и потерей конечностей составила 80%, 88% и 97%, соответственно, через 5 лет. Проходимость первичного трансплантата составила 97% в течение 5 лет, а выживаемость пациентов составила 75% в течение 1 года и 51% в течение 5 лет. Это крупнейшее исследование показывает, что гомографты позволяют проводить реконструкцию аорты в условиях инфекции или у лиц с высоким риском инфицирования с более низкой смертностью, чем другие ранее сообщенные варианты лечения. Авторы считают, что гомографты следует рассматривать в качестве первой линии лечения инфекций аорты [316]. В исследовании Kieffer E. с соавторами оценены ранние и поздние результаты применения гомографтов для лечения инфекции синтетического трансплантата инфрааренальной аорты. Сравнены результаты у пациентов, с применением свежих гомографтов, с пациентами, с использованием криоконсервированных аллотрансплантатов. С 1988 по 2002 год прооперировано 179 пациентов. У 125 (69,8%) были первичные инфекции синтетического трансплантата, а у 54 пациентов (30,2%) были вторичные аортоэнтериальные свищи. Ранние и долгосрочные результаты замены аллотрансплантата, по крайней мере, аналогичны результатам других методов лечения инфекций трансплантата инфрааренальной аорты. Редкие специфические осложнения включают ранний или поздний разрыв аллотрансплантата и позднее расширение аорты. Эти осложнения значительно снижаются за счет использования криоконсервированных аллотрансплантатов, а не свежих аллотрансплантатов, и за счет отказа от использования аллотрансплантатов, полученных из нисходящей грудной аорты. [88]. Vogt и соавторами проанализировали хирургическое лечение 72 пациентов с микотическими аневризмами ( $n=29$ ) и/или инфицированием сосудистых протезов ( $n=26$  грудной аорты и  $n=46$  брюшной аорты). 38 пациентам применялся синтетический кондукт, 34 пациентам имплантировался криосохраненный артериальный гомографт. Выбор материала диктовался наличием гомографта на момент оперативного вмешательства. Использование криоконсервированных артериальных аллотрансплантатов превосходило

традиционную хирургию с точки зрения выживаемости ( $P=0,008$ ), продемонстрировано снижение продолжительности интенсивной терапии в год наблюдения ( $P=0,001$ ), снижение продолжительности послеоперационной антибиотикотерапии ( $P=0,002$ ), снижение частоты осложнений ( $P=0,002$ ), ликвидация инфекции (91% против 53%;  $P=0,001$ ). Кроме того, затраты были на 40% ниже в группе применения гомогraftов ( $P=0,005$ ). Сделан вывод о более эффективном методе лечения микотических аневризм и инфицированных сосудистых протезов с применением артериальных гомогraftов, относительно применения синтетических кондуитов [133]. По данным Карпенко А. А. с соавторами, использование криосохраненных аортальных бифуркационных гомогraftов позволяет ликвидировать очаг инфекции в забрюшинном пространстве, восстановить проходимость аорто-бедренного сегмента и сохранить нижние конечности [36]. По данным Дмитриева О.В. с соавторами, применение в качестве пластического материала трупных гомогraftов у больных с инфицированием синтетического протеза следует рассматривать в качестве альтернативы другим протезам [57], а также использование гомогraftов позволяет выполнить репротезирование брюшной аорты при инфицировании синтетического протеза и одновременную реконструкцию бедренно-подколенного сегмента [53].

По данным Хомчук И.А. с соавторами, трупные артерии имеют право находиться в арсенале сосудистого хирурга для реконструктивных операций на магистральных артериях нижних конечностей, хотя и требуют дальнейшего исследования [74].

#### **1.4.2. Применение гомогraftов при критической ишемии**

Критическая ишемия является возможным показанием для применения трупных гомогraftов, но их имплантация здесь показывает неоднозначные результаты. По данным Guevara-Noriega K. с соавторами, артериальные гомогraftы представляют собой неоптимальную альтернативу. Выполнен ретроспективный анализ (с января 1995 по январь 2014 года) пациентов с критической ишемией, которым требовалось инфраингвинальное шунтирование с

использованием гомографтов из Реестра трансплантации в Испании. Всего проанализировано 149 пациентов с критической ишемией (средний возраст 70,1 года). Частота окклюзии, инфицирования и дилатации трансплантата составила 52,3%, 6,0% и 5,4% соответственно. Общая 30-дневная смертность составила 0,7%. Пятилетний показатель первичной проходимости и коэффициент восстановления конечностей составили 38,6% и 50,2% соответственно. Выживаемость в течение 5 лет составила 54,2%. Частота серьезных нежелательных явлений в конечностях без осложнений составила 21,5% в течение 5 лет. Пятилетние результаты не оптимальны, и требуется больше исследований [179]. По данным Masmejan S. с соавторами, криоконсервированные артериальные гомографты являются подходящей альтернативой для спасения конечностей дистальными шунтами при отсутствии аутологичных подкожных вен. С января 2006 года по декабрь 2015 года для дистального шунтирования было использовано 42 криоконсервированных артериальных аллотрансплантата. Вторичной проходимость через один, два и пять лет составила 81%, 73% и 57% соответственно. Первичная проходимость через один, два и пять лет составили 60%, 56% и 26% соответственно. Спасение конечностей за один, два и пять лет составили 89%, 89% и 82% соответственно. Выживаемость в течение одного, двух и пяти лет составила 92%, 76% и 34% соответственно. Через 30 дней серьезные ампутации и серьезные неблагоприятные сердечные события составили один и ноль, соответственно [290]. По данным мета-анализа Albers M., с соавторами, получено представление о долгосрочной проходимости трансплантата после шунтирования синтетическим протезами из ПТФЭ на инфраплитеальном сегменте. Пятилетняя первичная проходимость составила 39,7%, вторичная проходимость составила 55,7%, что является не вполне приемлемо для реальной практической ситуации [225]. Исследование Калинина Р.Е. с соавторами, демонстрирует, что использование гомографтов является эффективным способом реконструктивного вмешательства у пациентов с критической ишемией при отсутствии подходящей аутовены и невозможности использования синтетического протеза [42].

### 1.4.3. Применение гомографтов в реконструктивной хирургии ПСД

История развития хирургии сосудистого доступа тесно связана с развитием ГД [206]. Впервые термин «диализ» ввёл в своей работе шотландский химик Thomas Graham в 1854 году для описания процесса осмотической диффузии веществ через полупроницаемую мембрану [301]. В 1913 году John Abel и его коллеги Rowentry и Turner из Балтимора создали устройство для удаления растворенных веществ из крови собак и назвали его «искусственной почкой» [155]. Позднее в 1924 году немецкий ученый Georg Haas впервые провел процедуру ГД для лечения пациента с уремией. При этом он использовал стеклянные трубки для забора крови из лучевой артерии и возврата её в локтевую вену, а длительность самой процедуры составила всего 15 минут. В связи с крайне малой площадью поверхности диализных 12 мембран, которая на тот момент редко превышала  $2\text{ м}^2$ , процедура ГД оставалась неэффективной. В 1943 году молодой голландский учёный Willem Kolff совместно с Berk разработал «барабанный» диализатор, имеющий большую площадь мембранный поверхности, с помощью которого впервые добился успешного выведения человека из уремической комы 3 сентября 1945 года [232]. Несмотря на это, длительное лечение ГД по-прежнему оставалось невозможным по причине быстрого истощения резерва сосудистого доступа. Канюляция артерии требовала выполнения открытого хирургического доступа к ней, после чего артерия на значительном протяжении оказывалась непригодной для повторной процедуры. В связи с этим, ГД активно применялся только у пациентов с острой почечной недостаточностью. Об использовании данного метода с целью проведения хронического ГД не могло быть и речи. Ситуация резко изменилась в 1960-х годах, когда Quinton, Dillard и Scribner натолкнулись на идею соединения артерии и вены с помощью канюль и резиновой трубки, предложенную ранее Nils Alwall. Доработанная ими конструкция представляла собой две канюли из тонкостенных тефлоновых трубок, имплантированных в лучевую артерию и подкожную вену (v. cephalica) в нижней части предплечья. Наружные концы шунта соединялись изогнутой тефлоновой трубкой [185]. Таким образом, в 1960-м году,

благодаря впервые сформированному постоянному сосудистому доступу, было положено начало лечению пациентов с почечной недостаточностью методом хронического ГД. Одна из наиболее важных и прогрессивных разработок, позволившая расширить интерес к хроническому ГД, была сделана Cimino совместно с Brescia и Appell [206]. 19-го февраля 1965 года ими впервые была выполнена операция по формированию АВФ для последующего проведения ГД, используя артериализированную вену. Врач-хирург Appell сформировал анастомоз по типу «бок в бок» между лучевой артерией и подкожной веной (*v. cephalica*) в 13 области запястья, предварительно выполнив артерио- и венотомию на протяжении 3-5 мм. Впоследствии в научных изданиях периодически сообщалось о различных вариантах формирования анастомоза при создании АВФ. Sperling в 1967 году успешно выполнил анастомоз по типу «конец в конец» [82], однако, из-за частого развития стилл-синдрома подобный вид фистул не подходил в качестве метода выбора при формировании первичного сосудистого доступа. Позднее, в 1968 году немецкий хирург Lars Röhl сообщил об успешном опыте формирования тридцати артериовенозных анастомозов по типу «конец вены в бок артерии». В настоящее время именно этот вариант формирования АВФ остается методом выбора для создания ПСД [25]. Появление в сосудистой хирургии синтетических протезов дало новый виток развитию хирургии сосудистого доступа. В 1976 году Baker представил первые результаты использования протезов из политетрафторэтилена (PTFE) при формировании доступа у 72 больных, которые оказались достаточно оптимистичными. Использование дакрона в качестве материала для протеза, напротив, оказалось малоуспешным. PTFE и по сей день остаётся наиболее предпочтительным материалом при создании протезов для формирования ПСД [170]. Позднее, после публикации Gordon и Glanz «Лечение стенозов диализных фистул и шунтов методом транслюминарной ангиопластики» в 1982 году, началась эра чреспокожных хирургических вмешательств на сосудистом доступе. Накопленный опыт эндоваскулярных хирургов продемонстрировал, что плохая техника пункции ПСД не только приводит к скорой утрате доступа, но и способствует развитию стенозов и ложных аневризм. Таким образом, хирургия

сосудистого доступа стала междисциплинарной областью современной медицины. Основанная 14 пионерами из области нефрологии, она постепенно вовлекала в себя тогда ещё молодую дисциплину, какой являлась сосудистая хирургия. С начала 1970-х годов с ростом количества осложнений при формировании ПСД нефрологи всё больше старались привлекать к сотрудничеству сосудистых хирургов. Многие годы формирование сосудистого доступа остаётся исключительно хирургической задачей. Это требует не только организации работы с целью сохранения поверхностных вен пациента на предиализном этапе, наблюдения и ухода за уже сформированным ПСД, но и свежих теоретических знаний в сфере хирургии сосудистого доступа, а также обеспечения тесного сотрудничества специалистов нефрологического, диализного, ангиохирургического и рентген-хирургического отделений [5]. На сегодняшний день необходим новый комплексный подход к проблеме постоянного сосудистого доступа с учетом допущенных в прошлом ошибок и накопленного опыта. Одним из первых шагов к этому стало опубликованное в 2008 году Обществом Сосудистых Хирургов (Society for Vascular Surgery, SVS) практическое руководство по формированию и поддержанию постоянного сосудистого доступа [299]. Эксперты постарались охватить многие вопросы, которые возникают в процессе лечения: сроки поступления больного в нефрологическое отделение, инструментальное обследование, тактика при формировании и поддержании ПСД, профилактика развития осложнений и их лечение.

Пациентам, которым по тем или иным причинам невозможно сформировать нативную АВФ, показано формирование ПСД с использованием синтетического сосудистого протеза [238]. Идеальный материал для протеза должен обладать следующими свойствами: биосовместимость, атромбогенность, устойчивость к инфекции, простота имплантации, экономичность/доступность, устойчивость к многократным пункциям [32]. В настоящее время в сосудистой хирургии применяются протезы из различных материалов (дакрон, полиуретан и др.) [26], однако, в качестве шунта при формировании ПСД лучше других себя зарекомендовали протезы из ePTFE (expanded polytetrafluoroethylene, растянутый политетрафторэтилен) - биологически инертного синтетического полимера на

основе углерода и флюорина. ПСД с использованием протеза в настоящее время наиболее широко распространены в Соединенных Штатах Америки [126]. Основными преимуществами создания протезного АВШ являются относительная простота формирования и отсутствие как такового периода созревания фистулы, а, следовательно, возможность проведения ГД в кратчайшие сроки после оперативного вмешательства. При отсутствии адекватного венозного русла и неудачных попытках формирования нативных АВФ на предплечье, в дальнейшем предпочтение также отдаётся имплантации протеза [238]. Частота тромбозов протезного АВШ крайне низка в раннем послеоперационном периоде, однако, в долгосрочной перспективе показатели выживаемости резко снижаются и составляют по данным различных авторов от 40% до 54% [97, 249]. Другим недостатком служит тот факт, что протезный материал является субстратом для развития инфекции [97, 181]. Также наличие синтетического протеза увеличивает риск развития стенозов, обусловленных гиперплазией неоинтимы. Большинство стенозов локализуется в области сформированных анастомозов, что со временем приводит к снижению кровотока и, как следствие, к утрате доступа [313]. При возникновении значимых стенозов для сохранения функции ПСД применяют баллонную ангиопластику и стентирование [322]. В настоящее время исследования в области тканевой инженерии направлены на создание полноценного аутологичного протеза с имплантированными на его поверхность фибробластами и эндотелиальными клетками пациента [152]. Ожидается, что подобная технология позволит значительно снизить частоту развития тромботических и инфекционных осложнений при формировании ПСД с использованием протеза.

Инфицирование постоянного сосудистого доступа для гемодиализа можно рассматривать в качестве показания для применения венозного гомографта в качестве материала для реконструкции доступа. Калинин Р. Е. с соавторами, показывает, что применение «влажносохранённых» гомографтов от донора со смертью мозга является предпочтительным способом при инфицировании постоянного сосудистого доступа для гемодиализа [71].

Применение артериальных гомографтов для использования в формировании

постоянного сосудистого доступа изучено корейскими коллегами под руководством Tae-Yong Ha [113]. Это одноцентровое когортное исследование было направлено на проверку гипотезы о том, что использование криоконсервированного артериального аллотрансплантата может быть реальной альтернативой применения использования протезного трансплантата. В период с апреля 2012 года по март 2013 года 20 пациентам выполнили сосудистый доступ с использованием криоконсервированного артериального аллотрансплантата при неудачных или неудавшихся сосудистых доступах, и 53 пациента с использованием протезного трансплантата. Средняя продолжительность временного интервала от установки перманентного катетера зависимости формирования, постоянного сосудистого доступа до удаления ЦВК, была значительно больше для доступов с использованием протезного трансплантата, чем для криоконсервированного артериального аллотрансплантата ( $34,4 \pm 11,39$  дней против  $4,9 \pm 8,5$  дней,  $P < 0,001$ ). В группе аллотрансплантата использование сосудистого доступа началось в течение 7 дней у 16 пациентов (80%), а у 10 пациентов — сразу со дня операции. Первичная (без ассистенции;  $P=0,314$ ) и кумулятивная (с ассистенцией;  $P=0,673$ ) выживаемость при доступе была одинаковой в двух группах. Послеоперационных осложнений, связанных с использованием криоконсервированного подвздошного артериального аллотрансплантата, не наблюдалось, за исключением одного пациента, у которого развилась гематома раны. Сделан вывод, что сосудистый доступ с использованием криоконсервированного артериального аллотрансплантата может позволить провести немедленный гемодиализ без процесса созревания или заживления, что приводит к выживаемости доступа, сопоставимой с выживаемостью при доступе с использованием протезного трансплантата [113].

В исследовании Peter H. Lin с соавторами, проанализировано лечение инфекции ПСД. Использованы криоконсервированные трупные венозные гомографты. Рассмотрены функциональные и антигенные характеристики, а также клинический опыт использования криоконсервированного человеческого венозного гомографта в диализном доступе. Также описана хирургическая техника

использования венозного гомографта. Сделан вывод - криоконсервированный венозный аллотрансплантат является приемлемым трансплантатом в ситуациях с трудным доступом к гемодиализу. Он дает хирургам возможность справиться с инфицированным трансплантатом за одну операционную процедуру с низкой частотой повторного заражения и проходимостью трансплантата, аналогичной замене протезного трансплантата синтетическим кондуктом без инфицирования [221].

В исследовании Caroline C. Jadlowiec, с соавторами, изучено применение криоконсервированных венозных аллотрансплантатов (трупные вены). Это 10-летнее ретроспективное исследование. Показаниями к использованию трупных вен были: активная или недавняя инфекция (41,5%), «рецидивирующую неудачу» формирования доступа (43,4%), пожилой возраст пациента (9,4%). Наблюдаемые показатели первичной проходимости составили 84,9% (30 дней), 22,6% (1 год) и 16,0% (2 года). Вторичная проходимость составила 93,4% (30 дней), 66,0% (1 год) и 52,8% (2 года). Выявлены тромбоз (19,1%), инфекция (11,7%) и разрыв (11,7%). Показатели как первичной, так и вторичной проходимости трупных вен весьма сопоставимы с зарегистрированными показателями проходимости трансплантатов из политетрафторэтилена (ПТФЭ) и позволяют поддерживать доступ к диализу на протяжении всей жизни. Результаты исследования показывают, что трупные вены следует рассматривать для пациентов, которым необходим сосудистый доступ при наличии инфекции. Они также могут быть жизнеспособной альтернативой трансплантатам из ПТФЭ у пожилых людей и пациентов с ограниченными возможностями доступа [137].

В исследовании Caroline C Jadlowiec, с соавторами, изучены результаты формирования постоянного сосудистого доступа нативных АВФ (70 пациентов), трансплантатов из политетрафторэтилена (PTFE) (70 пациентов) и с помощью трупных гомографтов (70 пациентов). Это 11-летняя ретроспективная серия случаев, проведенная в одном учреждении, в которой оцениваются результаты 210 пациентов. Пациенты были сопоставлены по возрасту, полу и месту доступа. Послеоперационные конечные точки для всех групп включали первичную и вспомогательную проходимость, причину отказа от доступа и выживаемость.

Пациенты были сопоставимы по возрасту ( $P=0,8707$ ), полу ( $P=0,6958$ ) и месту доступа, и существенных различий между группами не наблюдалось. Нативные фистулы показали лучшую первичную проходимость через 30 дней (100%,  $P=0,001$ ), 1 год (64,3%,  $P<0,0001$ ) и 2 года (54,3%,  $P=0,0091$ ) по сравнению с синтетическими и трупными кондуктами. Синтетические протезы продемонстрировали сниженную проходимость через 30 дней (84,3%,  $P=0,0009$ ), 1 год (50,0%,  $P<0,0001$ ) и 2 года (32,9%,  $P=0,0001$ ) по сравнению с группами нативных фистул и трупных гraftов. В целом, нативные АВФ показали самую высокую проходимость в любых временных точках, за ней следовали гомографты и синтетические кондукты соответственно. Не было выявлено существенной разницы между группами нативных АВФ и гомографтов в отношении вторичной проходимости через 30 дней (98,6% против 97,1%,  $P=1,0000$ ), 1 год (81,4% против 78,6%,  $P=0,6749$ ) и 2 года (68,6% против 51,4%,  $P=0,0573$ ). У пациентов с синтетическими гraftами наблюдалось снижение выживаемости (лет) после создания доступа по сравнению группами нативных АВФ и гомографтов ( $P=0,0003$ ). Результаты еще раз подтверждают возможность использования трупной вены для доступа к хирургии гемодиализа. Как продемонстрировано в этом сравнительном исследовании, они способны обеспечить благоприятные результаты в отношении проходимости, долговечности доступа и выживаемости пациентов. Эти текущие результаты указывают на то, что трупная вена является устойчивой альтернативой PTFE для доступа к хирургии гемодиализа и должна соответственно рассматриваться для пациентов с трудным доступом [92].

По данным Ronald J. Halbert, синтетические протезы являются подходящим вариантом для сосудистого доступа у некоторых пациентов, находящихся на гемодиализе [251]. Расширенный политетрафторэтилен (ePTFE) стал доминирующим материалом для таких протезов, отчасти благодаря инновациям в конструкции протезов и хирургических вмешательствах для снижения осложнений и улучшения показателей проходимости. Ronald J Halbert с соавторами проведён систематический обзор и метаанализ, обобщающий результаты недавних исследований ePTFE при гемодиализе в соответствии со стандартами PRISMA.

Поиск литературы проводился в нескольких базах данных для выявления наблюдательных и интервенционных исследований проходимости гraftа и риска инфекции. Первичные, первично-ассистированные и вторичные показатели проходимости анализировались через 6, 12, 18 и 24 месяца после установки. Графики выживаемости протеза Каплана-Майера были оцифрованы для воссоздания данных на уровне отдельных пациентов. Показатели проходимости были объединены с использованием модели случайных эффектов. Найдено 32 исследования, соответствующих критериям отбора, которые были опубликованы с 2004 по 2019 год. Всего было включено 38 групп исследований трансплантатов ePTFE, что представляет собой 3381 установленный синтетический доступ. Средние показатели первичной, первично-ассистированной и вторичной проходимости через 1 год составили 41% (95% ДИ, 35%–47%), 46% (95% ДИ, 41%–51%) и 70% (95% ДИ, 64%–75%) соответственно. Средние показатели проходимости через 24 месяца составили 28% (95% ДИ, 22%–33%), 34% (95% ДИ, 27%–41%) и 54% (95% ДИ, 47%–61%) соответственно. Наблюдалась высокая степень гетерогенности между исследованиями. Общий риск инфекции не был последовательно зарегистрирован, но среди доступных исследований объединенная оценка составила 9% на пациенто-год (95% ДИ, 6% до 12%). Этот метаанализ дает актуальную оценку эффективности ePTFE в контексте улучшенных конструкций трансплантатов и улучшенных методов вмешательства [251].

## 1.5. Биодеградация сосудистых гомографтов

Биодеградация, вследствие развития иммунных реакций реципиента является большой проблемой трансплантологии в целом и использования гомографтов в частности.

Имеются данные о том, что свежие аллотрансплантаты подвержены иммуноопосредованной дилатации в отличие от криоконсервированных. Исследование было проведено на крысах, но точных механизмов этих потенциально клинически значимых данных выявлено не было [128].

Prager с соавт., рекомендуя использование свежих гомографтов для пациентов с критической ишемией, указывают на необходимость применения комбинированной иммуносупрессивной терапии (циклофосфан, преднизолон, миофенолата мофетил). Также говоря о необходимости разработки методов контроля иммуноопосредованной деградации гомографтов, так как нет четких биохимических маркеров, указывавших на это, а рутинное гистологическое исследование не представляется возможным. Одним из предикторов дегенерации рассматривается отек интимы, который обнаруживается при ультрасонографии [172].

Ряд авторов придерживается мнения о лучшей проходимости и меньшем количестве осложнений, именно, у криоконсервированных гомографтов [88, 128, 300].

Эндотелий, перициты и подлежащие гладкомышечные клетки играют ключевую роль в функционировании гомографтов. Трансплантаты сосудов должны иметь полный клеточный состав, чтобы поддерживать гомеостатические функции, включая адекватную перфузию, поддержание селективной проницаемости, профилактику тромбоза и участие в иммунном надзоре. Повреждение клеток, в основном эндотелиальных, может вызвать дисфункцию, которая нарушает функционирование артерий [20]. Эндотелиоциты трансплантата могут активироваться медиаторами врожденного и приобретенного иммунитета для участия в воспалении трансплантата, способствующем как ишемической и реперфузионной травме, так и отторжению. Различные формы отторжения могут по-разному влиять на клетки трансплантата, начиная от тромбоза и нейтрофильного воспаления при сверхостром отторжении, эндотелиолиту (интимному артерииту) при остром клеточном или опосредованном антителами отторжении, соответственно, и активации CD4+ лимфоцитов в пролиферирующем субинтимальном слое и диффузному стенозу просвета при хроническом отторжении. Также имеются данные за развитие деградации коллагенового каркаса и гибель гладкомышечных клеток, что ведет к дилатации и снижению прочности стенки гraftа и возможному его разрыву [84].

При доказанном наличии иммуноопосредованного поражения гомографтов, нет данных за активный цитолиз и прогрессирование эндотелиальной дисфункции.

Эндотелиальная дисфункция является важным фактором развития неблагоприятных событий в послеоперационном периоде и ее анализ имеет большое значение для больных с поражением магистральных артерий нижних конечностей [13]. Анализ функционирования, путем оценки маркеров эндотелиальной дисфункции, мог бы быть предиктором развития отдаленных неблагоприятных событий, связанных с деградацией трансплантата. Также стоит оценивать маркеры реперфузионного поражения для возможной коррекции терапии и улучшения отдаленных результатов [103].

Неоднозначная информация имеется относительно биодегенерации как свежих, так и криоконсервированных гомографтов. Ряд авторов указывает, что криоконсервированные аллотрансплантаты превосходят свежие по параметрам целостности интимы, отсутствия отторжения хозяином и снижения поверхностной тромбогенности, отсутствия необходимости подбора по системе АВ0 [135]. Другие же указывают, что эндотелиальная выстилка и мышечные клетки трансплантата разрушаются в процессе консервации. Токсичность консервантов, особенно с добавлением антибиотиков, механическое воздействие во время криоконсервации, спонтанная гибель клеток и, наконец, уничтожение выживших клеток иммунокомпетентными клетками хозяина, предположительно, вызывают потерю эндотелия. Для улучшения проходимости гомографтов, предотвращение дегенерации и сохранение эндотелия, вероятнее всего, имеют решающее значение [103].

Если говорить о криоконсервации и ее влиянии на эндотелиальные клетки, то можно определенно видеть ее токсическое действие, оказывающее тотальное деструктивное воздействие. Но для предотвращения разрушения эндотелиальных клеток используются криопротективные и питательные среды (Диметилсульфоксид и питательная среда Е-199 [135]. Это позволило улучшить результаты сохранения эндотелия, определяемые путем оценки реакции констрикции и дилатации при введении различных медиаторов после оттаивания гомографтов (Эндотелина -1, простагландина F-2 альфа, гистамина, тромбина). Без криопротективных и питательных сред сократительной деятельности после разморозки не наблюдалось, с их использованием она сохранялась, хоть и на

сниженном уровне, что говорит о частичной сохранности клеточного состава [187].

## 1.6. Механические свойства тканей кровеносных сосудов

Биологическая ткань (биоткань) – система клеток и межклеточных структур, объединённых общей функцией, строением и происхождением. Биоткань представляет собой сложную композиционную структуру с анизотропными свойствами, которые отличны от свойств её отдельных компонентов и зависят от функции ткани. Комплекс тканей, объединённых общей функцией, структурной организацией и развитием представляет собой орган. Несколько органов, выполняющих определённую функцию, объединяются в систему органов – функциональную систему [4]. Особое место в функционировании живого организма отведено сердечно – сосудистой системе. В её состав входят клетки и межклеточный матрикс. Механические свойства кровеносных сосудов, прежде всего, и обусловлены состоянием межклеточного матрикса – эластина и коллагена. Эластин – это упругий белок с переменным модулем упругости ( $E=1-6 \times 10^5$  Па). Коллаген – волокнистый белок с нелинейными свойствами ( $E=1 \times 10^7 - 1 \times 10^8$  Па) [4]. Известно, по морфологическому строению (соотношение коллагена и эластина) кровеносные сосуды разделяют эластические, мышечные и смешанные. К артериям эластического типа относят аорту, лёгочный ствол и лёгочные артерии, брахиоцефальный ствол, подключичную и общую сонную артерии. К артериям мышечного типа относят интракраниальные артерии, плечевая, лучевая и подколенная артерии. Большинство вен также имеют мышечный тип строения. К смешанному типу строения можно отнести наружную и внутреннюю подвздошные артерии, бедренные артерии, артерии внутренних органов. Сосуды мышечного типа стареют медленнее [4]. В Таблице 1 представлены средние значения механических характеристик нативных сосудов (возраст 39-40 лет) [4].

Таблица 1 – Механические характеристики магистральных сосудов [98]

Кровеносный сосуд	$h_0$ , мм	$\sigma_1$ , МПА	$\varepsilon_1$	$E_1^k$ , МПА при $\sigma_1$ , МПА			
				0,05	0,1	0,2	0,4
Аорта: передняя стенка задняя стенка	2,35	1,11	0,455	0,84	1,36	2,52	3,89
	2,26	0,71	0,419	1,0	1,72	2,44	3,45
Артерия: общая сонная внутренняя сонная общая подвздошная бедренная	1,66	1,99	0,607	0,78	1,25	2,49	4,24
	1,59	1,56	0,524	0,82	1,31	2,51	4,22
	1,63	1,86	0,390	0,97	1,7	3,11	5,65
	1,89	1,32	0,400	1,01	1,68	3,14	5,36
Большая подкожная вена	1,52	3,92	0,373	2,13	2,13	5,3	8,5
Примечание - $\sigma_1$ -разрушающее напряжение; $\varepsilon_1$ - разрушающее относительное удлинение в продольном направлении; $h_0$ - начальная толщина стенки сосуда; $E_1^k$ - модуль упругости в продольном направлении							

Предельная деформация сосудов помимо соединительнотканного компонента зависит также от гладкомышечной ткани [4].

Все многообразие применяющихся в современной сосудистой хирургии протезов кровеносных сосудов можно разделить на две большие группы: биологические и искусственные протезы.

К группе биологических протезов относятся:

- 1) аутотрансплантаты – протезы из собственных тканей человека;
- 2) изотрансплантаты – протезы из однородного в генетическом отношении материала (например, в случае однояйцевых близнецов или клонирования);
- 3) аллотрансплантаты (гомографты) – протезы из тканей другого человека;
- 4) ксенотрансплантаты – протезы, изготовленные из специально обработанных сосудов животных.

Небиологические заменители кровеносных сосудов человека – эксплантаты подразделяются по способу изготовления на текстильные и не текстильные. Первые из них бывают вязаными, плетеными или ткаными [58] (Рисунок 1).

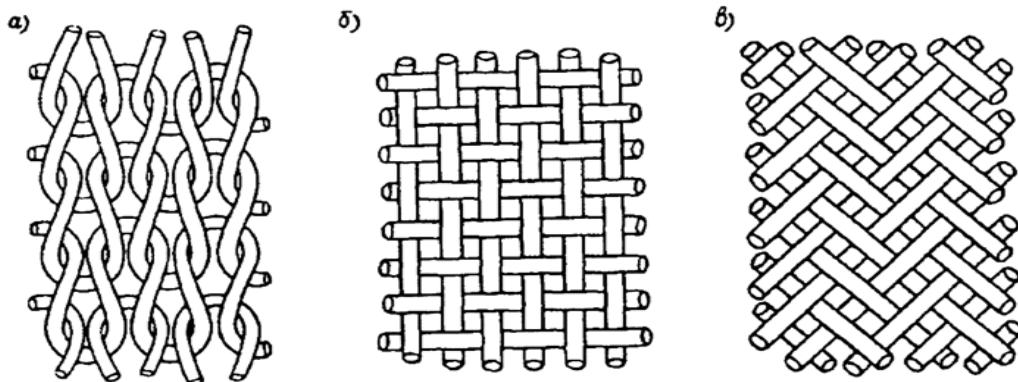


Рисунок 1 – Схемы переплетения нитей в стенке вязаного (а), тканого (б) и плетеного (в) протезов [58].

Вязаные протезы эластичны и гибки. Особенности трикотажного переплетения в стенке вязаного сосудистого протеза позволяют разрезать трубку в любом направлении, вырезать в ней отверстия. При этом не происходит «разлохмачивания» краев трансплантата, так как концы нитей разрезанных петельдерживаются в переплетении за счет сил трения, возникающих в точках контакта с петлями предыдущего ряда. Такие протезы применяются главным образом при восстановительных операциях на дуге аорты, ее ветвях, но не имеют большого значения для пластики периферических сосудов. Широко используются при закупорках артерий аорто-подвздошной зоны, но почти не применяются при облитерирующих заболеваниях периферических артерий. Протез обладает хорошей «вживляемостью» в ткани организма, но ему присущ такой недостаток, как большая хирургическая порозность. Предварительное пропитывание кровью позволяет уменьшить этот недостаток, но не избавится от него [58].

Тканые протезы обладают весьма значительной прочностью, и края трубы разлохмачиваются незначительно. Такое переплетение нитей позволяет организовать производство бифуркационных протезов. Важным недостатком таких протезов является их повышенная жесткость, что делает их непригодными для пластики артерий малого диаметра [58].

Напротив, у плетеных протезов отсутствует жесткость. Им присуща высокая эластичность, несдавливаемость окружающими тканями. Они не перегибаются под острым углом. Технология изготовления, предусматривающая переплетение по

диагонали, создает менее плотную стенку, легко проницаемую для живых тканей. Но плетеные протезы обладают такими недостатками, как разлохмачивание и невозможность изготовления из них бифуркационных конструкций.

Нетекстильные искусственные протезы изготавливаются из большого числа различных материалов, могут быть пропитаны различными составами, улучшающими их свойства, иметь композитное строение (применяется армировка, гофрирование). По форме искусственные протезы в виде монолитных трубок делят на линейные, конические, бифуркационные, с наружной спиралью [58].

Протезы должны соответствовать следующим основным биологическим, биомеханическим и технологическим требованиям [3]:

1) биосовместимость или способность «затечиваться» в организме реципиента;

2) нетромбообразующий материал внутренней стенки;

3) наличие эластичности, близкой к эластичности сосуда;

4) структура, обеспечивающая высокий предел прочности;

5) разнообразие размеров, позволяющее максимально широко и эффективно применять протезы, а также такие характеристики, как возможность изготовления в массовом производстве, легкость предварительной обработки и последующей стерилизации.

За годы применения в хирургической и исследовательской практике различных типов протезов сформировалась позиция, что наилучшими характеристиками с точки зрения как биологической, так и механической совместимости обладают биологические протезы [44]. И, хотя биологические протезы в гораздо большей степени, чем синтетические, подвержены деградации после имплантации, на сегодняшний день их широко используют в реконструктивно-восстановительных операциях.

Трансплантаты из расширенного политетрафлорэтилена (ПТФЭ или ePTFE) изготовлены путем вытеснения полимера и дальнейшего механического растягивающего процесса, что приводит к созданию микропористой трубы, составленной из твердых узлов ПТФЭ, связанных волокнами того же самого

материала. Длина волокон сходна с размером поры, и, хотя происходит врастание внутрь фибробластов и капилляров, эти трансплантаты микропористые. Это является прекрасным результатом по сравнению с лучшими вязанными дакроновыми протезами, которые имеют среднюю пористость между 1500 и 2500 (мл/мин/см<sup>2</sup> воды при 120 мм рт. ст.). Основные качества ПТФЭ, благодаря которым представляется желательным его использование в качестве материала для протезов-заменителей артерий полностью удовлетворяют основным критериям: химическая инертность, гидрофобность, высокая электроотрицательность, что ведет к повышенной агробиогенности. Эти же самые качества делают его кровенепроницаемым, устранивая потребность в предварительной пропитке [58].

Опыт операций на сосудах продемонстрировал имеющуюся потребность в протезе длительного действия и привел к основной модификации ПТФЭ трансплантата – внутренняя камера из микропористого ПТФЭ, имитирующая стенку сосуда и тонкая, почти невидимая внешняя оболочка (пористая, но не микропористая), обеспечивающая прочность в окружном направлении. Таким образом, было существенно увеличено значение разрывного давления в поперечном направлении [58].

Существует ряд методов исследований механических свойств кровеносных сосудов искусственных протезов. Исторически сложилось так, что первые опыты над сосудами проводились по методикам, разработанным для испытаний изделий в резинотехнической промышленности. Сосуд представляли в виде ортотропного объекта и исследовали свойства отдельных полосок и площадок, вырезаемых в направлениях главных осей, и испытываемых при 1- и 2-осном нагружении, а результаты эксперимента экстраполировали на свойства всего сосуда в целом. Большинство из этих методов предполагало статический режим испытаний [59].

Наряду с видимыми преимуществами (возможностью дифференцированной оценки пораженных и здоровых участков стенки, относительной простотой оснастки) у этих методов имелись и существенные недостатки: субъективность интегральной оценки свойств сосудов, основанной на результатах испытаний отдельных участков, невозможность оценки свойств сосудов *in vivo*, упрощенность

ортотропной модели по сравнению с реальным сосудом, малая сопоставимость результатов различных исследований, вызванная различием в методиках регистрации и нагружения сосуда. Поэтому в дальнейшем сформировались, во-первых, системный подход к исследованию свойств, во-вторых, проявилось стремление к некоторой стандартизации методов исследования (для возможности сопоставления результатов исследований), в-третьих, произошел постепенный переход к динамическим и статическим методам исследования сосудов (а равно и их заменителей биологического и искусственного происхождения) как тонко- и толстостенных трехмерных оболочек. Важно отметить развитие таких методов исследования, как математическое и физическое моделирование на основе теории сопротивления материалов, математического анализа и физики, данных биомеханики. При этом упомянутые методы редко применяются в «чистом» виде, как правило, они дополняют друг друга, поэтому практически следует говорить о развитии физико-математических методов исследования [65].

Одним из основных требований к существующим методикам является универсализация и возможность сравнения результатов экспериментов разных исследователей. Как будет видно ниже, зачастую для одинаковых параметров сосудистой стенки получаются данные, отличающиеся более чем в 2–3 раза. Подобной универсальности можно было бы добиться с помощью специального комплекса, предназначенного для измерения прочностных и усталостных характеристик различных материалов [66].

Методы математического моделирования позволяют анализировать с помощью математического аппарата и физических закономерностей поведение сосудов или их упрощенных моделей в реальности или в физическом эксперименте, служа в основном для качественной и количественной оценки и описания свойств выбранных моделей сосуда. Применение математических методов моделирования позволяет получить, несмотря на всю условность замещения реального сосуда моделью в 3-мерном пространстве, достаточно хорошие результаты [65,66].

При рассмотрении методов исследований также следует внимание на

эксперименты на животных *in vivo*, позволяющие получить характеристики не резецированных сосудов и имплантатов [66].

Полученные на подобных устройствах результаты, в частности форма, частота и порядок величины основных параметров сосуда, положены в основу создания стендов для экспериментов *in vitro*. Вопросы, касающиеся биомеханических свойств протезов, вполне разрешимы на относительно простой модели стенда, позволяющей проводить оценку протезов и давать рекомендации как их изготовителю, так и сосудистому хирургу по применимости и модернизации существующих конструкций сосудистых трансплантатов [66].

### **1.7. Маркеры дисфункции эндотелия: эндотелин-1 (ЭТ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6), эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS), простациклин (PGI2)**

Бессспорно, одним из ведущих механизмов прогрессирования атеросклероза является дисфункция эндотелия [210, 234]. Сегодня доказана роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании атеросклероза [91, 125, 153, 156, 256, 260, 280, 314, 317, 319]. Для определения дисфункции эндотелия перспективными маркерами являются эндотелин-1 (ЭТ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6), эндотелиальная синтаза азота (eNOS), простациклина (PGI2) [194, 240, 264, 278, 284, 287, 298]. Существует много неизученных вопросов, связанных с применением гомографтов от посмертного донора, несмотря на широкое освещение этой проблематики в мировой литературе [109, 122, 129, 130, 132, 134, 136, 138, 154, 215, 247, 252, 271, 274, 308]. Одним из них является изменение функции эндотелия и прогрессирование атеросклероза при использовании гомографтов в реконструкциях магистральных артерий.

Обнаруженный в 1987 году как мощный эндотелиальный клеточный вазоконстрикторный пептид, эндотелин-1 (ЭТ-1) признан многофункциональным пептидом с цитокиноподобной активностью, способствующей почти всем аспектам физиологии и функции клеток [239]. Его статистически значимое

повышение характерно для атеросклероза. Увеличение экспрессии эндотелина-1 эндотелиальными клетками способствует прогрессированию атеросклеротических бляшек [157, 158, 259, 315, 318]. Ведущим механизмом развития и прогрессирования атеросклероза является эндотелиальная дисфункция, возникающая при дисбалансе между факторами вазорелаксации и вазоконстрикции.

Одним из мультифункциональных цитокинов, регулирующих иммунный ответ, является интерлейкин-6 (ИЛ-6). ИЛ-6 является плейотропным цитокином, продуцируемым различными клетками. Действие цитокина проявляется в различных тканях, вызывая индукцию роста, ингибирование роста и дифференцировку в зависимости от природы клеток-мишеней. ИЛ-6 – это маркер эндотелиальной дисфункции и прогрессирования атеросклероза [176, 182, 226, 276, 306]. Увеличение концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови приводят к статистически значимому увеличению частоты сосудистых осложнений у пациентов с атеросклерозом [176, 182, 226, 276, 306].

Эндотелий сосудов играет решающую роль в регуляции нормальной физиологии кровеносных сосудов. Ответственные за это генные продукты обычно экспрессируются исключительно или преимущественно в этом типе клеток. Эти механизмы играют важную роль в клеточно-специфической экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) [228, 270].

eNOS представляет собой димер, содержащий два идентичных мономера по 134 кД, состоящий из редуктазного домена, который отображает сайты связывания никотинамидадениндинуклеотидфосфата (NADPH), flavinmononуклеотида (FMN) и flavinадениндинуклеотида (FAD), и оксидазного домена, который отображает сайты связывания гемовой группы, цинка, кофактор тетрагидробиоптерин (BH4) и субстрат L-аргинин [266]. eNOS выполняет защитную функцию в сердечно-сосудистой системе, которая связана с производством NO [199, 208, 245, 267, 268, 269, 277, 309].

Простациклин (также называемый простагландином I2 или PGI2) является простагландиновым членом семейства эйкозаноидных липидных молекул. Он

ингибитирует активацию тромбоцитов, а также является эффективным сосудорасширяющим средством. Простациклин, который имеет период полураспада 42 секунды [209], расщепляется на 6-кето-PGF1, который является гораздо более слабым сосудорасширяющим средством. Способ стабилизации простациклина в его активной форме, особенно во время доставки лекарства, заключается в приготовлении простациклина в щелочном буфере. Даже при физиологическом рН простациклин может быстро образовывать неактивный продукт гидратации 6-кето-простагландин F1 $\alpha$  [209].

Простациклин может иметь критическую роль в ингибировании атеротромбоза у пациентов с атеросклерозом [110, 209, 264, 281, 296].

### **1.8. Аутовена – «золотой стандарт»?**

На сегодняшний день использование аутовены в качестве шунта в бедренно-подколенной и бедренно-тибиональной позициях является «золотым стандартом» открытой реконструктивной сосудистой хирургии при протяженной окклюзии поверхностной бедренной артерии (ПБА) (тип D по TASC II) и имеет уровень доказательности IA [8, 78, 118, 163, 167, 173, 191, 195]. В отличие от синтетических трансплантатов, аутовена демонстрирует наилучшие показатели проходимости шунта и сохранения конечности в отдаленном послеоперационном периоде [83, 90, 101, 190, 220, 279]. В мета-анализе Mamode N. и соавт. (2000) при шунтировании выше щели коленного сустава первичная и вторичная проходимость через 4 года составила 73% и 90% для аутовены, 54% и 60% для протезов из дакрона и 47% для протезов из PTFE соответственно [220]. В мета-анализе Almasri J. и соавт. (2019) самые высокие показатели первичной и вторичной проходимости через 2 года были получены для аутовены и составили 78% и 87% соответственно [83]. В мета-анализе Dalmia V. и соавт. (2022) аутовенозные бедренно-тибиональные шунты имели лучшую первичную проходимость через 1 год (68,1%) и сохранность конечности через 22 месяца (76,4%) [190].

Тем не менее, применение аутовены не решает всех проблем

послеоперационного периода. Причинами тромбоза шунта в определенные сроки после операции являются хорошо известные факторы.

Основными причинами тромбоза шунта в раннем послеоперационном периоде являются тактические и технические ошибки при выполнении реконструкции: изменение геометрии, перекручивание, компрессия протеза; диссекция и подворачивание интимы, состояние путей оттока и притока, превышение показаний к реваскуляризации, неправильный выбор размера протеза и места формирования анастомозов, гиперкоагуляция и другие. В сроки от 2 до 18 месяцев причиной тромбоза шунта является развитие неоинтимальной гиперплазии и рестеноз в зоне сосудистых анастомозов, а также дезадаптивное ремоделирование стенки венозного шунта. В более поздние сроки (более 1,5 лет) наиболее частой причиной тромбоза шунта является прогрессирование атеросклероза на путях притока и оттока [16, 48, 70, 224, 282].

Ранний тромбоз шунта при аутовенозном бедренно-подколенном шунтировании (БПШ) встречается с частотой в 4-7% [100]. 30-дневный тромбоз шунта рассматривают, в первую очередь, с тактическими ошибками при выполнении реваскуляризации [288]. Влиянию технических факторов, зависящих от оперирующего хирурга, на результаты операции посвящено огромное число исследований. Кенным факторам относят: диаметр [168, 192, 223, 227, 229, 288, 291, 292], длину [100, 106, 120, 192, 263, 288], тип вены [87, 95, 99, 106, 120, 213, 217, 218, 243, 244, 246, 283, 288, 291], метод шунтирования [120, 168, 200, 220, 229, 261, 262, 275, 288, 297], место формирования проксимального и дистального анастомозов [114, 119, 164, 165, 263, 275, 312], состояние путей притока и оттока [30, 31, 46, 93, 248, 250, 257, 295], тип дистального и проксимального анастомозов [80, 124, 160, 183, 196, 212, 237, 321], технику забора аутовены [161, 216, 242, 289], periоперационную инструментальную визуализацию зоны реконструкции [94, 189, 197].

Традиционно в сосудистой хирургии диаметр вены является определяющим фактором проходимости шунта. Результаты множества исследований прошлого века показали, что использование аутовены малого размера (менее 3 мм)

ассоциируется со снижением проходимости шунта, а также увеличением числа повторных операций [168, 192, 227, 229, 292]. Towne J.B. и соавт. (1991) выявили значительное снижение кумулятивной проходимости шунтов «*in situ*» с диаметром вены менее 3 мм через 1 месяц после операции [292]. В исследовании Wengerter K.R. и соавт. (1990) реверсированные венозные шунты диаметром менее 3 мм имели более высокую частоту раннего тромбоза [192]. В работе Wateiet J. и соавт. (1997) проходимость аутовенозных шунтов через 10 лет была выше при использовании вен диаметром более 4 мм как в группе трансплантатов «*in situ*», так и реверсированных вен [168]. В исследовании Moody A.P. и соавт. (1992) проходимость шунта с диаметром вены менее 4 мм составила 63,5%, 46,7% и 36,0% через 1, 3 и 5 лет, в то время как для вен более 4 мм - 93,9%, 82,5% и 75,9% соответственно [229]. В РКИ PREVENT III (2007) диаметр вены менее 3,5 мм оказался доминирующим техническим фактором раннего и позднего тромбоза шунта [288]. По данным регистра LIMBSAVE (2022) вены диаметром менее 3 мм имеют 14,3 кратный риск тромбоза шунта в течение 2 лет после операции [166].

Длина шунта зависит от места расположения проксимального и дистального анастомозов, которая, в свою очередь, определяется протяженностью окклюзии ПБА. Имеются противоречивые данные о влиянии длины аутовенозного трансплантата на результаты операции. Ballotta E. и соавт. (2004) в своем исследовании не выявили разницы в проходимости шунта от длины вены ни через 30 дней, ни через 1 год [263]. В то время как в исследовании PREVENT III (2007) в отдаленном послеоперационном периоде на показатели проходимости отрицательно влияла длина шунта более 50 см [288].

Ипсилатеральная большая подкожная вена (БПВ) является наиболее часто используемым материалом для аутовенозного инфраингвинального шунтирования. Считается, что треть больных не имеют собственной подходящей аутовены для шунтирования. При повторных операциях это число возрастает до 50% [16, 25, 106, 167]. К наиболее частым причинам отсутствия БПВ относят: предшествующее использование аутовены для периферических и коронарных оперативных вмешательств, формирования постоянного сосудистого доступа для гемодиализа;

варикозная трансформация, флебэктомия или эндовенозная облитерация БПВ в анамнезе; непригодность вены вследствие малого размера, недостаточной длины и рассыпного типа строения, а также перенесенный тромбофлебит подкожных и глубоких вен, травмы [48, 193, 222, 223, 254, 273]. В этом случае, альтернативным и безопасным методом является использование контралатеральной БПВ [106]. Ограничениями в использовании контралатеральной БПВ являются: наличие сахарного диабета, ХБП, местные раневые осложнения, развитие лимфостаза, симптомное и асимптомное атеросклеротическое поражение артерий контралатеральной конечности, а также гипотетическое использование вены при последующих реваскуляризациях [101, 121, 288]. Опасения, связанные с сохранением как ипсилатеральной, так контралатеральной БПВ для последующих сосудистых реконструктивных операций, не находят своего обоснованного подтверждения в литературе. В исследовании Dirven M. и соавт. (2008) ипсилатеральная БПВ потребовалась только в 8% случаев при повторной реваскуляризации в течение 3 лет [257]. В исследовании Tarry W. и соавт. (1998) 20% больных нуждались в реваскуляризации контралатеральной конечности в течение 5 лет [258]. В исследовании Kobayashi T. и соавт. (2020) при повторных операциях проходимость шунта и выживаемость больных были ниже через 3 года [258].

Отсутствие пригодной для шунтирования БПВ привело к поиску альтернативных аутологичных трансплантатов.

## 1.9. Ксенопротезы в хирургии сосудов

История применения ксенопротезов в реконструктивной хирургии периферических сосудов насчитывает более 100 лет. Первые упоминания встречаются в диссертационной работе А. И. Морозовой – «К вопросу о сосудистом шве и пересадке сосудов» (1909) [9]. В Российской Федерации с 1993 года возможно применять отечественные биопротезы «КемАнгиопротез» - ксенопротезы - артерии крупного рогатого скота, обработанные консервантом.

За время применения ксенопротезов в отечественной медицинской литературе накоплен большой опыт их использования [1, 2, 17, 18, 28, 29, 60, 67, 69, 73, 76, 272].

Большинство этих работ определяет ряд преимуществ ксенокондуктов. Ксенопротез обладает достаточной эластичностью, не гофрируется и не прорезывается при наложении шва [75]. Отмечается невысокая его стоимость, что делает его доступным для применения в реконструктивной сосудистой хирургии [1]. Результаты имплантации ксенопротеза в подколенно-бедренную и бедренно-бедренную позиции у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей удовлетворительные и превосходят синтетический протез по срокам функционирования [17, 60, 76,].

Основным хорошо известным недостатком использования ксенопротезов является его аневризматическая трансформация в послеоперационном периоде.

А.В. Покровский одним из первых опубликовал результаты использования ксенопротезов. Аневризматическая дегенерация отмечена в 13% случаях в отдалённом послеоперационном периоде [54]. Барбара Л.С. сообщает всего о 1,9% аневризм и эктазий ксенопротезов [60]. В исследовании Тищенко И.С. при использовании ксенопротезов аневризматическая дегенерация шунтов отмечена в 21% случаев в среднем через 2 года после операции [12]. По данным Пинчук О. В. значимая дегенеративная трансформация ксенокондуктов в сроки от 2 до 10 лет после операции была отмечена в 6,8% случаев [2]. По результатам нашего исследования эта цифра составила 15% в сроки наблюдения до 2 лет [61].

В зарубежной литературе также есть немало публикаций, посвященных применению ксенокондуктов [104, 116, 149, 207, 219, 233, 310].

По данным исследования Lindsey P., с соавторами, в котором проведен ретроспективный обзор проспективно собранной базы данных всех пациентов, перенесших шунтирование нижних конечностей с использованием бычьего сонного трансплантата с 2002 по 2017 г. Оценивались клинические результаты, включая проходимость трансплантата и сохранение конечности. Всего 124 бычьих сонных гrafta (Artegraft, North Brunswick, NJ) были имплантированы 120

пациентам для реваскуляризации нижних конечностей. Хирургические показания включали инвалидизирующую хромоту у 12%, боль в покое у 36%, потерю ткани у 48% и инфицированную замену протезного трансплантата у 3%. Аутологичная подкожная вена была либо неадекватной, либо отсутствовала у 72% пациентов. Ксенографты использовались у 46 пациентов (37%), у которых ранее было неудачное ипсилатеральное шунтирование ноги. Дистальный анастомоз был выполнен в подколенной артерии выше колена, подколенной артерии ниже колена и большеберцовой артерии в 30 случаях (25%), 32 случаях (26%) и 48 случаях (39%) соответственно. Ежегодные показатели первичной проходимости за 5 лет составили 86,5, 76,4, 72,2, 68,3 и 67,5% соответственно. Соответствующие ежегодные показатели вторичной проходимости составили 88,5, 84,7, 82,4, 78,5 и 75,6% соответственно. Показатель сохранения конечности за один год составил 83,6%, а за пять лет – 86,2% для пациентов с критической ишемией конечности. Многофакторный анализ показал, что плохой показатель оттока ( $P=0,03$ , 95% ДИ, 1,3–5,3; ОШ, 1,6) был независимо связан с окклюзией трансплантата. По результатам данного исследования сделан вывод – бычий ксенокондуйт является отличным сосудистым кондуйтом и обеспечивает хорошие долгосрочные результаты при шунтировании нижних конечностей [219].

В исследовании Katzman H.E., с соавторами изучено применение бычей брыжеечной вены для формирования ПСД. 276 трансплантатов доступа были имплантированы пациентам, у которых ранее был хотя бы один неудачный синтетический трансплантат. 183 трансплантата – брыжеечная вена и 93 были синтетическими. Прослежены 128 из 183 пациентов, которым при формировании ПСД использовалась ксеновена. Первичная проходимость через 12 месяцев составила 35,6% против 28,4% синтетических трансплантатов. Через 24 месяца вторичная проходимость составила 60,3% против 42,9% синтетических. Частота осложнений, включая дилатацию, серому, инфекцию и тромбоз, была заметно ниже для ксеновены по сравнению с синтетическими трансплантатами по регрессии Кокса ( $p <0,001$ ). Частота вмешательств на пациента в год была ниже в группе ксеновены (0,97 против 1,37) по сравнению с синтетическими трансплантатами ( $p$

= 0,003). Сделан вывод – ксеновена является безопасной альтернативой для пациентов, у которых в анамнезе были неудачные имплантации синтетических гравтов, и может быть вариантом выбора для этой группы пациентов [233].

В работе Brendon Reilly, с соавторами, проанализировано применение биологических кондуитов при повреждении магистральных артерий. Применялись аутологичная вена и бычий ксенокондуйт (Artegraft, Inc., Норт-Брансуик, Нью-Джерси, США) в одном центре в период с апреля 2014 года по октябрь 2016 года. В исследование было включено 30 пациентов. В 17 (57%) случаев были повреждения артерий нижней конечности и у 13 (43%) – верхней конечности. В 12 (40%) случаях в качестве шунта использовался бычий кондуйт (бычья сонная артерия и бычья брыжеечная вена), а в 18 (60%) случаях – аутологичная вена. Пациенты были преимущественно мужчинами (90%). Средний возраст составил  $31 \pm 15$  лет. Сопутствующие заболевания существенно не различались между группами. Средняя продолжительность наблюдения составила  $19 \pm 13$  месяцев. Общая первичная проходимость составила 82%: бычья вена против аутологичной вены (78% против 85%;  $P=0,68$ ). Общая вторичная проходимость составила 91%: бычья вена против аутологичной вены (78% против 100%;  $P=0,16$ ). Общая сохранность конечности составила 90%: бычья вена против аутологичной вены (82% против 94%;  $P=0,28$ ). При сравнении бычьего сонного артерии с аутологичной веной первичная проходимость (50% против 71%;  $P=0,40$ ), вторичная проходимость (75% против 100%;  $P=0,23$ ) и сохранность конечности (80% против 86%;  $P=0,76$ ) существенно не отличались. Ранних или поздних инфекций трансплантата ни с одним из кондуитов не было. Существенных различий в амбулаторном статусе при выписке в зависимости от типа трансплантата не было. Общая выживаемость составила 100%. Сделан вывод – наблюдается тенденция к улучшению проходимости и спасения конечности с помощью аутологичной вены. Аутологичная вена должна быть стандартом лечения при реваскуляризации травматических артериальных повреждений. Бычий ксенотрансплантат представляется жизнеспособной альтернативой, особенно у пациентов, которым требуется срочная реваскуляризация, которая не оказывает

существенного влияния на проходимость, спасение конечности или функциональные результаты [116].

В исследовании A.J. Kovalic, с соавторами, проведён ретроспективный анализ шести пациентов, которым была проведена инфраингвинальная реконструкция с использованием ProCol (бычья брыжеечная вена) в период с марта по август 2001 года. Первичная проходимость составила 0% за 3 месяца, шунты отторгались в период от 4 до 113 дней. Двум шунтам была проведена аневризматическая дилатация. Авторы не рекомендуют использование транспланта ProCol при реконструкции инфраингвинальной области [207]

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Диссертационное исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики GCP (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации на клинической базе кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации – отделение сосудистой хирургии Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областная клиническая больница» в период с 2021 по 2025 годы.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом № 4 от 09 ноября 2021 года. Исследование зарегистрировано на платформе ClinicalTrials.gov (идентификатор NCT05455138).

По дизайну исследование организовано как открытое, проспективное, в параллельных группах пациентов в соответствии с критериями ICH GCP, включающее экспериментальную часть.

Дизайн исследования представлен на Рисунке 2.

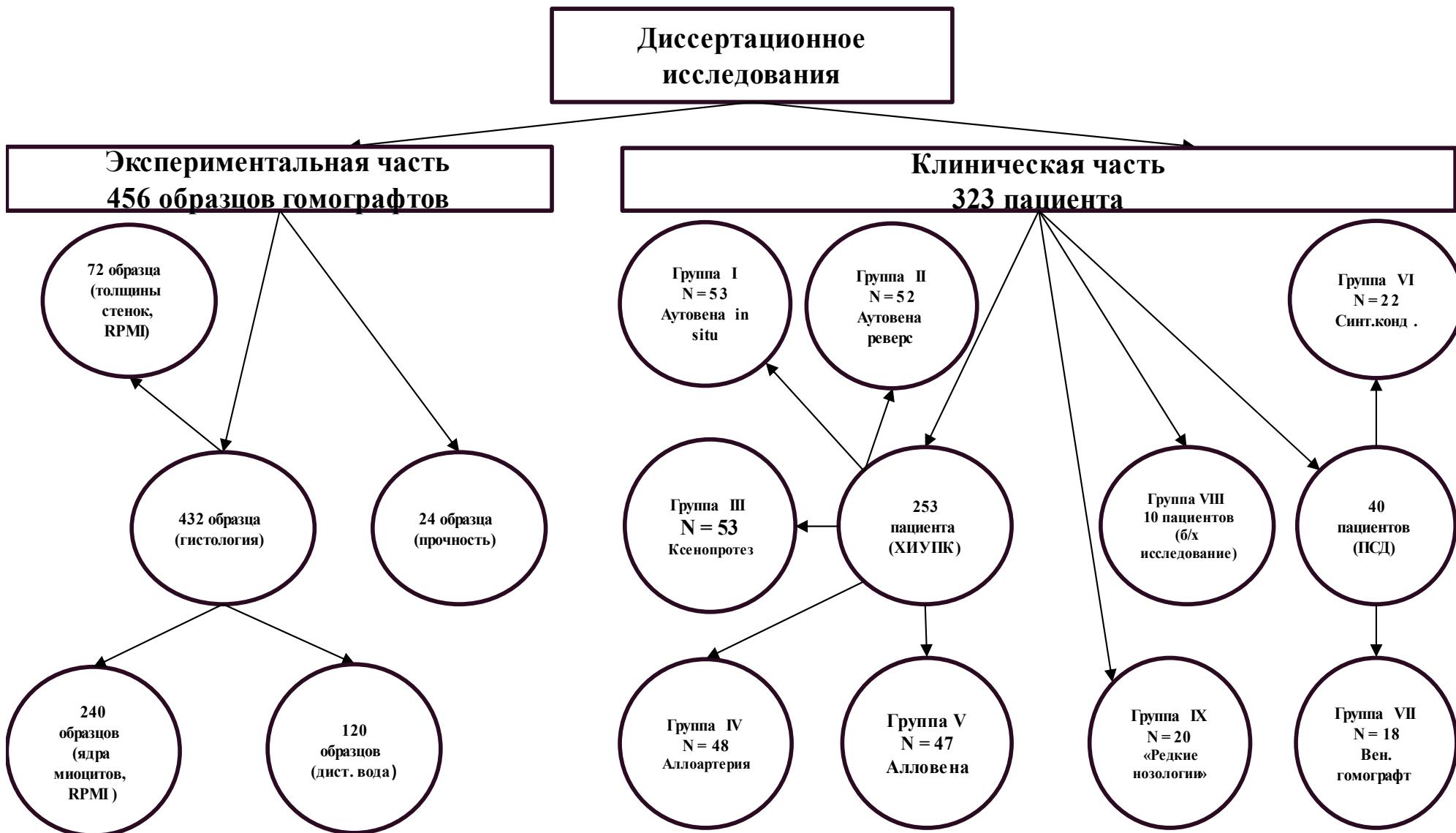


Рисунок 2 – Дизайн исследования

## Экспериментальная часть

В экспериментальной части исследования проанализировано 456 (100%) образцов гомографтов (228 (50%) артериальных препарата и 228 (50%) венозных препарата) (Рисунок 3).

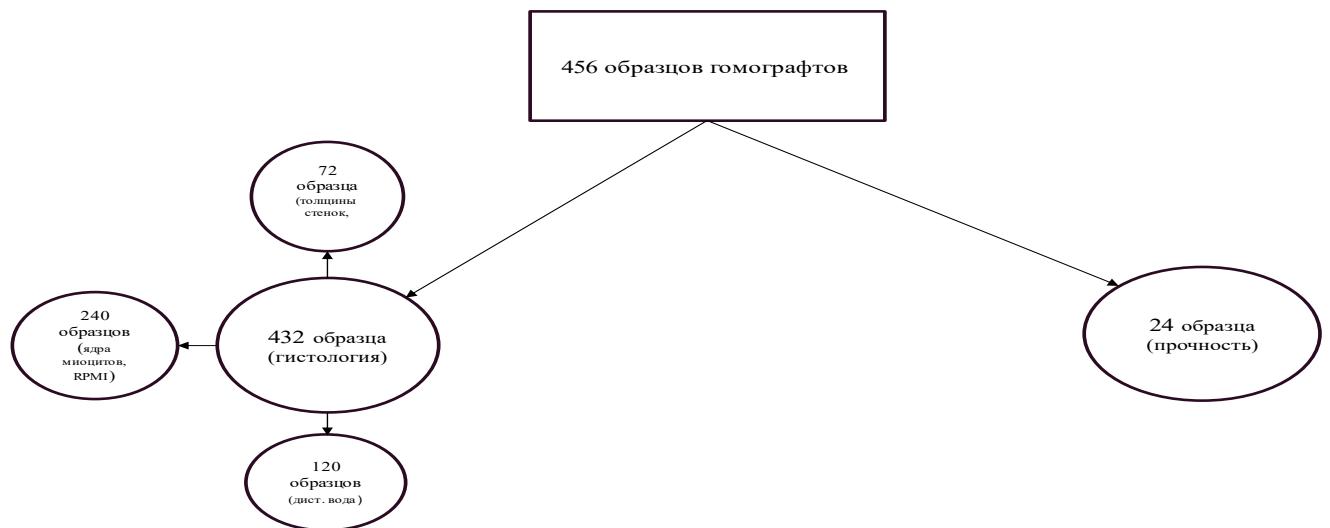


Рисунок 3 – Дизайн экспериментальной части исследования

432 (95%) образца оценивались морфогистологически.

В первом морфогистологическом исследовании изучено 72 (16%) образца от одного посмертного донора (мужчина 46 лет, Ds.: геморрагический инсульт), консервированные в растворе для культивации клеточных структур Roswell Park Memorial Institute 1640 с добавлением гентамицина в концентрации 400мкг/мл и флуконазола в концентрации 20мкг/мл при температуре +4°C, в сроки до 42-х суток. 36 артериальных образца и 36 венозных образца. Оценены динамика толщины интимо-мускулярного комплекса, толщины мышечной оболочки и толщина внутренней эластической мембранны в артериальном гомографте и толщина стенки без адвентииции в венозном графте. 6 сроков сравнения. В каждый срок оценено 6 минимальных диаметров и 6 максимальных диаметров изучаемых показателей.

Методика измерения толщины интимо-мускулярного комплекса, толщины мышечной оболочки и толщина внутренней эластической мембранны в артериальном гомографте заключалась в следующем: измерялись минимальные и

максимальные размеры показателей каждого микропрепарата артериального гомогrafta отдельно в исследуемые сроки. В результате получено 6 минимальных и 6 максимальных значений для каждого показателя на 7-е, 14-е, 21-е, 28-е, 35-е, 42-е сутки после забора материала. Т.е. 12 значений каждого показателя в каждый срок. Затем получены средние их значения. Выполнена статистическая обработка.

Фото стенки сосуда с исследуемыми показателями представлены на Рисунке 4.

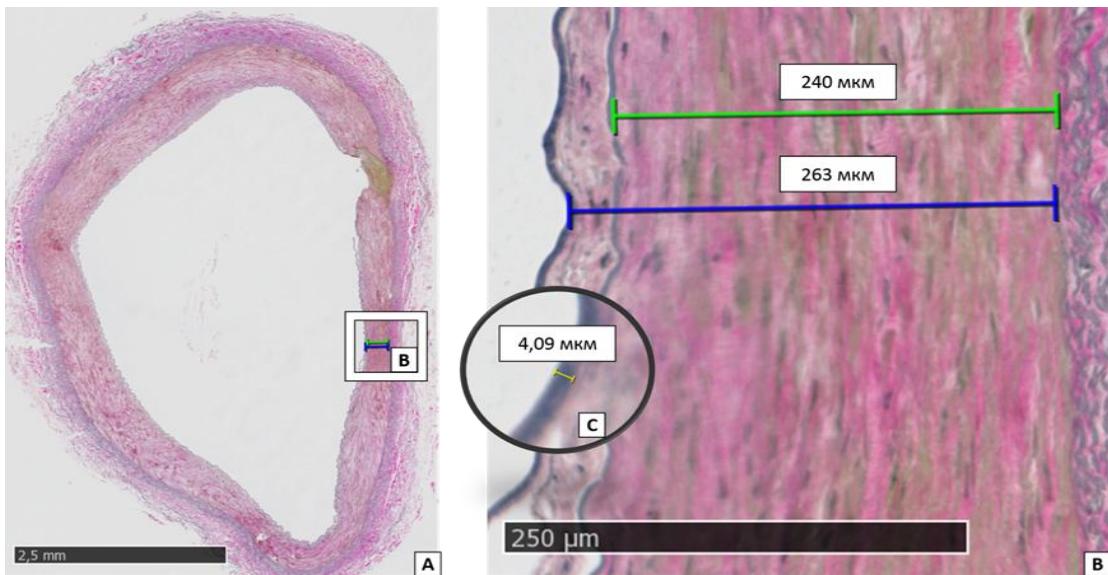


Рисунок 4 – Стенка сосуда с исследуемыми показателями. Интимо-мускулярный комплекс – синий отрезок. Мышечная оболочка – зелёный отрезок. Внутренняя эластическая мембрана – жёлтый отрезок

Фото стенки вены с исследуемым показателями представлены на Рисунке 5.

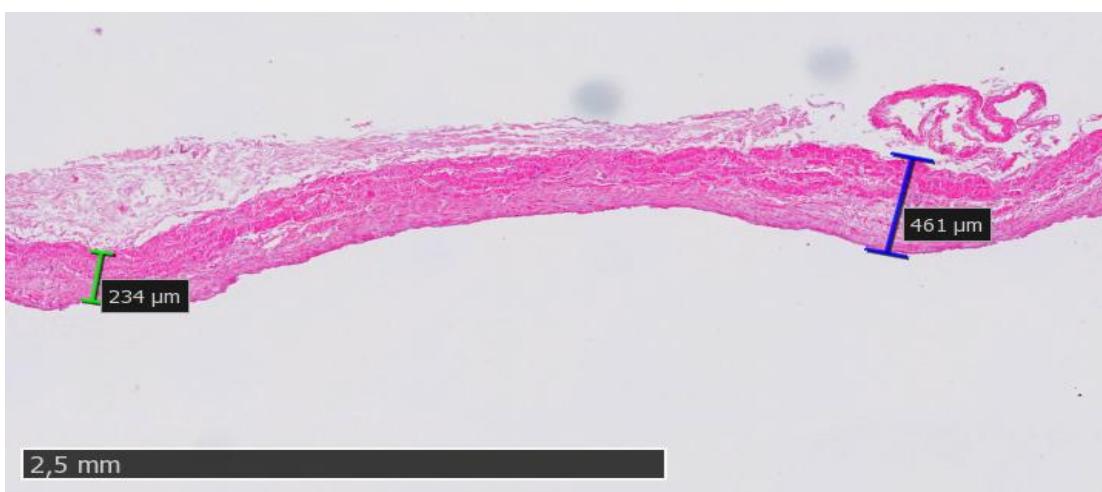


Рисунок 5 – Фото стенки вены. Минимальный диаметр – зелёный отрезок. Максимальный диаметр – синий отрезок

Во втором морфогистологическом исследовании изучено 240 (53%) образца от одного посмертного донора (мужчина 47 лет, Ds.: геморрагический инсульт), консервированные в растворе для культивации клеточных структур Roswell Park Memorial Institute 1640 с добавлением гентамицина в концентрации 400 мкг/мл и флуконазола в концентрации 20 мкг/мл при температуре +4°C, в сроки до 84-х суток. Оценена динамика количества ядер миоцитов артериального и венозного гомогraftов. В каждый срок изучено 10 артериальных и 10 венозных препаратов. В результате получено 120 артериальных и 120 венозных препаратов (12 сроков сравнения). Использовано программное обеспечение NDP.view2 (U12388-01) компании Hamamatsu Photonics KK и программа Image-PRO Plus 6.0. Этапы цифровой обработки стенки гомографта представлены на Рисунке 6. Количество ядер просчитано на площади каждого оцифрованного микропрепарата. Затем выполнен расчёт среднего количества ядер миоцитов на  $10000 \text{ мкм}^2$  ( $0,01 \text{ мм}^2$ ) для каждого препарата. Гладкие миоциты имеют в срезе средний размер  $200 \times 4 \text{ мкм}$  (условная площадь  $800 \text{ мкм}^2$ ) и размер ядер  $10 \times 3 \text{ мкм}$ . (условная площадь  $30 \text{ мкм}^2$ ). Исходя из этого в  $10000 \text{ мкм}^2$  ( $0,01 \text{ мм}^2$ ) поперечного среза артерии в меди, может быть, порядка 13 гладкомышечных клеток и соответственно столько же ядер. Затем получены средние значения показателя в каждый срок сравнения. Выполнена статистическая обработка.

Этапы цифровой обработки стенки гомографта представлены на Рисунке 6.

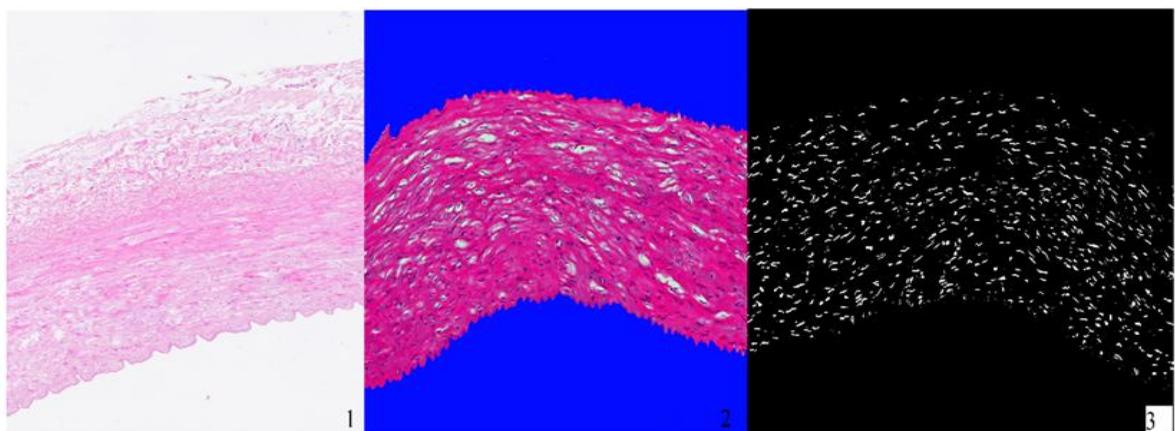


Рисунок 6 – Этапы цифровой обработки стенки гомографта (1-оцифрованный стеклопрепарат, 2 и 3- обработан программой Image-PRO Plus 6.0)

В третьем исследовании изучено 60 артериальных и 60 венозных образцов (мужчина 48 лет, Ds.: геморрагический инсульт), консервированных в дистиллированной воде (26%). Изучены с целью определения роли консервирующей среды. Морфогистологическое исследование проводилось на 7-е, 14-е, 21-е, 28-е, 35-е, 42-е, сутки после забора гомографтов. Оценены динамика толщины интимо-мускулярного комплекса, толщины мышечной оболочки и толщина внутренней эластической мембранны в артериальном гомографте и толщина стенки без адвентии в венозном графте, динамика количества ядер миоцитов артериального и венозного гомографтов. Методика измерения толщины интимо-мускулярного комплекса, толщины мышечной оболочки и толщина внутренней эластической мембранны в артериальном гомографте заключалась в следующем: измерялись минимальные и максимальные размеры показателей каждого микропрепарата артериального гомографта отдельно в исследуемые сроки. В каждый срок изучено 6 артериальных и 6 венозных препаратов. В результате получено 6 минимальных и 6 максимальных значений для каждого показателя на 7-е, 14-е, 21-е, 28-е, 35-е, 42-е сутки после забора материала. Затем получены средние их значения. Выполнена статистическая обработка. Оценена динамика количества ядер миоцитов артериального и венозного гомографтов. В каждый срок изучено все 10 артериальных и все 10 венозных препаратов для определения количества ядер миоцитов. Использовано программное обеспечение NDP.view2 (U12388-01) компании Hamamatsu Photonics KK и программа Image-PRO Plus 6.0. Количество ядер просчитано на площади каждого оцифрованного микропрепарата. Затем выполнен расчёт среднего количества ядер миоцитов на  $10000 \text{ мкм}^2$  ( $0,01 \text{ мм}^2$ ) для каждого препарата. Затем получены средние значения показателя в каждый срок сравнения. Выполнена статистическая обработка.

У 24 (6%) образцов гомографтов от одного посмертного донора (бедренные артерии и большие подкожные вены) оценены прочность в продольном и поперечном направлениях -  $\sigma_l$ , и  $\sigma_r$  (мужчина 49 лет, Ds.: геморрагический инсульт).

При мультивисцеральном заборе от посмертного донора при соблюдении всех правил и норм трансплантологии после изъятия органов производится забор сосудов. Соблюдаются принципы асептики и антисептики операционного поля. В

проекции магистральных сосудов выполняется разрез по ходу пучка. Выделяются трупные артериальные и венозные гомографты. Как правило, забираются бифуркация брюшной аорты, подвздошные артерии и вены, бедренные, подколенные и берцовые артерии и вены, большие подкожные вены (Рисунок 7).



### Рисунок 7 – Трупные гомографы

Гомографты от посмертного донора, изъятые при мультивисцеральном заборе, консервированы в растворе для культивации клеточных структур Roswell Park Memorial Institute 1640 с добавлением гентамицина в концентрации 400 мкг/мл и флуконазола в концентрации 20 мкг/мл при температуре +4°C. Это обеспечивает стерильность (Рисунок 8).

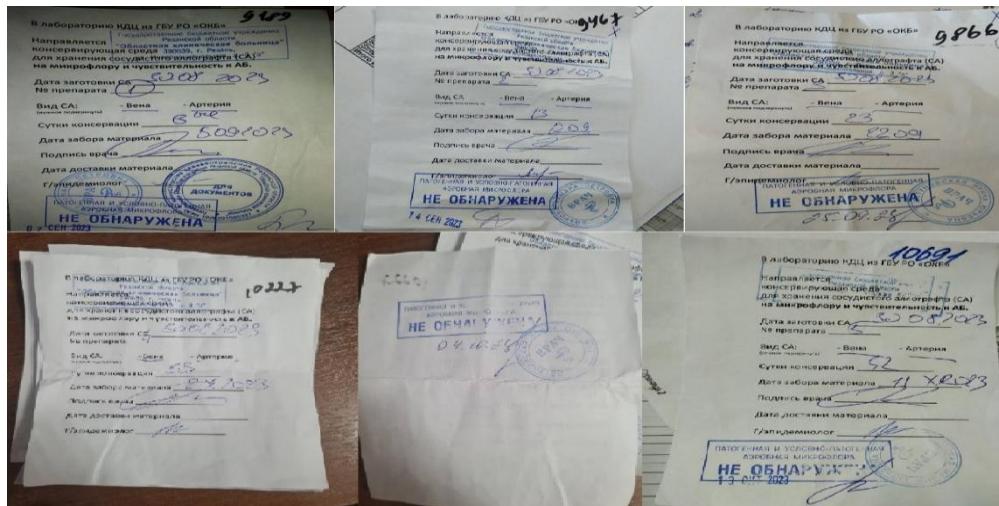


Рисунок 8 – Посевы консервирующей среды RPMI 1640 на 7-е, 14-е, 21-е, 28-е, 35-е, 42-е сутки консервации

Под термином «консервация» мы подразумеваем хранение гомографтов в растворе RPMI 1640 (Рисунок 9).



Рисунок 9 – Среда RPMI 1640

Хранение осуществлялось в холодильнике Бирюса 108.

Среда RPMI-1640 была разработана в Roswell Park Memorial Institute (откуда и берет свое название) в 1966 Муром и его коллегами для культивирования лейкоцитов. В настоящее время используется для широкого спектра клеточных культур. Среда RPMI-1640 состоит из:

1. Неорганические соли:

Нитрат кальция 4-водный, г/л – 0,1; Сульфат магния, г/л – 0,04884;

Хлорид калия, г/л – 0,4; Гидрокарбонат натрия, г/л – 2,0;

Хлорид натрия, г/л – 6,0; Гидрофосфат натрия, г/л – 0,8;

2. Аминокислоты:

L-Аргинин x HCl, г/л – 0,2; L-Аспарагин, г/л – 0,05; L-Аспарагиновая кислота, г/л – 0,02; L-Цистин x 2 HCl, г/л – 0,0652; L-Глутаминовая кислота, г/л – 0,02;

L-Глутамин, г/л – 0,3; Глицин, г/л – 0,01; L-Гистидин x HCl x H<sub>2</sub>O, г/л – 0,015;

Гидрокси-L-Пролин, г/л – 0,02; L-Изолейцин, г/л – 0,05;

L-Лейцин, г/л – 0,05; L-Лизин x HCl, г/л – 0,04; L-Метионин, г/л – 0,015;

L-Фенилаланин, г/л – 0,015; L-Пролин, г/л – 0,02; L-Серин, г/л – 0,03;

L-Треонин, г/л – 0,02; L-Триптофан, г/л – 0,005; L-Тирозин, г/л – 0,02184;

L-Валин, г/л – 0,02;

3. Витамины:

D-Биотин, г/л – 0,0002; Хлорид холина, г/л – 0,003; Фолиевая кислота, г/л – 0,001; Мио-инозитол, г/л – 0,035; Ниацинамид, г/л – 0,001; р-Аминобензойная кислота, г/л – 0,001; D-пантотеновая кислота x ½ Ca, г/л – 0,00025; Пиридоксин x HCl, г/л – 0,001; Рибофлавин, г/л – 0,0002; Тиамин x HCl, г/л – 0,001; Витамин B12, г/л – 0,000005;

4. Эндотоксины, EU/мл – не более 1;

5. D-Глюкоза, г/л – 2,0;

6. Глютатион, г/л – 0,001;

7. Феноловый красный x Na, г/л – 0,0053.

Раствор простерилизован через фильтры с размером пор 0,1 мкм.

Кислотность (рН) составляет – 7,0-7,6, осмоляльность – 264-292 мосмоль/кг.

Выполнены:

1. Гистологические исследования артериальных и венозных гraftов *in vitro*.

Произведена вырезка артерий перпендикулярно их просвету (кольцо) шириной около 0,4 см, вен – продольно, длиной фрагментов до 1 см, которые затем укладка в пластиковые кассеты и помещение в автоматический гистологический процессор Tissue-Tek VIP 6 для фиксации и проводки, происходящих в течение 12 часов. Затем выполнится заливка в заливочные формы с пластиковыми кольцами чистым парафином в диспенсере Tissue-Tek TEK 5, после охлаждения изготавляются срезы толщиной до 5 микрон на микротоме ротационном полуавтоматическом Accu-Cut SRM. Срезы помещаются на предметное стекло толщиной 3 мм, затем окрашиваются готовыми красителями в мультистейнере автоматическом для микропрепараторов Tissue-Tek Prisma двумя методиками: гематоксилин-эозином и по Вейгерту - Ван-Гизону.

Производится заключение окрашенных стеклопрепараторов на аппарате для заключения гистологических срезов под пленку Tissue-Tek Film. Препараторы

изучаются при помощи сканирующего микроскопа NanoZoomer S60 фирмы Hamamatsu.

Гистологические исследования гомографтов проведено на 7-е, 14-е, 21-е, 28-е, 35-е, 42-е, 49-е, 56-е, 63-е, 70-е, 77-е, 84-е сутки после забора гомографтов. Оценены динамика толщины интимо-мускулярного комплекса, толщины мышечной оболочки и толщина внутренней эластической мембранны в артериальном гомографте и толщина стенки без адвентии в венозном граffте, динамика количества ядер миоцитов при консервации в растворе RPMI 1640, так и в дистиллированной воде с добавлением гентамицина в концентрации 400 мкг/мл и флуконазола в концентрации 20 мкг/мл при температуре +4°C. Использовано программное обеспечение NDP.view2 (U12388-01) компании Hamamatsu Photonics КК для измерения этих показателей.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета статистических программ STATISTICA 10.0. В связи с нормальным распределением данных (использовался критерий Шапиро-Уилка,  $p>0.05$ ) для дальнейшего анализа применялись параметрические тесты. Для оценки статистической значимости различий внутри групп применялся дисперсионный анализ повторных измерений (ANOVA), попарные сравнения выполнялись с помощью критерия Ньюмена-Кейsla. Принятый уровень статистической значимости –  $p < 0.05$ . Числовые данные представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение.

2. Оценены физические свойства гомографтов от посмертного донора (прочность в продольном и поперечном направлениях) в различные сроки консервации (21-е и 42-е сутки) раствором для культивации клеточных структур Roswell Park Memorial Institute 1640 с добавлением гентамицина в концентрации 400мкг/мл и флуконазола в концентрации 20мкг/мл при температуре +4°C *in vitro*.

Испытательная аппаратура: разрывная машина МИМ.1-0.5–2.2-12.1.1 с измерительной системой ГОСТ-ТЕСТ (Рисунок 10), позволяющая провести испытание в соответствии с требованиями ГОСТа.



Рисунок 10 – Разрывная машина МИМ.1-0.5-2.2-12.1.1 с измерительной системой ГОСТ-ТЕСТ

Для проведения испытания необходимо иметь зажимное устройство, надежно фиксирующее гомографт без его повреждения. Признаком неудачного выбора зажимного устройства при подаче нагрузки является разрыв гомографта на границе крепления. Испытание проводят при исходном зажимном расстоянии от 50 до 150 мм, скорость нагружения постоянна, ее значение должно составлять от 50 до 200 мм/мин. Испытание проводят до момента разрыва гомографта или наступления необратимой деформации (связанной с нарушением структуры биоматериала). Регистрируют максимальное значение нагрузки (максимальное усилие) и максимальное значение удлинения гомографта.

В «ГОСТ 31514–2012 ПРОТЕЗЫ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ» определены механические характеристики протезов кровеносных сосудов (ПКС) и установлены методы их измерения, среди которых прочность ПКС при растяжении и разрыве.

Прочность в продольном направлении определяют, измеряя разрывную нагрузку в продольном направлении при статическом нагружении.

Максимальное усилие выражают в ньютонах. Разрывную нагрузку в продольном направлении  $\sigma_l$ , МПа, вычисляют по формуле

$$\sigma_l = \frac{4T_{\max}}{\pi h(2D + h)} \quad (1)$$

где  $T_{\max}$  – максимальная измеренная нагрузка в продольном направлении перед разрывом или необратимой деформацией образца, Н;  $h$  – толщина стенки ПКС, мм;  $D$  – внутренний диаметр ПКС, мм.

Прочность в поперечном направлении определяют, измеряя разрывную нагрузку в поперечном направлении при статическом нагружении.

Испытательная аппаратура: разрывная машина МИМ.1-0.5–2.2-12.1.1 с измерительной системой ГОСТ-ТЕСТ, позволяющая провести испытание в соответствии с требованиями ГОСТа.

Для проведения испытания необходимо иметь два П-образных стальных изогнутых стержня круглого сечения, сумма диаметров которых не превышала бы диаметра испытуемого гомографта. Отрезок графта длиной не менее внутреннего диаметра надевают на стержни так, чтобы образец находился на середине перекладины «буквы П». Свободные концы стержней закрепляют в соответствующих зажимных приспособлениях разрывной машины. Измеряют разрывное расстояние, равное расстоянию между верхними краями стержней на уровне отрезка гомографта.

Скорость нагружения постоянна, ее значение должно составлять от 50 до 200 мм/мин. Испытание проводят до момента разрыва гомографта или наступления необратимой деформации (связанной с нарушением структуры биоматериала). Регистрируют максимальную нагрузку (максимальное усилие) и максимальное удлинение ПКС.

Максимальное усилие выражают в ньютонах, максимальное удлинение – в миллиметрах. Разрывную нагрузку в поперечном направлении,  $\sigma_r$ , МПа, рассчитывают по формуле:

$$\sigma_r = \frac{T_{\max}}{2Lh}, \quad (2)$$

где  $T_{\max}$  – максимальная измеренная нагрузка в поперечном направлении перед разрывом или необратимой деформацией образца, Н;  $h$  – толщина стенки гомографта, мм;  $L$  – длина отрезка гомографта, мм.

### Клиническая часть

В клиническую часть исследования включено 323 пациента (Рисунок 11).

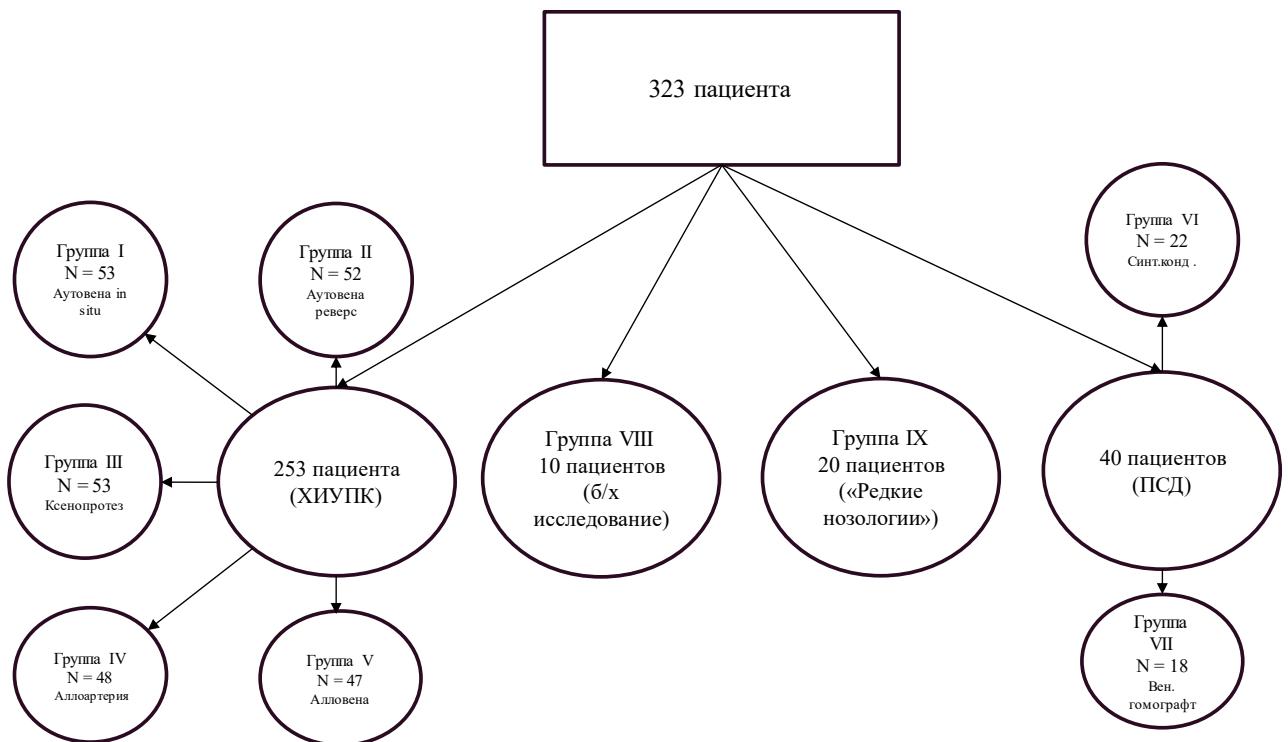


Рисунок 11 – Дизайн клинической части исследования

Критерии включения в исследование: мужчины или женщины старше 18 лет с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей в стадию критической ишемии, угрожающей потерей конечности, пациенты с ХБП V стадией.

Критерии исключения из исследования: мужчины или женщины младше 18 лет; декомпенсированная соматическая патология; беременность или кормление грудью у женщин.

Пациенты разделены на девять групп, сопоставимые по возрасту, полу и этнической принадлежности:

Группа I: 53 пациента (ХИУПК) с использованием в качестве материала для реконструктивно-восстановительного оперативного вмешательства аутологичной большой подкожной вены по методике *in situ*;

Группа II: 52 пациента (ХИУПК) с использованием в качестве материала для реконструктивно-восстановительного оперативного вмешательства аутологичной большой подкожной вены по реверсивной методике;

Группа III: 53 пациента (ХИУПК) с использованием в качестве материала для реконструктивно-восстановительного оперативного вмешательства биопротеза - «кемангиопротез» - ксенопротез - артерия крупного рогатого скота, обработанные консервантом

Группа IV: 48 пациентов (ХИУПК) с использованием в качестве материала для реконструктивно-восстановительного оперативного вмешательства аллоартерии, изъятой при мультивисцеральном заборе, и консервированной в растворе для культивации клеточных структур Roswell Park Memorial Institute 1640 с добавлением гентамицина в концентрации 400 мкг/мл и флуконазола в концентрации 20 мкг/мл при температуре +4°C;

Группа V: 47 пациентов (ХИУПК) с использованием в качестве материала для реконструктивно-восстановительного оперативного вмешательства алловены, изъятой при мультивисцеральном заборе, и консервированной в растворе для культивации клеточных структур Roswell Park Memorial Institute 1640 с добавлением гентамицина в концентрации 400 мкг/мл и флуконазола в концентрации 20 мкг/мл при температуре +4°C;

Группа VI: 22 пациента (ХБП V) и использованием синтетического кондукта для формирования ПСД.

Группа VII: 18 пациентов (ХБП V) и использованием венозного гомографта для формирования ПСД.

Группа VIII: 10 пациентов (ХИУПК), которым выполнена оценка маркеров эндотелиальной дисфункции (IL-6, эндотелин-1, 6-кето-простагландин F<sub>1α</sub>, eNOS) в различные сроки (до оперативного вмешательства, 7 сут., 1 мес., 3 мес., 6 мес., 1

год). В качестве материала для реконструкции использованы артериальные и венозные гомографты.

Группа IX: 20 пациентов с «редкими» нозологиями. Парапротезная инфекция синтетического кондуита (10 – БАБШ, 3 – БПШ), истинные аневризмы подколенных артерий - 3, ложные аневризмы анастомозов – 3, травмы сосудов – 1. В качестве материала для реконструкции использованы артериальные и венозные гомографты.

Пациенты находятся под наблюдением от 1 до 2 лет: включение в исследование, визиты после выписки (через 1, 3, 6, 12, 18 и 24 месяца после оперативного вмешательства на магистральных артериях).

Первичной конечной точкой исследования является смерть пациента от любых причин. Вторичными конечными точками исследования являются возникновение тромботических осложнений (тромбоз зон реконструкции) и сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, острый коронарный синдром транзиторная ишемическая атака, инсульт).

При поступлении в стационар всем больным проводились традиционные методы клинической лабораторной и инструментальной диагностики (при необходимости ультразвуковое исследование сердца, органов брюшной полости и фиброгастродуоденоскопия).

Осмотр больных включает в себя оценку ангиологического статуса, степень компенсации кровообращения нижней конечностей.

Общеклинические методы исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, глюкоза крови, биохимические исследования крови, ЭКГ, группа крови и резус-фактор, специфические анализы (гепатит В и С, ВИЧ-инфекция), забор крови на маркеры эндотелиальной дисфункции (IL-6, эндотелин-1, 6-кето-простагландин F1 $\alpha$ , eNOS).

Всем больным выполнены:

1. Ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов нижних конечностей.

Исследование будет выполнено на аппарате GE Vivid Five в кабинете функциональной диагностики Рязанской областной клинической больницы.

Ультразвуковое исследование сосудистой системы проводилось на аппарате экспертного класса Esaote MyLab Alpha. Использовался линейный датчик с частотой 3-12 МГц и конвексный датчик с частотой 3-5 МГц. Линейный датчик использовался для исследования общей бедренной артерии (ОБА), ПБА, устья глубокой артерии бедра (ГБА), подколенной артерии (ПкА), передней большеберцовой артерии (ПББА), задней большеберцовой артерии (ЗББА), межберцовой артерии (МБА). В исследованиях применялись: серошкольный В – режим, режим цветового допплеровского картирования, режим спектральной допплерографии, X-flow.

Для визуализации аорты и подвздошных артерий использовался конвексный датчик. Исследовались следующие гемодинамические параметры: пиковая sistолическая скорость кровотока (Vps), индекс периферического сопротивления (RI). Используемый метод характеризуется высокой точностью и неинвазивностью.

## 2. Ангиографическое исследование артерий нижних конечностей

Методу соответствует высокая точность и диагностическая ценность. Показывает состояние как магистрального, так и периферического русла и степень развития коллатерального кровообращения. При поступлении пациентов в отделение сосудистой хирургии с целью выявления локализации поражения и определения дальнейшей тактики ведения проводилось выполнение аортоартериографии нижних конечностей на аппарате Philips «Integris 5000» и Siemens SOMATOM Emotion 6 в соответствии с практикой ведения пациентов, принятой в сосудистой хирургии. Ангиографическое исследование проведено выборочно в послеоперационном периоде.

3. Выполнена оценка маркеров эндотелиальной дисфункции (IL-6, эндотелин-1, 6-кето-простагландин F<sub>1</sub>альфа, eNOS) у 10 пациентов с критической ишемией с применением в качестве материала для реконструкции артериальных и венозных гомографтов в различные сроки (до оперативного вмешательства, 7 сут., 1 мес., 3 мес., 6 мес., 1 год); Дизайн биохимической части исследования представлен в Таблице 2.

Таблица 2 – Дизайн биохимической части исследования

Виды обследования	Контрольные точки исследования			
	V1 Начало исследования	V2 7-е сутки после операции	V3, V4 1 и 3 месяцы после операции	V5, V6 6 и 12 месяцев после операции
Информированное согласие	x	-	-	-
Сбор анамнеза	x	-	-	-
Физикальное обследование	x	x	x	x
Забор периферической крови для определения количества IL-6, эндотелин-1, 6-кето-простагландин F1 $\alpha$ , eNOS.	x	x	x	x
Ангиография артерий нижних конечностей	x	-	-	x
Дуплексное сканирование артерий нижних конечностей	x	-	x	x
Примечание - «x» – обследование выполнялось, «-» - обследование не выполнялось				

Критерии исключения: хроническая ишемия нижних конечностей другой этиологии (болезнь Бюргера, аортоартериит и т. д.), активный рак или период ремиссии менее 5 лет; отказ пациентов от участия в исследовании. Среди них – 7 мужчин и 3 – женщины. Средний возраст составил 62,6 (42-78) лет. Сопутствующая патология исследуемых пациентов представлена в Таблице 3. Всем пациентам в качестве материала для реконструктивно-восстановительного вмешательства использованы артериальные и венозные гомографты. Нами использовано 5 аллоартерий и 5 алловен.

Таблица 3 – Сопутствующая патология

Сопутствующая патология	Количество пациентов, n (%)
Сахарный диабет	4 (40%)
Ишемическая болезнь сердца	1 (10%)
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	3 (30%)
Гипертоническая болезнь	10 (100%)

Исходный ангиологический статус и виды проведенных артериальных реконструкции указаны в Таблице 4.

Таблица 4 – Клиническая характеристика пациентов

Исходный ангиологический статус пациентов	Количество пациентов, n (%)
Подвздошно-бедренная окклюзия	2 (20%)
Бедренно-подколенная окклюзия	8 (80%)
Виды оперативных вмешательств	
Аорто-бедренное решунтирование	1 (10%)
Подвздошно-бедренное шунтирование	1 (10%)
Бедренно-проксимально-подколенное решунтирование	2 (20%)
Бедренно-проксимально-подколенное шунтирование	2 (20%)
Бедренно-дистально-подколенное шунтирование	2 (20%)
Бедренно-заднебольшеберцовое шунтирование	1 (10%)
Бедренно-переднебольшеберцовое шунтирование	1 (10%)

Ведение пациентов соответствовало «Национальным рекомендациям поведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей» [8]. Иммуносупрессивная терапия не применялась.

Гомографты забираются при мультивисцеральном изъятии. Кондиционируются в растворе Roswell Park Memorial Institute 1640 с глутамином и добавлением гентамицина в концентрации 400 мкг/мл и флуконазола в концентрации 20 мкг/мл с соблюдением температуры +4°C. Гомографт готовится в условиях операционной для использования в качестве материала для реконструкции непосредственно перед его трансплантацией. Это отдельный этап подготовки донорского графта – Back table. Он выполняется как оперативное вмешательство второй бригадой хирургов. Суть которого – это непосредственная подготовка гомографта к трансплантации - перевязка и прошивание боковых ветвей, проверка герметичности. Затем он передаётся оперирующему хирургу.

Общий период наблюдения за пациентами после проведенных вмешательств составил 1 год. На контрольных визитах через 1 месяц, 6 месяцев и 12 месяцев

проводились физикальный осмотр, дуплексное сканирование артерий нижних конечностей с целью оценки проходимости зоны реконструкции и определения прогрессирования атеросклеротического поражения. За прогрессирование периферического атеросклероза мы принимали увеличение процента стенозы вне зоны реконструкции, либо появление нового атеросклеротического поражения на оперированной, либо контралатеральной конечности.

В сыворотке крови определялись эндотелина-1 (ЭТ-1), интерлейкина-6 (IL-6), эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), простациклина (PGI2) в различные сроки (за сутки до оперативного вмешательства, через 7 дней, 1 месяц, 3 месяца, 6 месяцев, 1 год). Показатели биомаркеров, полученные до оперативного вмешательства приняты за контрольные. Из предыдущих наших работ были известны референтные значения исследуемых показателей у здоровых добровольцев и пациентов с ОААНК [77]. Согласно дизайну исследования, в указанные сроки проводился забор крови с целью определения уровня основных биохимических маркеров функционального состояния эндотелия – эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), интерлейкина – 6 (IL-6), простациклина (PGI2), эндотелина-1 (ET-1). Для лучшей ретракции крови перед центрифугированием ее выдерживали 30 минут при комнатной температуре. Затем центрифугировали кровь при температуре +4°C в течение 15 минут на скорости 1000 оборотов в минуту до получения сыворотки крови. Все образцы сыворотки хранились в микроцентрифужных пробирках типа «Eppendorf» объемом 1,5 мл при температуре  $\leq -20^{\circ}\text{C}$  до проведения лабораторного исследования.

Для определения уровня эндотелиальной синтазы оксида азота был использован набор RayBio® Human eNOS ELISA. Используемый аппарат – ИФА-анализатор Stat Fax 3200 («Awareness Technology, Inc.»). Используемые реагенты - микропланшет eNOS на 96 лунок (12 стрипов по 8 лунок), буфер для промывок, концентрат 20x, стандартный белок (2 флакона eNOS), детектирующие антитела к eNOS, концентрат HRP стрептавидин, субстратный раствор ТМВ, стоп-раствор, рабочий разбавитель В. Суть метода – проведение иммуноферментного анализа (ИФА) для количественного определения eNOS в сыворотке. Метод основан на

использовании специфических антител к eNOS человека, сорбированных в лунках 96-луночного микропланшета. Стандарты и образцы вносят в лунки микропланшета, и eNOS, присутствующие в образце, связывается с антителами, иммобилизованными в лунках. После инкубации лунки промывают и вносят биотинилированные антитела к eNOS человека. При промывке удаляются не связавшиеся биотинилированные антитела и в лунки вносят коньюгат стрептавидин-HRP. После инкубации и промывки в лунки вносят субстрат TMB и развивающееся окрашивание становится пропорционально количеству связавшихся eNOS. При внесении стоп-раствора окрашивание раствора меняется 42 с голубого на желтое, интенсивность развивающегося окрашивания измеряют при длине волны 450 нм.

Для определения уровня простациклина использован набор Assay Designs 6-keto-Prostaglandin F<sub>1</sub>α (6-keto-PGF<sub>1</sub>α). Используемый аппарат – ИФА-анализатор Stat Fax 3200 (Awareness Technology, Inc.). Используемые реагенты – 96-ячеечный микропланшет, 6-keto-PGF<sub>1</sub>α EIA коньюгат, 6-keto-PGF<sub>1</sub>α EIA раствор антител, рабочий буфер, концентрат промывочного буфера, стандарт 6-keto-PGF<sub>1</sub>α, pNPP субстрат, стоп-раствор. Суть метода – количественное определение 6-keto-PGF<sub>1</sub>α в биологических жидкостях путем иммуноферментного анализа. В наборе используются поликлональные антитела к 6-keto-PGF<sub>1</sub>α для конкурентного связывания 6-keto-PGF<sub>1</sub>α, присутствующего в образцах или коньюгированного с молекулой щелочной фосфатазы, с которой 6-keto-PGF<sub>1</sub>α ковалентно связан. После одновременной инкубации при комнатной температуре при промывке удаляются избытки реагентов, и добавляется субстрат. После недолгой инкубации энзиматическая реакция останавливается, и развивающееся желтое окрашивание измеряется с помощью микропланшетного ридера 405 нм. Интенсивность развивающейся желтой окраски обратно пропорционально количеству 6-keto-PGF<sub>1</sub>α, присутствующей в образцах.

При определении уровня эндотелина – 1 был использован набор Quantikine ELISA. Используемый аппарат – ИФА-анализатор Stat Fax 3200 («Awareness Technology, Inc.»). Реагенты – 96-луночный микропланшет, коньюгат эндотелина-

1, стандарт, разбавитель для анализа, калибратор разбавитель, промывочный буфер концентрат, цветной реагент А и В. Принцип метода – в этом анализе используется метод количественного иммуноферментного анализа «сэндвич». Амоноклональные антитела, специфичные к эндотелину-1, были предварительно нанесены на микропланшет. Стандарты и образцы вносятся в лунки, а любой присутствующий эндотелин-1 связывается иммобилизованным антителом. После смывания любых не связавшихся веществ в лунки добавляется связанное с ферментом моноклональное антитело, специфичное к эндотелину-1. После промывки для удаления любого не связавшегося реагента антитело-фермент в 43 лунки добавляют раствор субстрата, и цвет развивается пропорционально количеству эндотелина 1, связанного на начальном этапе. Развитие окраски прекращается и измеряется интенсивность окраски.

С целью определения уровня интерлейкина-6 использован набор human IL-6 ELISA. Используемый аппарат – ИФА-анализатор Stat Fax 3200 («Awareness Technology, Inc.»). Используемые реагенты – 96-луночный микропланшет, коньюгат моноклональных антител к IL-6 с биотином, коньюгат стрептавидина с пероксидазой хрена, стандарт IL-близофилизированный, контроль - низкий и высокий уровень, буфер для промывок, концентрат рабочего буфера 20-х, субстратный раствор, стоп-раствор. Принцип метода – антитела, специфичные к человеческому IL-6, сорбированы в лунках планшета, IL-6 связывается с антителами в лунках планшета. Добавляемый коньюгат биотиномоноклональные антитела к IL-6 связывает IL-6, захваченный первыми антителами. После инкубации и промывки из лунок удаляется не связавшийся биотиновый коньюгат и в лунки добавляется коньюгат стрептавидин-пероксидаза, связывающий биотин, коньюгированный с IL-6. После второй инкубации и промывки из лунок удаляется не связавшийся стрептавидиновый коньюгат, а в лунки добавляется субстратный раствор, который взаимодействует с ферментным комплексом с образованием окрашенного раствора. Интенсивность окраски, измеренная на длине волны 450 нм, прямо пропорциональна концентрации IL-6, присутствующего в образцах.

Для определения ЭТ-1 использовался иммуноферментный набор для количественного определения эндотелина-1 в супернатантах клеточных структур, сыворотке, плазме и моче – Quantikine ELISA Endothelin-1 Immunoassay. ИЛ-6 определялся иммуноферментным набором для количественного определения человеческого интерлейкина-6 – HumanIL-6 ELISA. eNOS определялся иммуноферментным набором для количественного определения эндотелиальной синтазы оксида азота человека – RayBio Human eNOS ELISA Kit eNOS человека. Период полужизни простациклина составляет 60 минут в плазме и около 2–3 минут в буфере. Его оценивали по продукту его гидратации – 6-keto-Prostaglandin F<sub>11</sub> – иммуноферментным набором для количественного определения 6-keto-Prostaglandin F<sub>11</sub> в биологических жидкостях. Исследование проводилось с помощью иммуноферментного анализатора Stat Fax 3200 («Awareness Technology, Inc.») при длине волны 540 нм определяли интенсивность окраски.

Общий период наблюдения за пациентами после оценки маркеров эндотелиальной дисфункции (IL-6, эндотелин-1, 6-кето-простагландин F1альфа, eNOS) составил 1 год. На контрольных визитах через 1 месяц, 3 месяца, 6 месяцев и 12 месяцев проводились физикальный осмотр, дуплексное сканирование артерий нижних конечностей с целью оценки проходимости зоны реконструкции и определения прогрессирования атеросклеротического поражения. За прогрессирование периферического атеросклероза мы принимали увеличение процента стенозы вне зоны реконструкции, либо появление нового атеросклеротического поражения на оперированной, либо контралатеральной конечности.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета статистических программ STATISTICA 10,0. Производилось определение средних значений (M) и ошибки средней арифметической (m). Проверка нормальности распределения непрерывных переменных проводилась с помощью критерия Шапиро–Уилка. При оценке существенности различий между средними величинами вычислялся парный t-критерий Стьюдента при условии нормального распределения. За уровень достоверности была принята величина различия 95 % (P < 0,05).

В ретроспективное исследование включено 253 пациента с критической ишемией нижних конечностей, которым выполнены реконструктивно-восстановительные оперативные вмешательства на артериях нижних конечностей. В зависимости от используемого материала и вида реконструкции сформировано 4 группы: 1 группа – использовалась аутовена по методике *in situ* (n=53), 2 группа – использовалась аутовена реверсивным способом (n=52), 3 группа – применение ксенопротеза (n=53), 4 группа – применение артериального гомографта (n=48), 5 группа – применение венозного гомографта (n=47).

Гомографт или ксенопротез использовались при отсутствии пригодной аутовены в зависимости от наличия в отделении или по предпочтению оперирующего хирурга. Клинико-демографические характеристики больных сравниваемых групп не имели статистически значимых различий (Таблица 5).

Таблица 5 – Клинико-демографическая характеристика пациентов групп

Характеристика	1 группа (аутовена <i>in situ</i> , n=53)	2 группа (аутовена реверс, n=52)	3 группа (ксенопротез, n=53)	4 группа (арт. гом-т, n=48)	5 группа (вен. гом. n=47)	p
средний возраст	62 (от 44 до 86)	61 (от 47 до 82)	63 (от 52 до 72)	64 (от 51 до 70)	65 (от 52 до 75)	0,8714
мужской пол	48(91%)	46(88%)	49(92%)	45(94%)	43(91%)	0,7109
ГБ	50(94%)	47(90%)	51(96%)	46(96%)	45(96%)	0,8683
СД	11(23%)	9(17%)	13(24%)	12(25%)	10(21%)	0,9511
ЦВБ	32(60%)	30(58%)	33(62%)	31(65%)	32(68%)	0,9058
ИБС	27(51%)	28(54%)	29(55%)	27(56%)	28(59%)	0,9402
Курение	46(87%)	45(86%)	48(91%)	46(96%)	46(96%)	0,8907
III стадия	32(60%)	33(63%)	30(57%)	27(56%)	25(53%)	0,8496
IV стадия	21(40%)	23(44%)	23(43%)	21(44%)	22(47%)	0,6256

Примечание - ГБ – гипертоническая болезнь; СД – сахарный диабет; ЦВБ – переброваскулярная болезнь; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Показания к оперативным вмешательствам и послеоперационное ведение пациентов соответствовали Национальным рекомендациям по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей [8].

Ближайшие и отдаленные результаты отслежены при выписке, на 3-й, 6-й, 9-й, 12-й, 15-й-е, 18-й, 21-й и 24-й месяц после операции. Оценивались первичная

проходимость и двухлетняя проходимость, сохранение конечности, большинству выполнялось дуплексное сканирование, ангиографическое исследование по показаниям.

Пути оттока оценены в соответствии с критериями Rutherford [337] в модификации А.В. Покровского [49] (Таблица 6).

Таблица 6 – Показатели путей оттока

Пути оттока	1 группа (автовена <i>in situ</i> , n=53)	2 группа (автовена реверс, n=52)	3 группа (ксенопротез, n=53)	4 группа (арт. гом., n=48)	5 группа (вен. гом., n=47)
хорошие (1-4 балла)	20(38%)	19(36%)	21(39%)	19(40%)	19(40%)
удовлетворительные (5-7 баллов)	16(30%)	15(29%)	17(33%)	16(33%)	15(32%)
плохие (более 7 баллов)	17(32%)	18(35%)	15(28%)	13(27%)	13(28%)

Варианты оперативных вмешательств представлена в Таблице 7.

Таблица 7 – Характеристика вмешательств

Уровень реконструкции	1 группа (автовена <i>in situ</i> , n=53)	2 группа (автовена реверс, n=52)	3 группа (ксенопротез, n=53)	4 группа (арт. гом., n=48)	5 группа (вен. гом., n=47)
<b>Проксимальный анастомоз</b>					
НарПА	0(0%)	0(0%)	1(2%)	1(2%)	1(2%)
ОБА	50(94%)	52(100%)	52(98%)	47(98%)	46(98%)
ПБА	3(6%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
<b>Дистальный анастомоз</b>					
Прокс.порция ПкА	30(56%)	31(59%)	32(61%)	25(53%)	26(56%)
Дист.порция ПкА	14(26%)	13(25%)	13(25%)	14(29%)	12(26%)
ТПС	6(11%)	5(10%)	4(8%)	3(6%)	3(6%)
ПББА	1(2%)	1(2%)	1(2%)	2(4%)	2(4%)
МБА	1(2%)	1(2%)	1(2%)	2(4%)	2(4%)
ЗББА	1(2%)	1(2%)	1(2%)	2(4%)	2(4%)
Примечание - НарПА – наружная подвздошная артерия; ОБА – общая бедренная артерия; ПББА – передняя большеберцовая артерия; ПБА – поверхностная бедренная артерия; МБА – малоберцовая артерия; ПкА – подколенная артерия; ЗББА – задняя большеберцовая артерия; ТПС – тибиоперонеальный ствол.					

Статистический анализ данных проводился с использованием электронного ресурса <https://calculator-online.net/>. Проверка нормальности распределения непрерывных переменных проводилась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Оценку результатов проводили с помощью анализа выживаемости Каплан–Мейера. Показатели между групп сравнивались с использованием логарифмического

рангового теста (Log-rank test). Риски (HR) тромбоза шунта и потери конечности определяли методом однофакторного регрессионного анализа Кокса. За уровень достоверности была принята величина различия 95 % (P <0,05).

Пациентам после формирования ПСД (синтетический кондукт и венозный гомографт) в послеоперационном периоде оценены: первичная проходимость через 1,5 мес., 3 мес., 6 мес., 9 мес. и 12 мес. после формирования доступа, осложнения при пункции и извлечении игл, уровень рециркуляции через 12 мес. после формирования доступа. Изучена частота образования аневризм биологических кондуктов. Общий период наблюдения за пациентами после формирования ПСД (синтетический кондукт и венозный гомографт) составил 1 год.

В ретроспективное исследование включено 40 пациентов с ХБП V стадии, которым выполнены формирование ПСД синтетическим протезом (ССП) и венозным гомографтом бедренной вены. В зависимости от используемого материала сформировано 2 группы: 1 группа – использовался ССП (n=22), 2 группа – использовался гомографт бедренной вены (n=18).

Гомографт использовался у пациентов после тромбоза ССП и/или при парапротезной инфекции доступа. Клинико-демографические характеристики больных сравниваемых групп не имели статистически значимых различий (Таблица 8).

Таблица 8 – Клинико-демографическая характеристика пациентов групп

Характеристика	1 группа (ССП, n=22)	2 группа (гомографт, n=18)	p
средний возраст	63 (от 44 до 86)	64 (от 47 до 82)	0,8613
женский пол	17(77%)	15(83%)	0,7109
ГБ	18(82%)	14(78%)	0,8572
СД	5(23%)	4(22%)	0,9412
ЦВБ	14(64%)	12(67%)	0,9257

*Продолжение Таблицы 8*

ИБС	12(54%)	11(61%)	0,9412
Поликистоз	6(27%)	5(28%)	0,9507
МКБ	6(27%)	5(28%)	0,9496
Гломерулонефрит	5(23%)	4(22%)	0,9356

Примечание - ГБ – гипертоническая болезнь; СД – сахарный диабет; ЦВБ – цереброваскулярная болезнь; ИБС – ишемическая болезнь сердца; МКБ – мочекаменная болезнь

Варианты оперативных вмешательств представлена в Таблице 9.

Таблица 9 – Характеристика вмешательств

Уровень реконструкции	1 группа (ССП, n=22)	2 группа (гомографт, n=18)
<b>Артериальный анастомоз</b>		
Пла	22(100%)	18(100%)
<b>Венозный анастомоз</b>		
ВнЯВ	2(9%)	2(11%)
ПлВ	14(64%)	12(66%)
БазВ	3(14%)	2(11%)
ПодмВ	1(4%)	1(4%)
ГолВ	1(4%)	1(4%)
ПромВЛ	1(4%)	1(4%)
Примечание - Пла – плечевая артерия; ВнЯВ – внутренняя ярёмная вена; ПлВ – плечевая вена; БазВ – базилярная вена; ПодмВ – подмышечная вена; ГолВ – головная вена; ПромВЛ – промежуточная вена локтя.		

Статистический анализ данных проводился с использованием электронного ресурса <https://calculator-online.net/>. Проверка нормальности распределения непрерывных переменных проводилась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Оценку результатов проводили с помощью анализа выживаемости Каплан–Мейера. Показатели между групп сравнивались с использованием логарифмического рангового теста (Log-rank test). Риски (HR) тромбоза ПСД определяли методом однофакторного регрессионного анализа Кокса. За уровень достоверности была принята величина различия 95 % (P <0,05).

В исследование включено всего 20 наблюдений применения трупных гомографтов при «редких» нозологиях (парапротезная инфекция, аневризмы, травмы сосудов). 10 пациентов с парапротезной инфекцией БАБШ, 3 пациента с парапротезной инфекцией БПШ, 3 пациента с истинными аневризмами подколенных артерий, 3 пациента ложными аневризмами анастомозов артерий и синтетических кондуктов, 1 пациентка с повреждением плечевой артерии. Средний возраст пациентов с составил 69 [60; 79] лет. Количество мужчин составило 16 (80%), женщин 4 (20%). Всем включенным в исследование пациентам с «редкими нозологиями» в качестве пластического материала для реконструкции использованы трупные гомографты.

Все пациенты проходили обследование и подвергались лечению в отделении сосудистой хирургии ГБУ РО «Областная клиническая больница» г. Рязани. Средний возраст всех пациентов с составил 67 [44; 86] лет. Всего количество мужчин составило 262 (81,1%), женщин 61 (18,9%). Во всех исследуемых группах преобладали мужчины, за исключением группы пациентов с ХБП V стадии, где количество женщин составило 32 (80%).

Сопоставимость исследуемых групп гарантируется по следующим признакам: возрасту, гендерному составу, сопутствующей патологии, клинико-лабораторным параметрам,  $p>0,05$ .

Решение по выбору хирургического метода лечения принималось командой, состоящей из сосудистого хирурга, рентгенэндоваскулярного хирурга и кардиолога, исходя из индивидуальных анатомофизиологических особенностей пациентов, данных лабораторных и инструментальных методов исследования.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В данном разделе освещены результаты экспериментальной и клинической частей исследования – особенности морфогистологического строения гомографтов в различные сроки консервации в растворе RPMI 1640 и в дистиллированной воде; представлены результаты продольной и поперечной растяжимостей в различные сроки консервации в растворе RPMI 1640; показаны результаты применения гомографтов в качестве материала для реконструкции в реконструктивной хирургии артерий нижних конечностей и постоянного сосудистого доступа. Продемонстрировано 5 клинических примеров.

### **3.1. Экспериментальная часть**

Выражаем особую благодарность к.м.н. А.П. Швальбу за помощь в выполнении морфогистологических исследований.

#### **3.1.1. Гистологическая картина гомографтов в сроки консервации до 42-х суток раствором для культивации клеточных структур Roswell Park Memorial Institute 1640**

**Материалы данного подраздела представлены в следующей публикации:**

Особенности морфогистологической картины гомографтов в различные сроки консервации / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, В.В. Карпов [и др.]. – Текст : непосредственный // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2023. – Т.11, №4 (42). – С. 75-82. – (Соавт. : Климентова Э.А., Швальб А.П., Гузайров Д.В., Егоров А.А.).

Выполнено морфологическое исследование трупных общей бедренной вены и поверхностной бедренной артерии (гомографты), изъятых при мультивисцеральном заборе от посмертного донора при соблюдении всех правил и норм трансплантологии [15]. Изучено 72 образца гомографтов от одного

посмертного донора на 7-е, 14-е, 21-е, 28-е, 35-е, 42-е сутки после забора материала. В результате цифровой обработки микропрепаратов получены файлы, средний размер которых составляет 1 ГБ. Поэтому представлены скриншоты оцифрованных микропрепаратов.

Артериальные образцы в различные сроки консервации представлены на Рисунках 12-17.

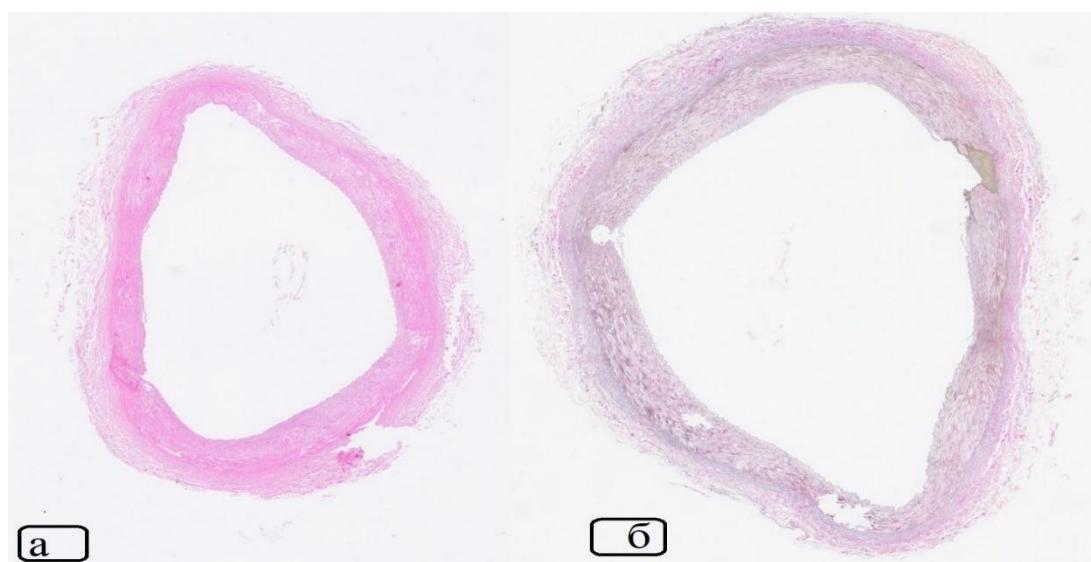


Рисунок 12 – Артериальный гомогraft. 7-е сутки консервации  
(а – окраска Гематоксилин-эозином, б - окраска по Вейгерту-Ван Гизону,  
цифровое увеличение x40)

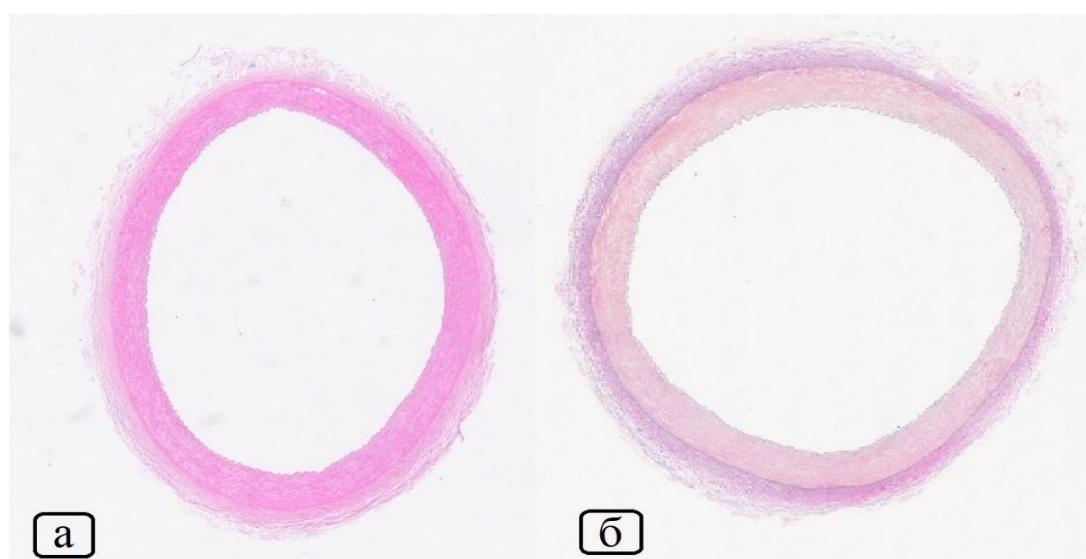


Рисунок 13 – Артериальный гомогraft. 14-е сутки консервации  
(а – окраска Гематоксилин-эозином, б - окраска по Вейгерту-Ван Гизону,  
цифровое увеличение x40)

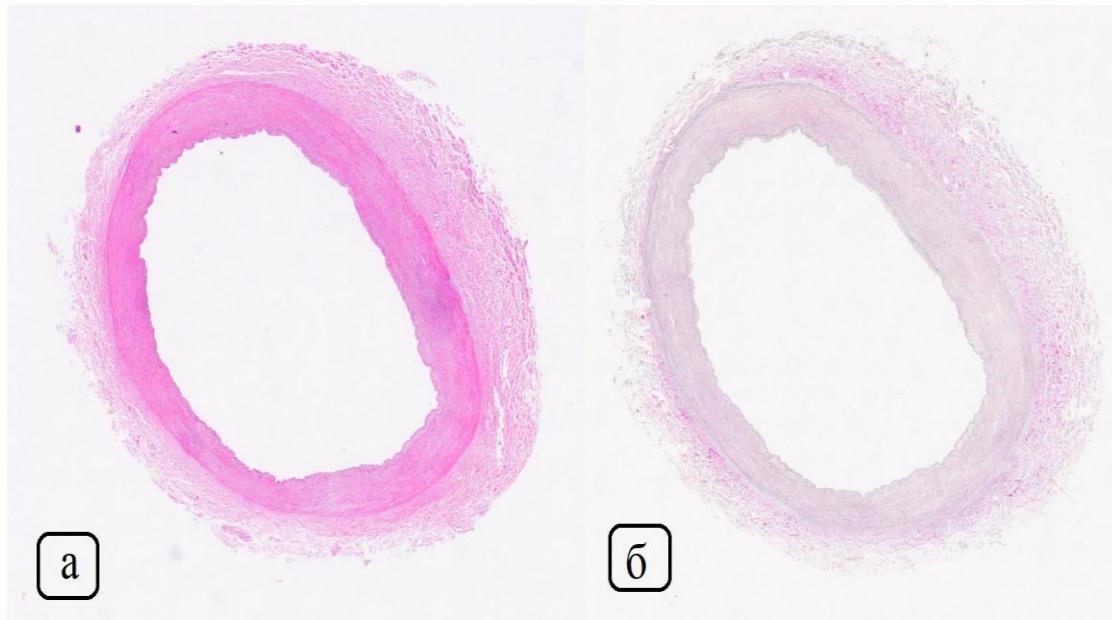


Рисунок 14 – Артериальный гомогraft. 21-е сутки консервации  
(а – окраска Гематоксилин-эозином, б - окраска по Вейгерту-Ван Гизону,  
цифровое увеличение x40)



Рисунок 15 – Артериальный гомогraft. 28-е сутки консервации  
(а – окраска Гематоксилин-эозином, б - окраска по Вейгерту-Ван Гизону,  
цифровое увеличение x40)

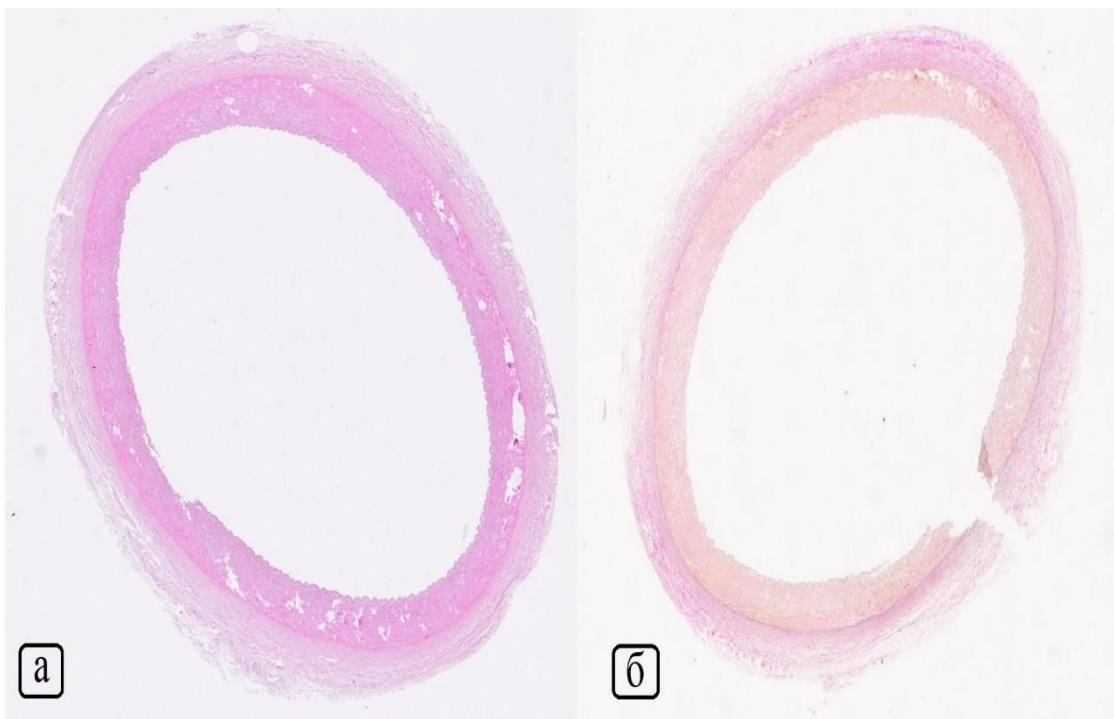


Рисунок 16 – Артериальный гомогraft. 35-е сутки консервации  
(а – окраска Гематоксилин-эозином, б - окраска по Вейгерту-Ван Гизону,  
цифровое увеличение x40)

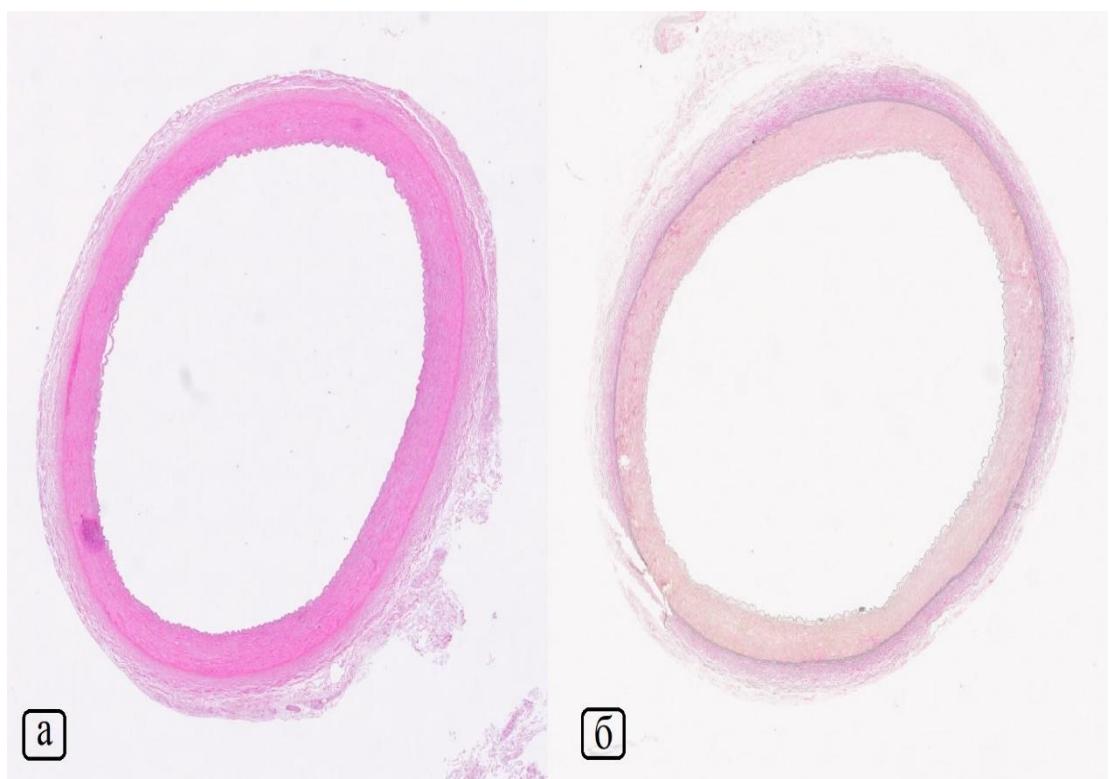


Рисунок 17 – Артериальный гомогraft. 42-е сутки консервации  
(а – окраска Гематоксилин-эозином, б - окраска по Вейгерту-Ван Гизону,  
цифровое увеличение x40)

Венозные образцы в различные сроки консервации представлены на Рисунках 18-23.

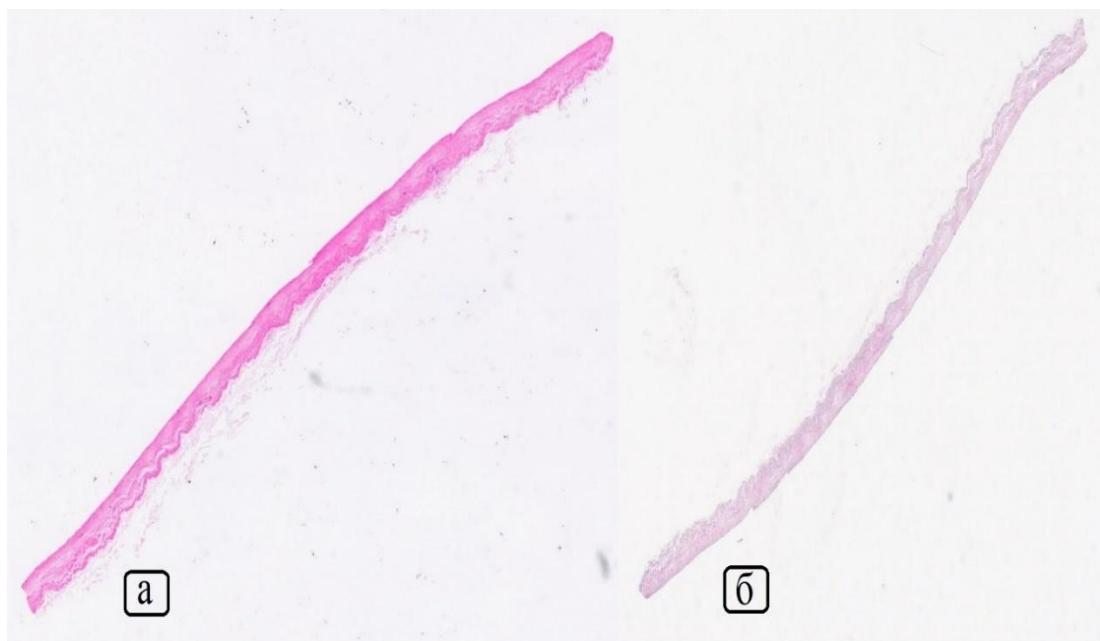


Рисунок 18 – Венозный гомогraft. 7-е сутки консервации  
(а – окраска Гематоксилин-эозином, б - окраска по Вейгерту-Ван Гизону,  
цифровое увеличение x40)

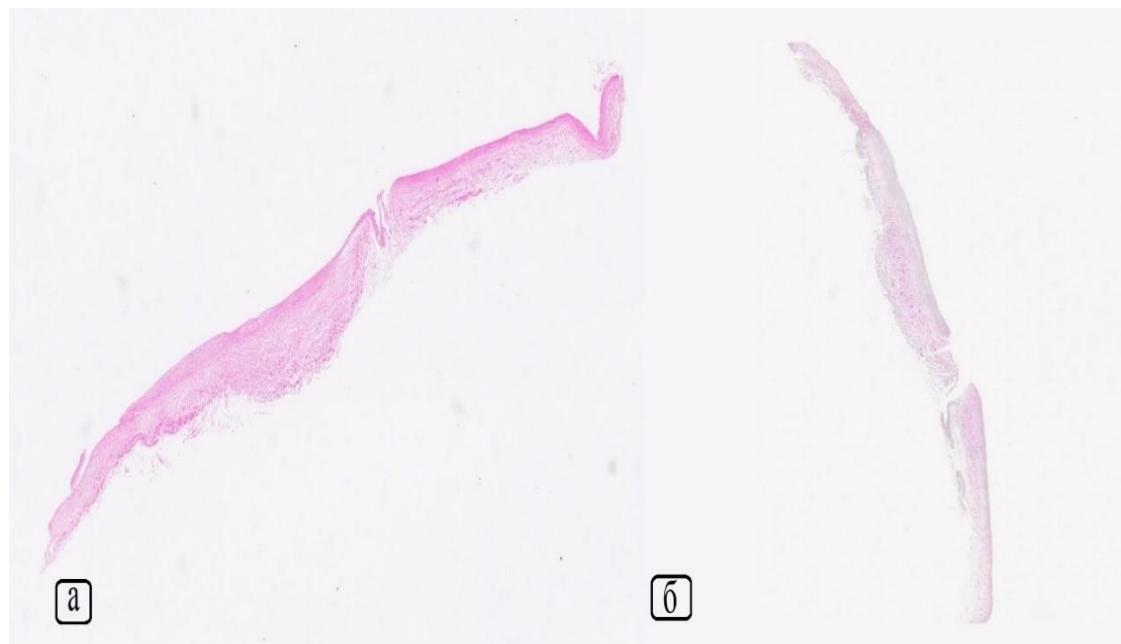


Рисунок 19 – Венозный гомогraft. 14-е сутки консервации  
(а – окраска Гематоксилин-эозином, б - окраска по Вейгерту-Ван Гизону,  
цифровое увеличение x40)

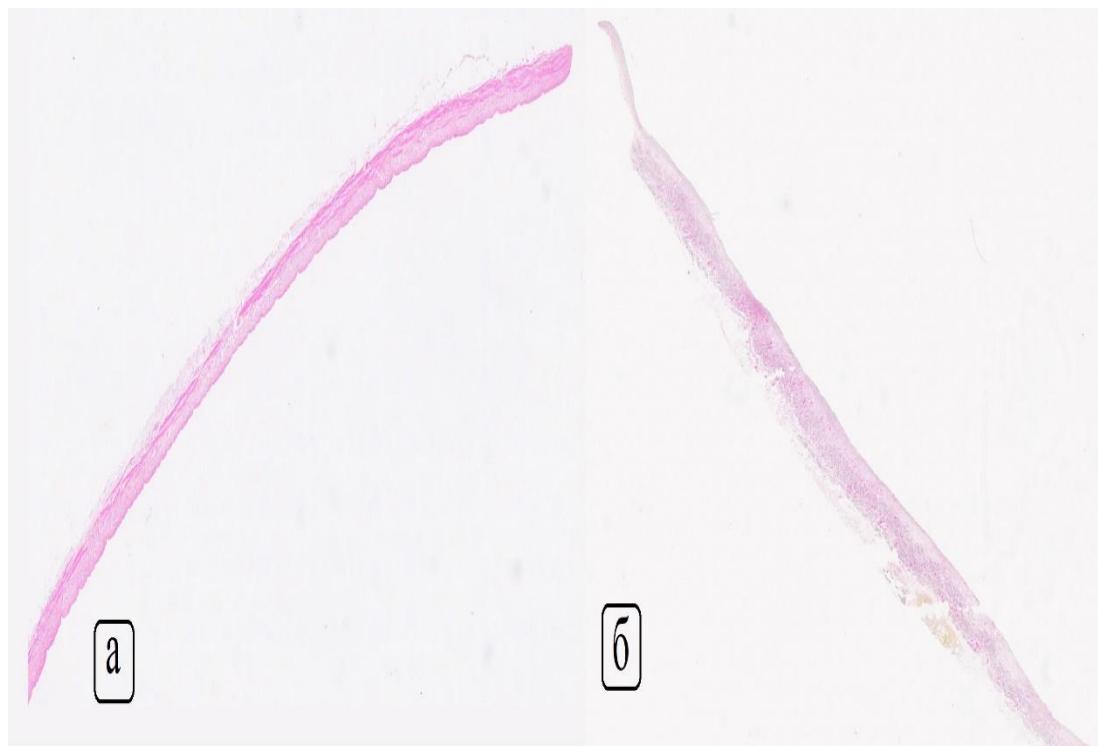


Рисунок 20 – Венозный гомогraft. 21-е сутки консервации  
(а – окраска Гематоксилин-эозином, б - окраска по Вейгерту-Ван Гизону,  
цифровое увеличение x40)

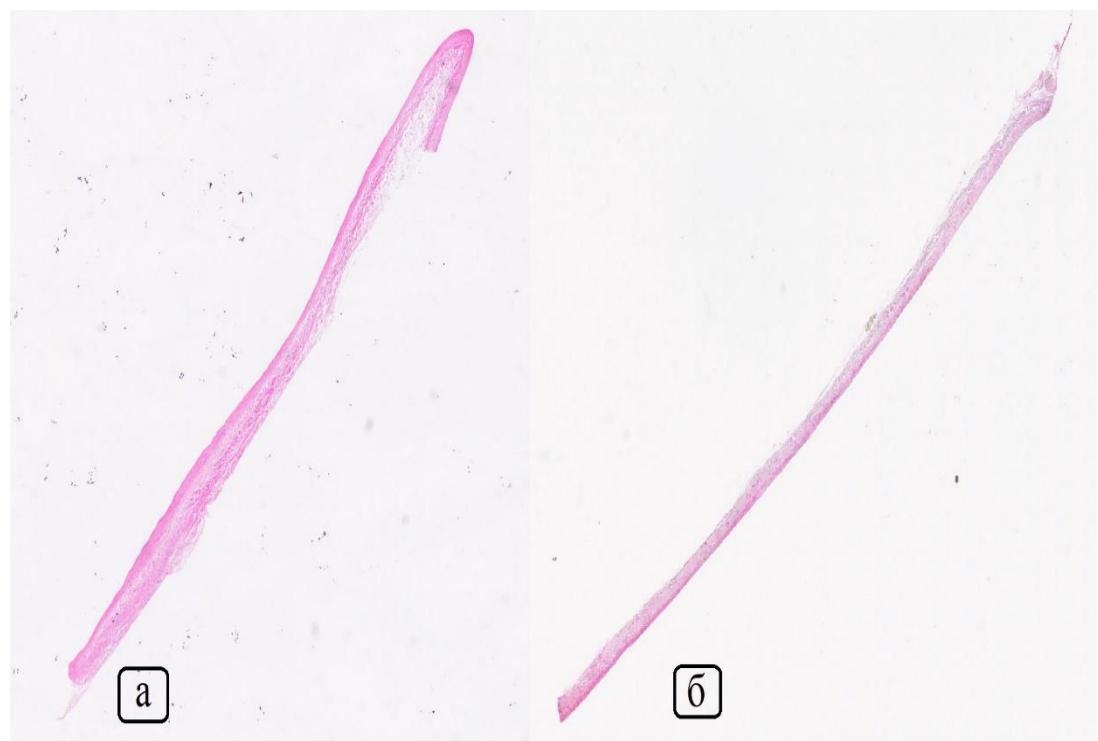


Рисунок 21 – Венозный гомогraft. 28-е сутки консервации  
(а – окраска Гематоксилин-эозином, б - окраска по Вейгерту-Ван Гизону,  
цифровое увеличение x40)

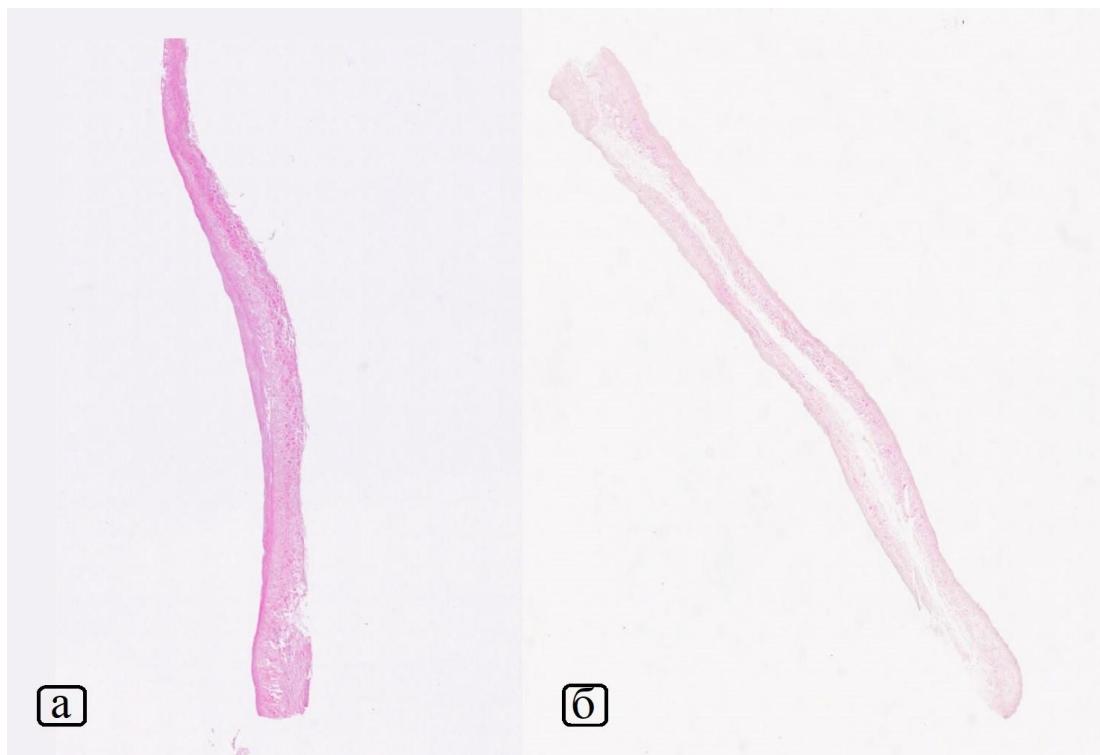


Рисунок 22 – Венозный гомографт. 35-е сутки консервации  
(а – окраска Гематоксилин-эозином, б - окраска по Вейгерту-Ван Гизону,  
цифровое увеличение х40)

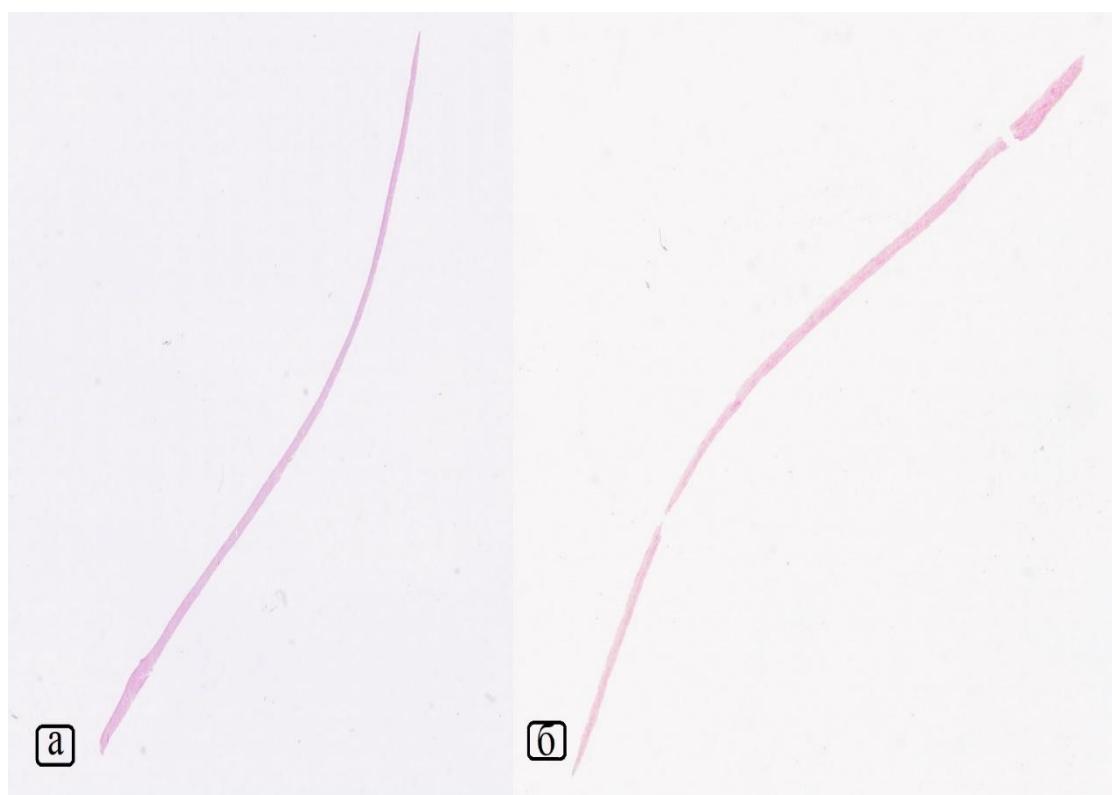


Рисунок 23 – Венозный гомографт. 42-е сутки консервации  
(а – окраска Гематоксилин-эозином, б - окраска по Вейгерту-Ван Гизону,  
цифровое увеличение х40)

Средние значения и стандартные отклонения толщин интимо-мускулярного комплекса, мышечной оболочки и внутренней эластической мембранны в артериальном гомографте представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – Средние значения и стандартные отклонения исследуемых показателей аллоартерии

Срок наблюдения	Толщина интимо-мускулярного комплекса, мкм	Толщина мышечной оболочки, мкм	Толщина внутренней эластической мембранны, мкм
	Среднее значение и стандартные отклонения показателя	Среднее значение и стандартные отклонения показателя	Среднее значение и стандартные отклонения показателя
7 сутки	562,2±121,9	485,2±126,1	4,2±0,6
14 сутки	477,9±25,9	409,2±25,9	4,3±0,5
21 сутки	444,9±82,3* (p=0,043)	390,8±65,6	3,74±0,35* (p=0,035)
28 сутки	672,9±38,0* (p=0,001)	585,3±64,1* (p=0,01)	4,25±0,7
35 сутки	556,3±165,7	474,2±154,1	4,0±0,8
42 сутки	604±113,6	512,7±77,8	4,8±0,8

Примечание - \*- статистически значимое отличие показателей (толщина интимо-мускулярного комплекса, толщина внутренней эластической мембранны) на 21 сутки относительно их значений на 7 сутки (уменьшение); по показателям толщина мышечной ее части, толщина интимо-мускулярного комплекса между 21 и 28 сутками (увеличение).

Согласно полученным результатам, имеет место уменьшение толщины интимо-мускулярного комплекса ( $p=0,043$ ) на 21% в конце 21-х суток относительно значений 7-х суток, но отмечено увеличение толщины этого показателя на 51% ( $p=0,001$ ) в 28-е сутки относительно значений 21-х суток.

Толщина мышечного слоя на 21-е сутки уменьшилась на 19,5% (статистически недостоверно) относительно показателей 7-х суток, но выявлено увеличение толщины мышечного слоя к 28-м суткам ( $p=0,01$ ) на 49,8 % относительно значений этого показателя на 21-е сутки.

Толщина внутренней эластической мембранны уменьшилась к 21-м суткам ( $p=0,035$ ) на 12,3 % относительно значений 7-х суток. К 42-м суткам отмечается

тенденция к увеличению её толщины.

К концу 7-х суток участки разрежения мышечной оболочки не наблюдаются, ядра миоцитов сохранены (Рисунок 24).

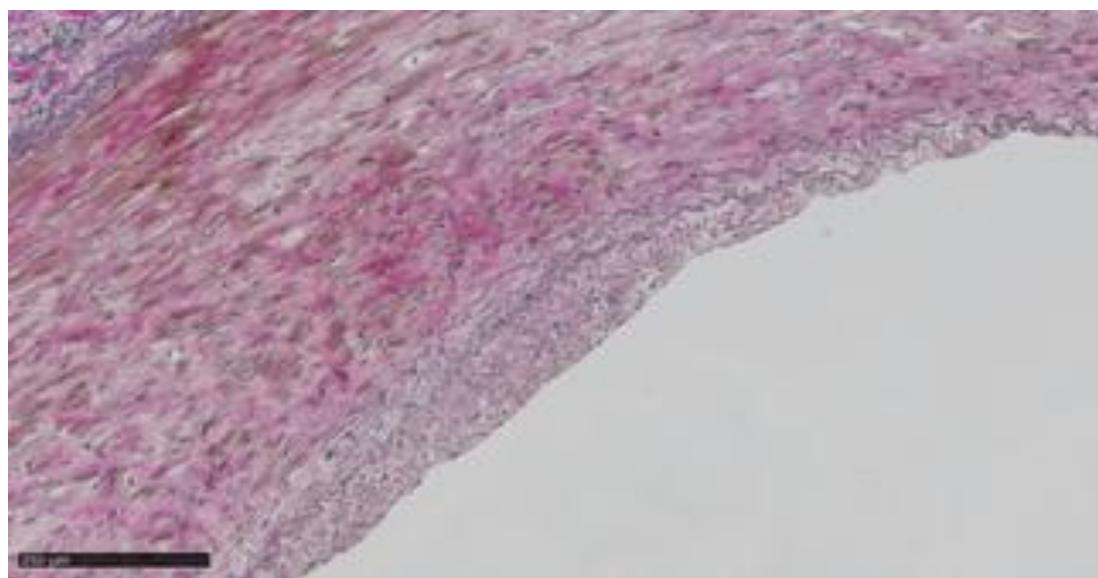


Рисунок 24 – Стенка артерии, окраска по Вейгерту-Ван Гизону, цифровое увеличение X 400. Мышечная порция без разрежения, ядра миоцитов сохранены

Участки разрежения мышечной ткани выявлены к концу 28-х суток (Рисунок 25).

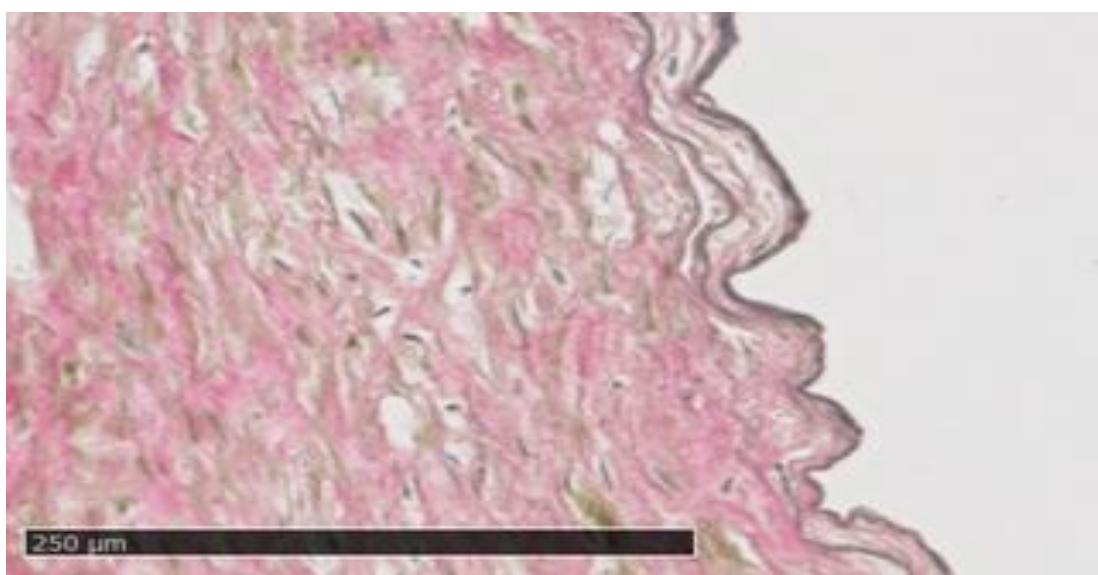


Рисунок 25 – Стенка артерии, окраска по Вейгерту-Ван Гизону, цифровое увеличение x 400. Мышечная порция с участками разрежения, набухание миоцитов, изменения ядер в виде фрагментации и лизиса

Проведена гистологическая оценка исследуемых образцов венозных гомографтов и получены следующие результаты.

Средние значения и стандартные отклонения толщины стенки венозного гомогraftа представлены в Таблице 11.

Таблица 11 – Средние значения и стандартные отклонения исследуемого показателя алловены

Срок наблюдения	Среднее значение и стандартные отклонения толщины стенки венозного гомогraftа
7 сутки	542,7±109,9*
14 сутки	499,7±143,7
21 сутки	502,9±145,9
28 сутки	504,6±115
35 сутки	581,8±64,6*
42 сутки	415,5±53,7*

Примечание - \*-статистически значимое отличие показателей

Выявлено уменьшение толщины стенки венозного гомогraftа без адвентиции ( $p=0,014$ ) в конце 42-х суток на 23,4 % к значению этого показателя на 7-е сутки, также отмечено снижение толщины венозного графта в конце 42-х суток ( $p=0,05$ ) на 28,6% относительно значений 35-х суток.

На протяжении всех контрольных точек полностью сохранена структура нативной стенки трупных гомографтов. Отсутствуют очаги некроза стенки во всех микропрепаратах.

### Обсуждение

Некроз – омертвение, гибель клеток и тканей в живом организме; при этом жизнедеятельность их полностью прекращается. Своеобразной формой некроза является апоптоз. В основе апоптоза лежат разделение клетки на части с образованием апоптозных тел (фрагменты клетки, окруженные мембраной и способные к жизнедеятельности) [40].

Аутолиз – самопереваривание тканей, клеток или их частей под действием их собственных ферментов [7].

Свежезаготовленные гомографты, безусловно, сохраняют свою «жизнеспособность». Клетки гомографта «живут» в питательной среде. *In vitro*

кровотока нет, следовательно, продукты метаболизма приведут к некробиотическим изменениям стенки гомографта в течение определенного срока в результате процессов аутолиза. По нашему мнению, термин «аутолиз» отражает суть этого процесса.

К микроскопические признакам некроза (апоптоза) относятся характерные изменения клетки и межклеточного вещества - кариопикноз (конденсация хроматина) кариорексис (распад ядра), кариолизис (растворение ядра), набухание коллагеновых и эластических волокон, их распад и лизис [40]. Большинство из этих процессов возможно верифицировать простыми морфогистологическими методами исследования. Что мы постарались сделать в своей работе.

В нашем исследовании на протяжении всех контрольных точек полностью сохранена структура нативной стенки трупных гомографтов. Отсутствуют очаги тотального аутолиза стенки во всех микропрепаратах.

По-нашему мнению, наиболее «чувствительным» маркером аутолиза ткани при морфогистологическом методе исследования стенки гrafta является изучение динамики её толщины в различные сроки консервации. Так как, отек клеток и волокон приведут к увеличению толщины стенки, а затем, к последующему тотальному некрозу. В нашем исследовании показано уменьшение толщины стенки без адвенции, толщины мышечной её части и толщина внутренней эластической мембранны в артериальном гомографте к концу 21-х суток в сравнении с этими показателями к исходу 7-х суток. Что говорит об отсутствии процесса набухания и отёка структур стенки. Но к концу 28-х суток выявлено статистически достоверное увеличение стенки артерии относительно показателей 21-х суток. Также выявлены участки разрежения мышечной стенки, набухание миоцитов, изменения ядер в виде фрагментации и лизиса к концу 28-х суток консервации артериального гомографта. Поэтому срок хранения до 21-х суток целесообразно считать оптимальным для использования артериального гrafta в ангиохирургии.

Отмечена тенденция увеличения толщины стенки артерии к 42-м суткам. Видимо, за счёт развития аутолиза. В венозном гомографте выявлено статистически достоверное снижение толщины стенки к концу исследования, что

также можно трактовать как отсутствие процесса набухания и отёка структур его стенки. Исходя из этих данных, можно говорить о более длительной возможности хранения с целью использования венозного трупного кондуита. Для ответа на этот вопрос мы выполнили ещё одно морфогистологическое исследование консервированных гомографтов в растворе RPMI 1640.

**3.1.2. Гистологическая картина гомографтов в сроки консервации до 84-х суток раствором для культивации клеточных структур Roswell Park Memorial Institute 1640**

**Материалы данного подраздела представлены в следующей публикации:**

Динамика количества ядер миоцитов мышечных порций стенок артериального и венозного гомографтов при длительной консервации / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, В.В. Карпов [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2025. – Т. 33, № 3. – С. 345-360. – (Соавт. : Швальб А.П., Гузаиров Д.В., Черданцева Т.М.).

Гистологическое исследование проводилось на 7-е, 14-е, 21-е, 28-е, 35-е, 42-е, 49-е, 56-е, 63-е, 70-е, 77-е, 84-е сутки после забора гомографтов по десять артериальных и венозных препаратов соответственно. Получено 12 групп сравнения артериальных и венозных гомографтов. Изучено 120 артериальных и 120 венозных образцов.

Артериальные образцы в различные сроки консервации представлены на Рисунках 26-31.

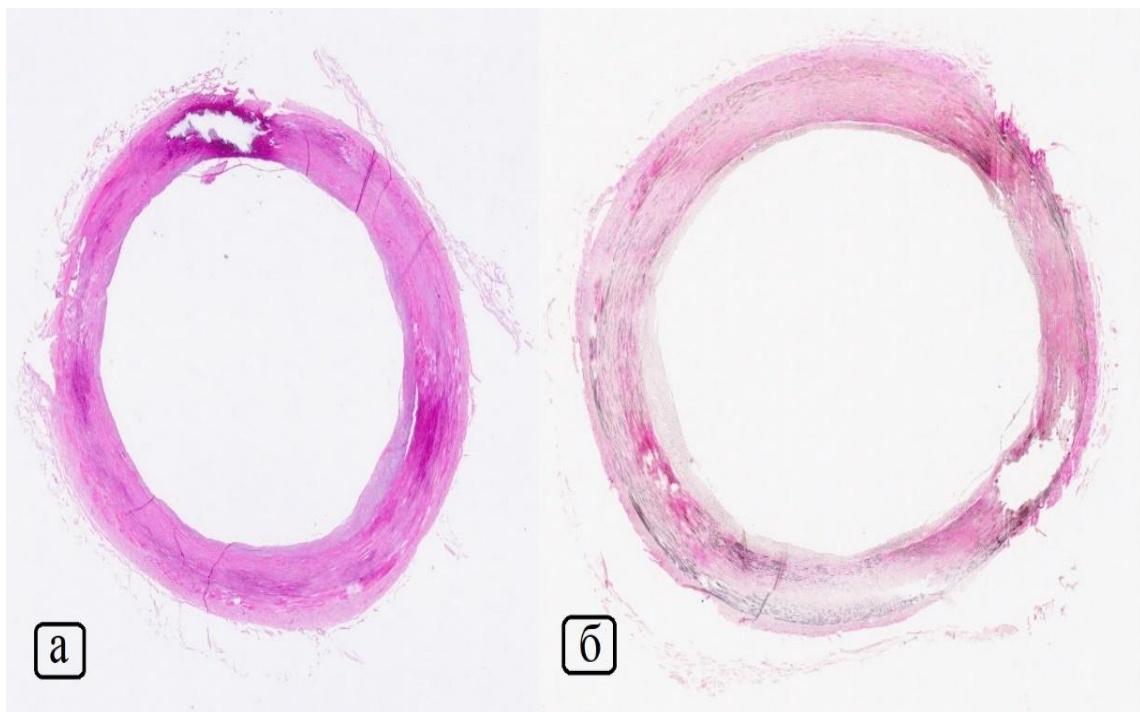


Рисунок 26 – Артериальный гомогraft. 49-е сутки консервации  
(а – окраска Гематоксилин-эозином, б - окраска по Вейгерту-Ван Гизону,  
цифровое увеличение x40)

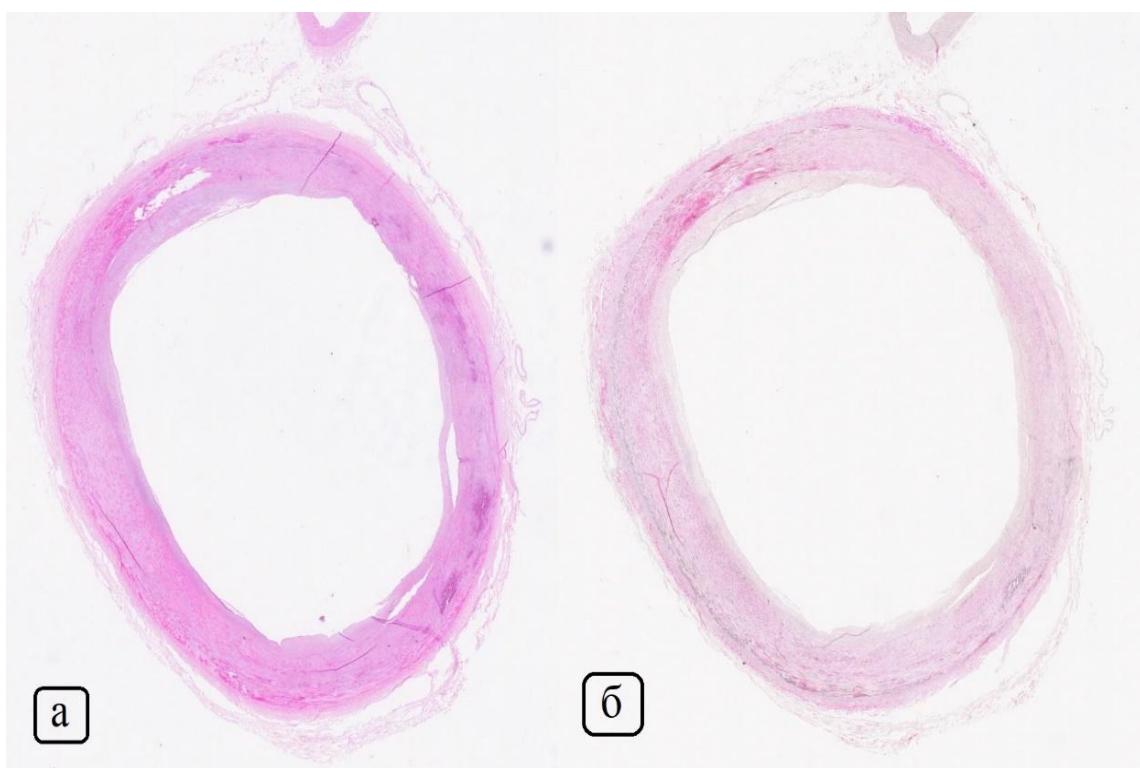


Рисунок 27 – Артериальный гомогraft. 56-е сутки консервации  
(а – окраска Гематоксилин-эозином, б - окраска по Вейгерту-Ван Гизону,  
цифровое увеличение x40)

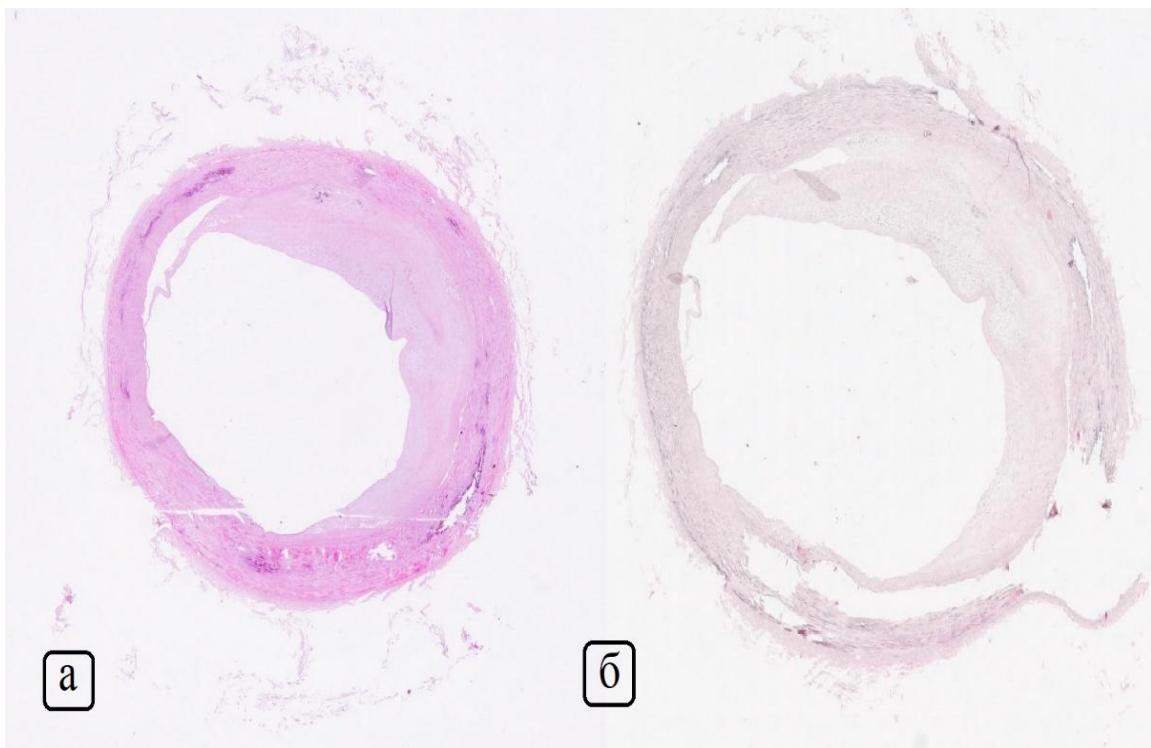


Рисунок 28 – Артериальный гомогraft. 63-ые сутки консервации  
(а – окраска Гематоксилин-эозином, б - окраска по Вейгерту-Ван Гизону,  
цифровое увеличение x40)

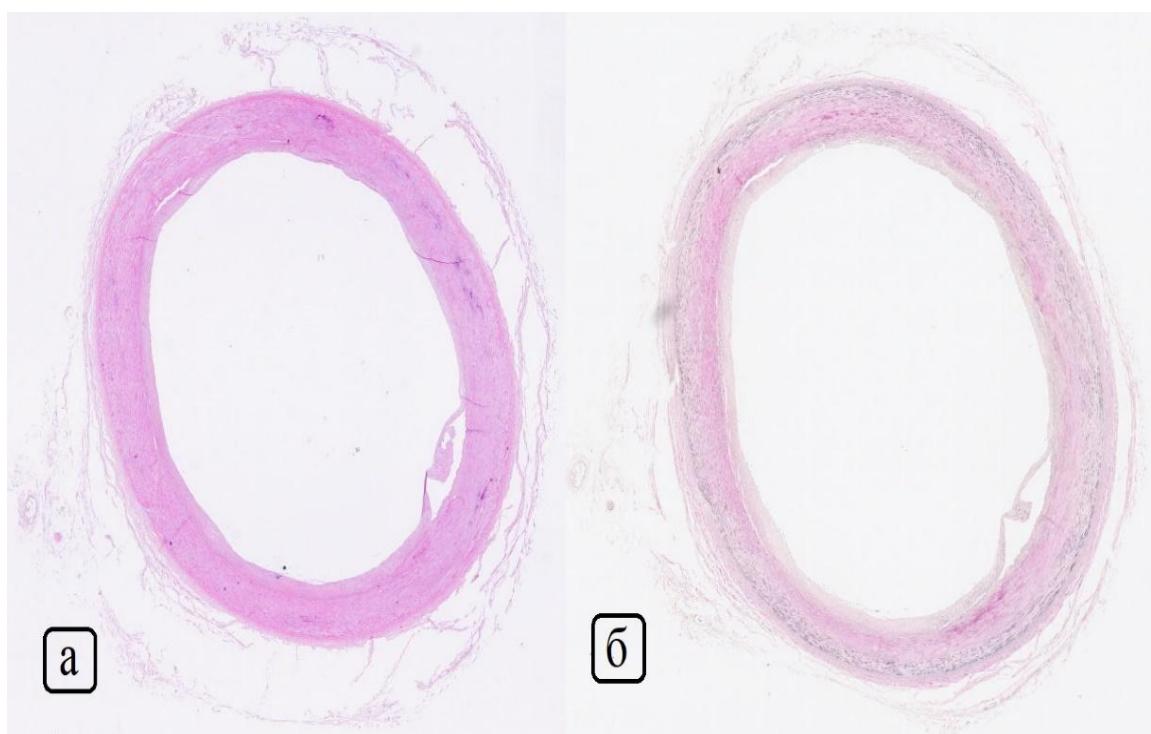


Рисунок 29 – Артериальный гомогraft. 70-е сутки консервации  
(а – окраска Гематоксилин-эозином, б - окраска по Вейгерту-Ван Гизону,  
цифровое увеличение x40)

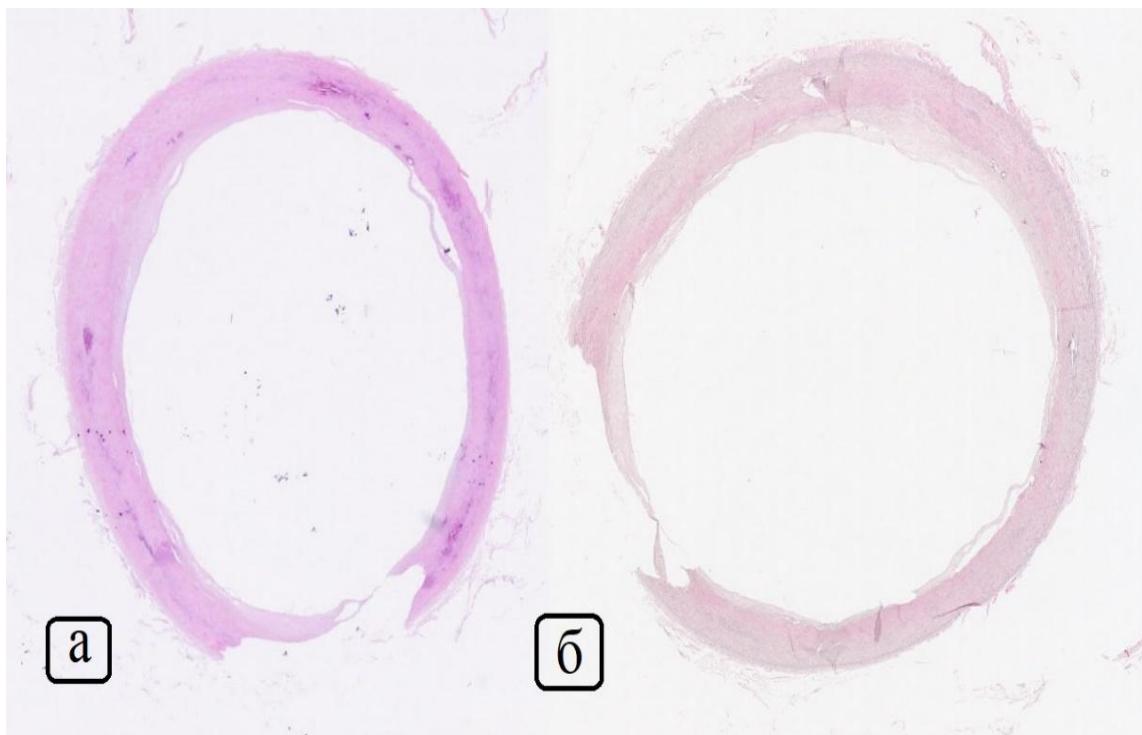


Рисунок 30 – Артериальный гомогraft. 77-е сутки консервации  
(а – окраска Гематоксилин-эозином, б - окраска по Вейгерту-Ван Гизону,  
цифровое увеличение x40)

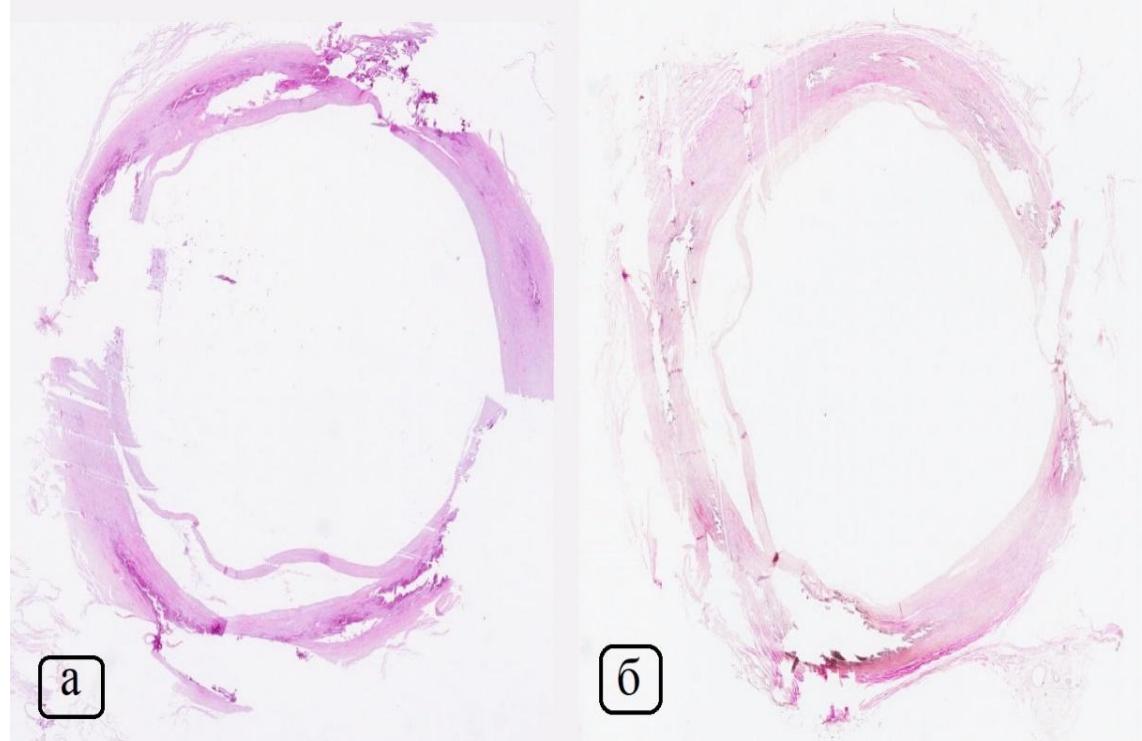


Рисунок 31 – Артериальный гомогraft. 84-е сутки консервации  
(а – окраска Гематоксилин-эозином, б - окраска по Вейгерту-Ван Гизону,  
цифровое увеличение x40)

Венозные образцы в различные сроки консервации представлены на Рисунках 32-41.

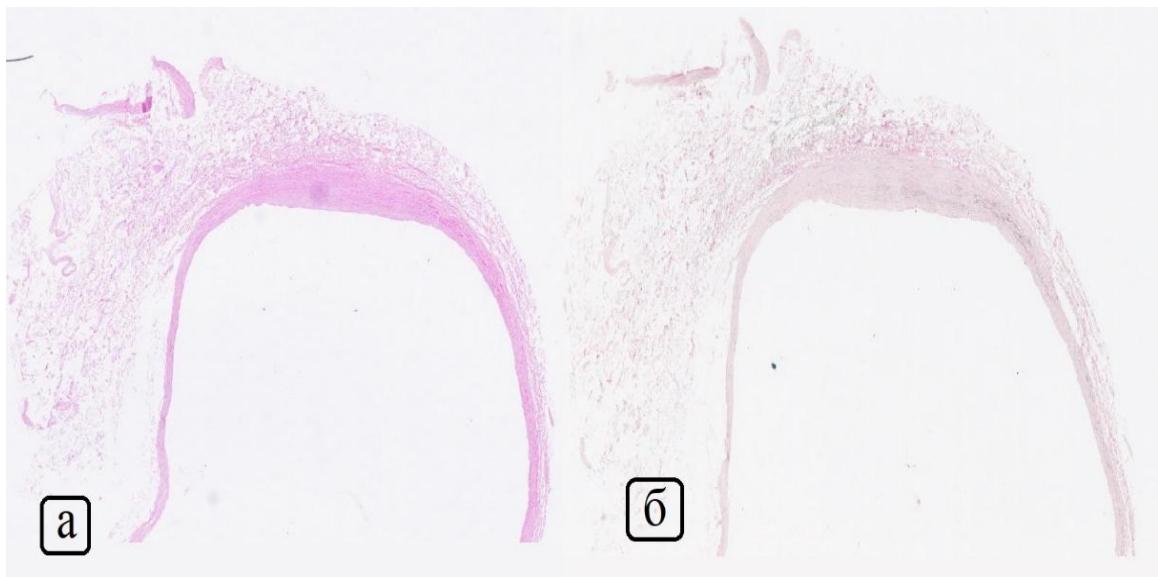


Рисунок 32 – Венозный гомогraft. 49-е сутки консервации  
(а – окраска Гематоксилин-эозином, б - окраска по Вейгерту-Ван Гизону,  
цифровое увеличение x40)

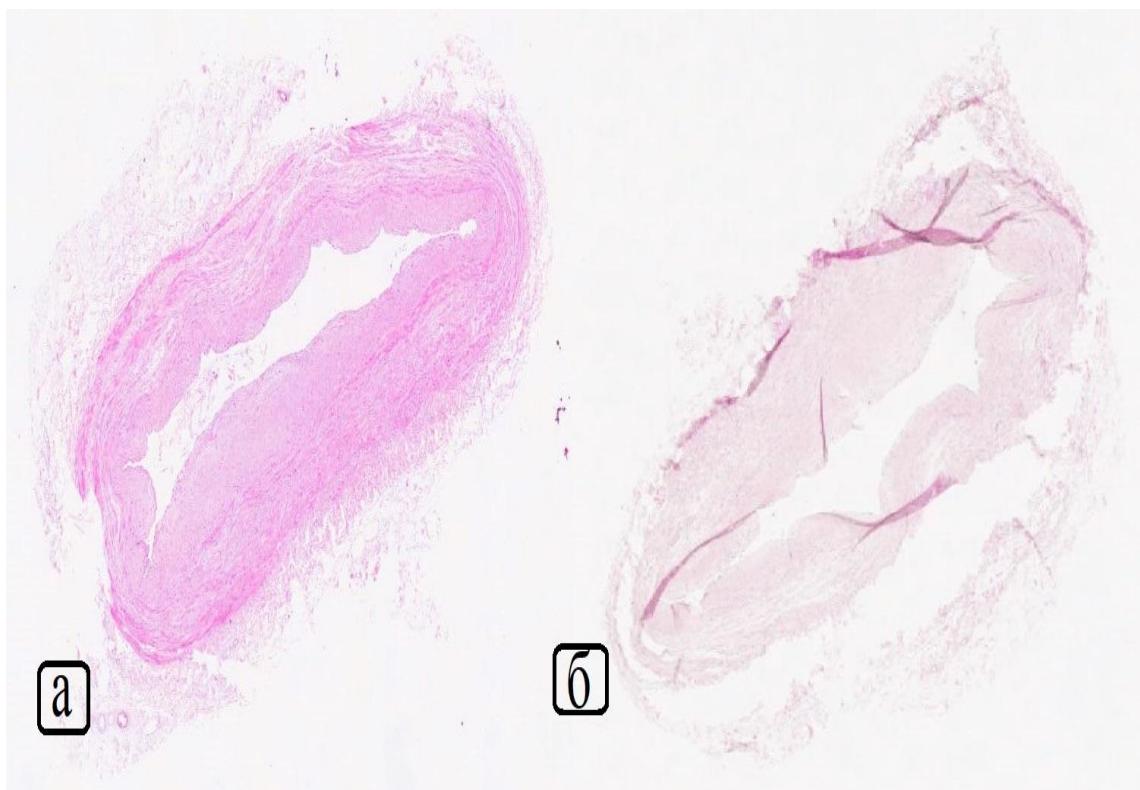


Рисунок 33 – Венозный гомогraft. 56-е сутки консервации  
(а – окраска Гематоксилин-эозином, б - окраска по Вейгерту-Ван Гизону,  
цифровое увеличение x40)

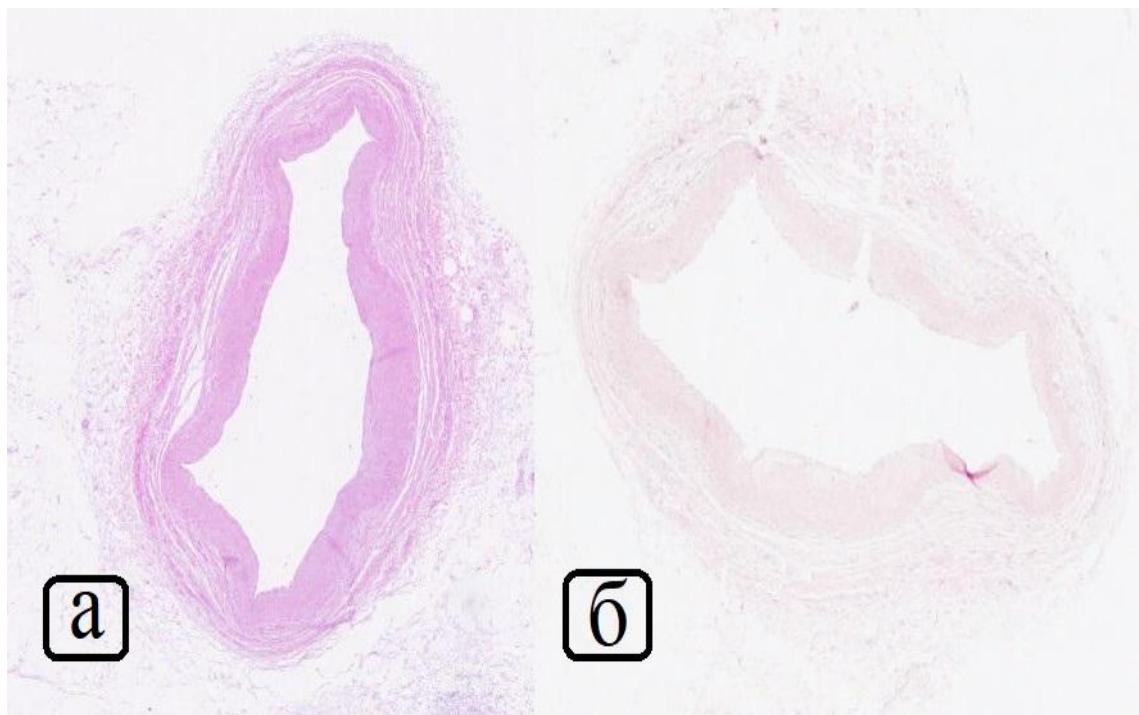


Рисунок 34 – Венозный гомогraft. 63-ые сутки консервации  
(а – окраска Гематоксилин-эозином, б - окраска по Вейгерту-Ван Гизону,  
цифровое увеличение x40)

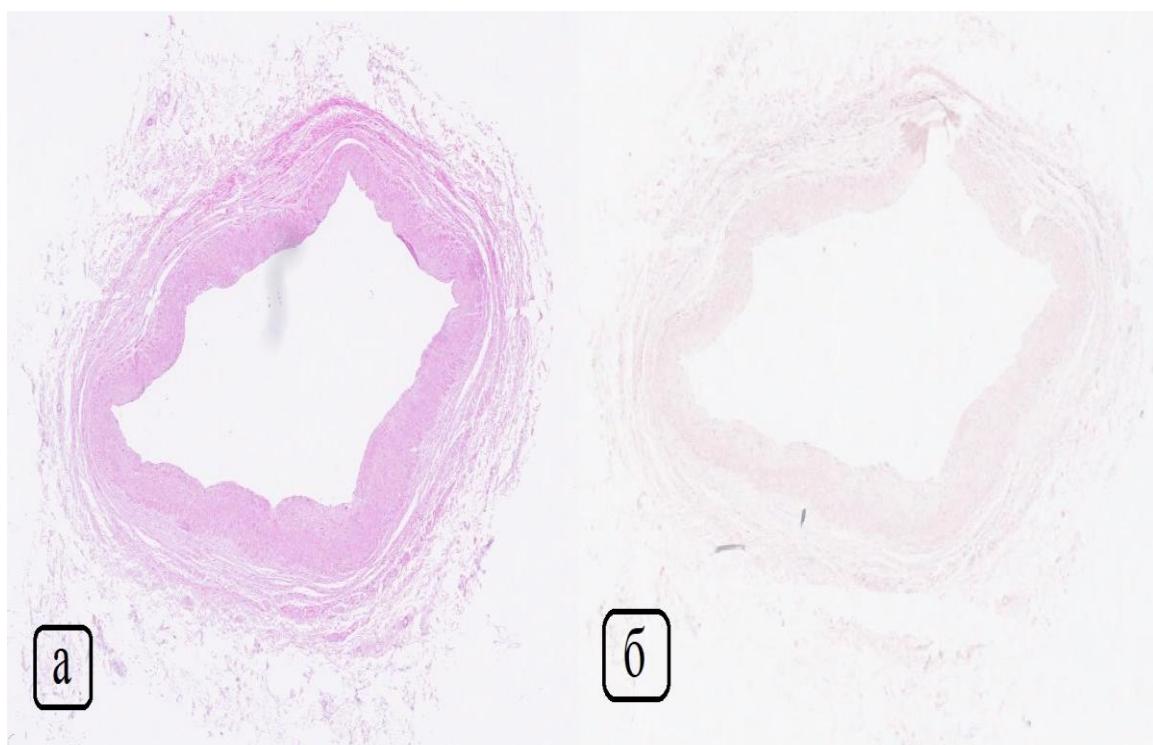


Рисунок 35 – Венозный гомогraft. 70-е сутки консервации  
(а – окраска Гематоксилин-эозином, б - окраска по Вейгерту-Ван Гизону,  
цифровое увеличение x40)

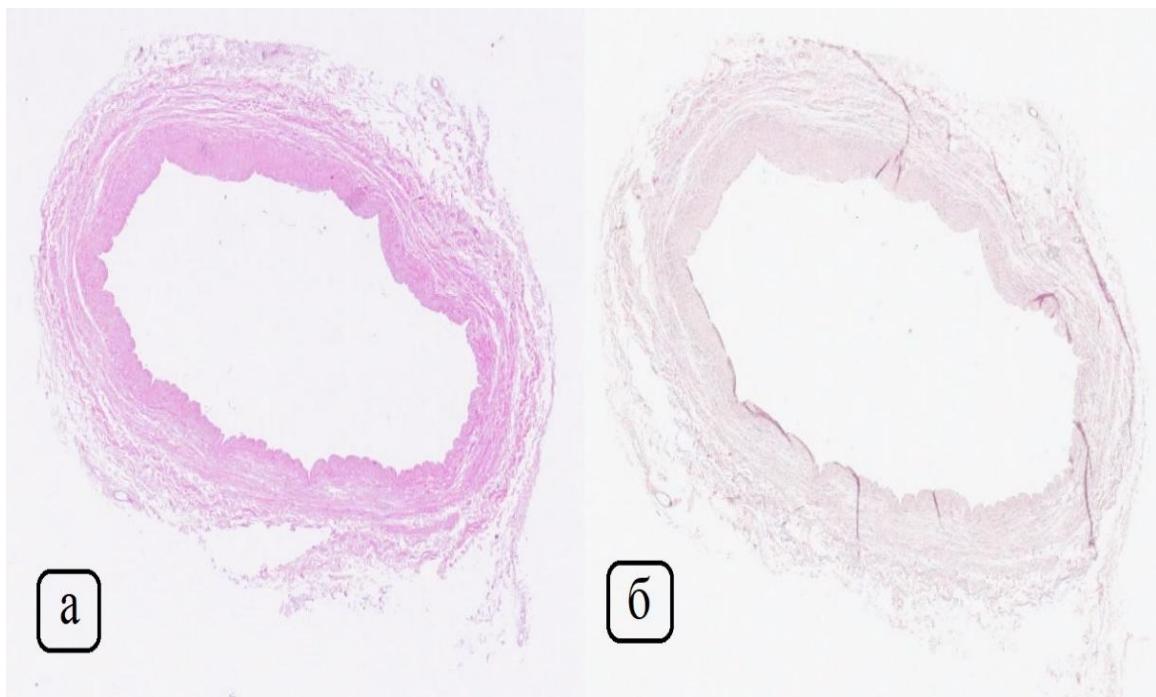


Рисунок 36 – Венозный гомогraft. 77-е сутки консервации  
(а – окраска Гематоксилин-эозином, б - окраска по Вейгерту-Ван Гизону,  
цифровое увеличение x40)

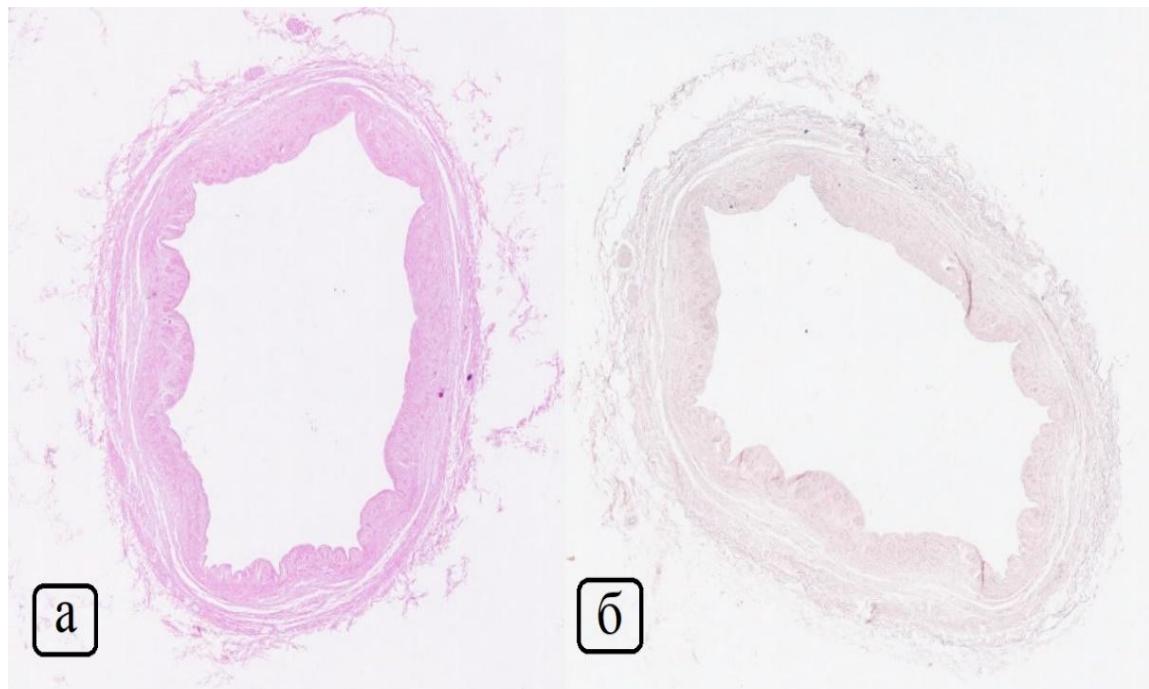


Рисунок 37 – Венозный гомогraft. 84-е сутки консервации  
(а – окраска Гематоксилин-эозином, б - окраска по Вейгерту-Ван Гизону,  
цифровое увеличение x40)

Оценено количество ядер миоцитов в 0,01  $\text{мм}^2$  мышечных порциях стенок артериального и венозного гомографтов. Данные представлены в Таблице 12.

Таблица 12 – Средние значения и стандартные отклонения количеств ядер миоцитов в 0,01  $\text{мм}^2$  мышечной порции стенки артериального гомографта

Срок наблюдения	Количество ядер миоцитов в 0,01 $\text{мм}^2$
	Среднее значение и стандартные отклонения показателя
7 сутки	12,3 $\pm$ 0,949
14 сутки	11,4 $\pm$ 0,966
21 сутки	9,9 $\pm$ 0,876
28 сутки	9,4 $\pm$ 0,516
35 сутки	8,4 $\pm$ 0,516
42 сутки	5,4 $\pm$ 0,843* (P=0,003)
49 сутки	5,0 $\pm$ 0,667*(P=0,0001)
56 сутки	4,7 $\pm$ 0,823*(P=0,0001)
63 сутки	5,0 $\pm$ 0,665*(P=0,0001)
70 сутки	4,7 $\pm$ 0,675*(P=0,0001)
77 сутки	4,9 $\pm$ 0,738*(P=0,0001)
84 сутки	4,7 $\pm$ 0,675*(P=0,0001)

Примечание - \*-статистически значимое отличие показателей относительно 7-х суток

Согласно полученным результатам, имеет место уменьшение количества ядер миоцитов артериальных гомографтов в 0,01  $\text{мм}^2$  (p=0,003) на 56% в конце 42-х суток, уменьшение (p=0,0001) - на 59% в конце 49-х суток, уменьшение (p=0,0001) - на 62% в конце 56-х суток, уменьшение (p=0,0001) - на 59% в конце 63-х суток, уменьшение (p=0,0001) - на 62% в конце 70-х суток, уменьшение (p=0,0001) - на 60% в конце 77-х суток, уменьшение (p=0,0001) - на 62% в конце 84-х суток относительно значений 7-х суток.

Средние значения и стандартные отклонения количеств ядер миоцитов в 0,01  $\text{мм}^2$  мышечной порции стенки артериального гомографта представлены в Таблице 13.

Таблица 13 – Средние значения и стандартные отклонения количеств ядер миоцитов в 0,01  $\text{мм}^2$  мышечной порции стенки венозного гомографта

Срок наблюдения	Количество ядер миоцитов в 0,01 $\text{мм}^2$
	Среднее значение и стандартные отклонения показателя
7 сутки	10,4 $\pm$ 0,966
14 сутки	9,9 $\pm$ 1,449
21 сутки	8,6 $\pm$ 0,516
28 сутки	8,5 $\pm$ 0,527
35 сутки	7,5 $\pm$ 0,524
42 сутки	5,7 $\pm$ 0,675* (P=0,024)
49 сутки	5,2 $\pm$ 0,789*(P=0,001)
56 сутки	4,9 $\pm$ 0,738*(P=0,0001)
63 сутки	5,2 $\pm$ 0,632*(P=0,0001)
70 сутки	4,9 $\pm$ 0,738*(P=0,0001)
77 сутки	4,7 $\pm$ 0,675*(P=0,0001)
84 сутки	4,4 $\pm$ 0,516*(P=0,0001)
Примечание - *-статистически значимое отличие показателей относительно 7-х суток	

Согласно полученным результатам, имеет место уменьшение количества ядер миоцитов венозных гомографтов в 0,01  $\text{мм}^2$  (p=0,024) на 55% в конце 42-х суток, уменьшение (P=0,0001) - на 50% в конце 49-х суток, уменьшение (P=0,0001) - на 53% в конце 56-х суток, уменьшение (P=0,0001) - на 50% в конце 63-х суток, уменьшение (P=0,0001) - на 53% в конце 70-х суток, уменьшение (P=0,0001) - на 55% в конце 77-х суток, уменьшение (P=0,0001) - на 58% в конце 84-х суток относительно значений 7-х суток.

Для демонстрации полученных результатов представляем слайды гистологических препаратов в ограниченном, но репрезентативном ассортименте (Рисунки 38-49).

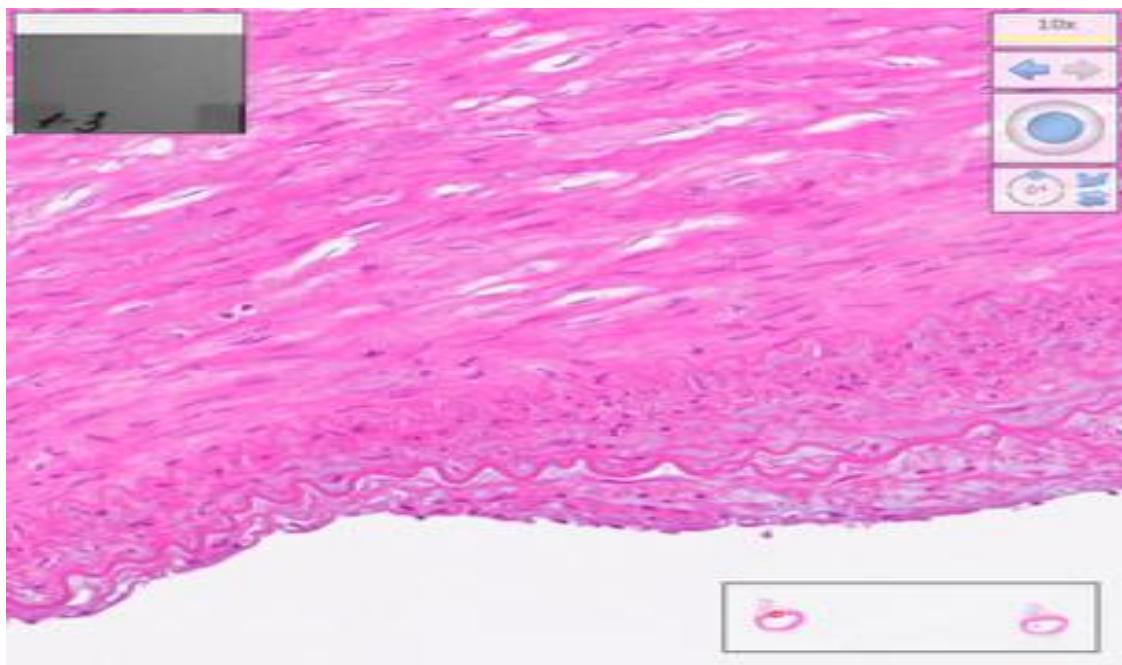


Рисунок 38 – 7-е сутки. RPMI 1640. Артерия. Окраска гематоксилин-эозином, цифровое увеличение х300

Примечание – Эндотелиоциты частично сохранены, ядра их гиперхромные, набухшие, умеренный отек интимы, хорошо дифференцирована ВЭМ, участки расщепления ВЭМ, контуры лейомиоцитов четко определяются, ядра не набухшие, вакуолизация отдельных миоцитов (пустоты вокруг ядер в среднем слое)

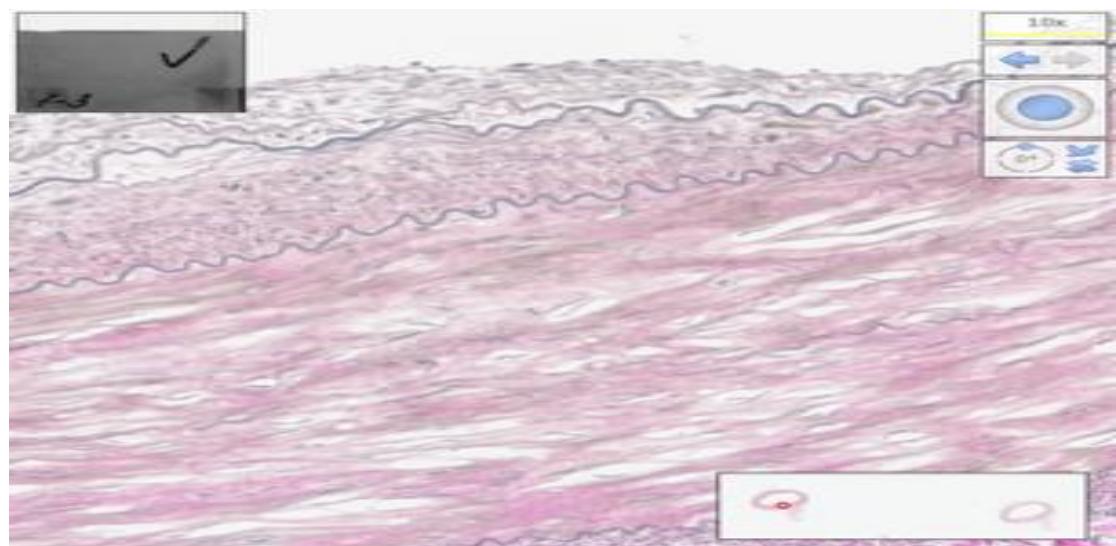


Рисунок 39 – 7-е сутки. RPMI 1640. Артерия. Окраска по Вейгерту-Ван Гизону, цифровое увеличение х300

Примечание – Темно-синяя хорошо выражена ВЭМ в виде двух монолиний, в среднем слое волнистые тонкие эластические волокна, коллаген в виде розоватого фона без визуализации волокон

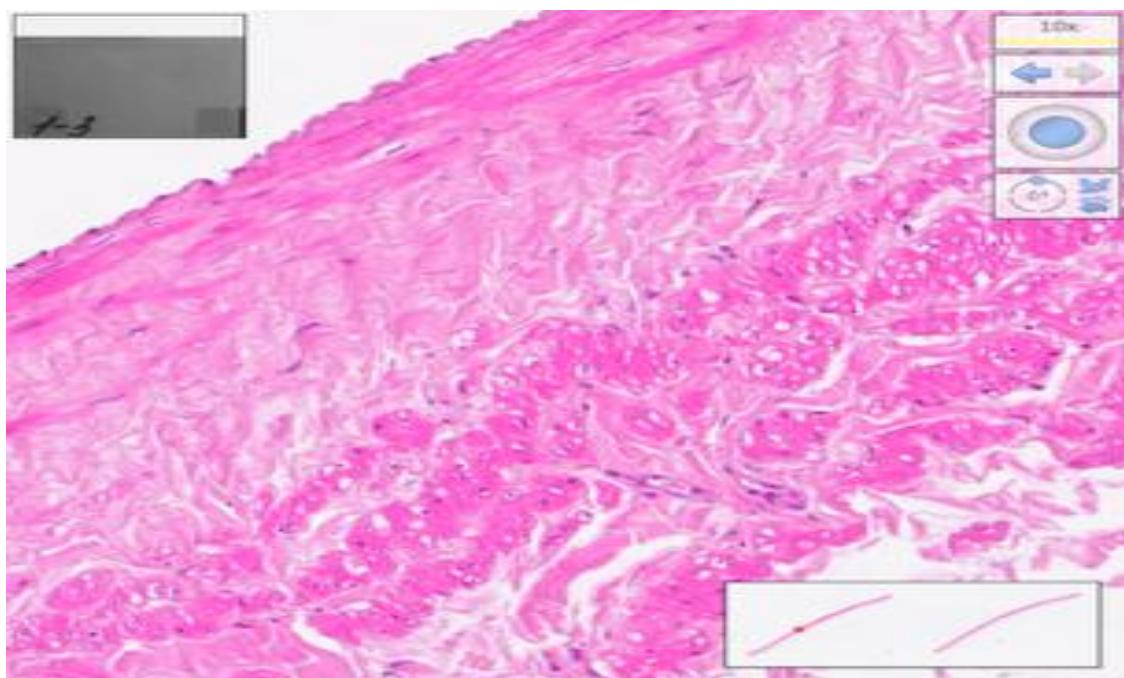


Рисунок 40 – 7-е сутки. RPMI 1640. Вена. Окраска гематоксилин-эозином, цифровое увеличение x 300

Примечание – Хорошо сохранен эндотелий, интима широкая, с толстыми коллагеновыми волокнами, миоциты среднего слоя четко дифференцированы, обращает на себя внимание хорошо сохранившийся эндотелий *vasa vasorum*

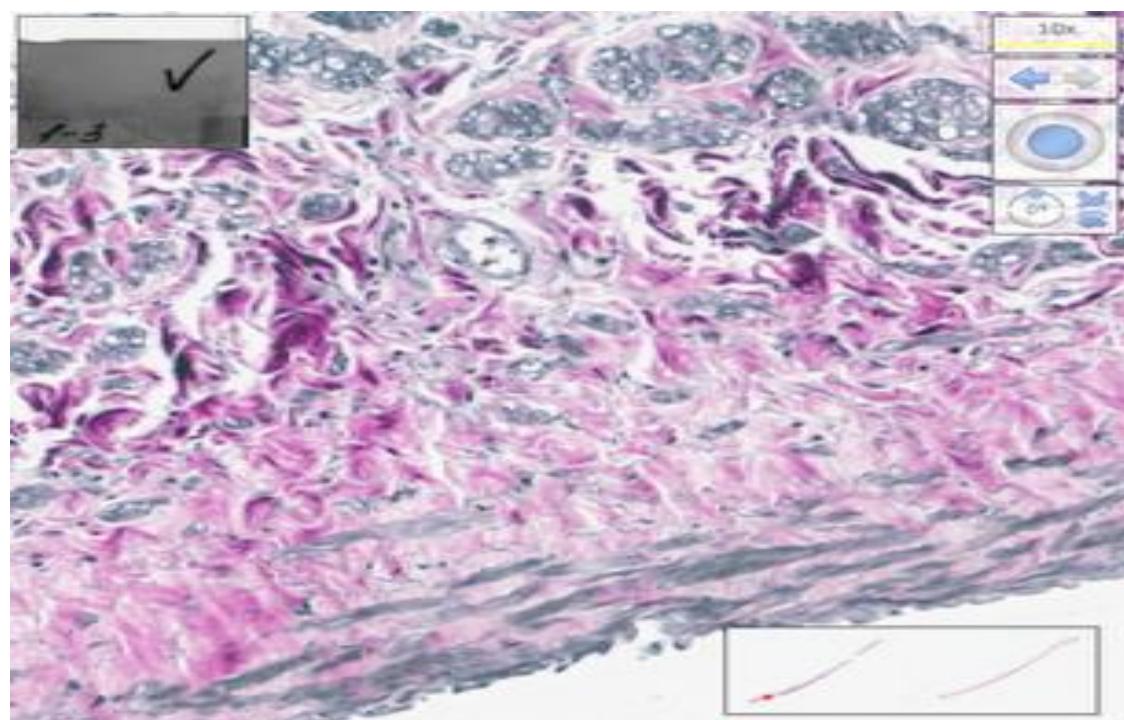


Рисунок 41 – 7-е сутки. RPMI 1640. Вена. Окраска по Вейгерту-Ван Гизону, цифровое увеличение x 300

Примечание – Хорошо выражен коллаген в виде толстых волокон фиолетовых оттенков

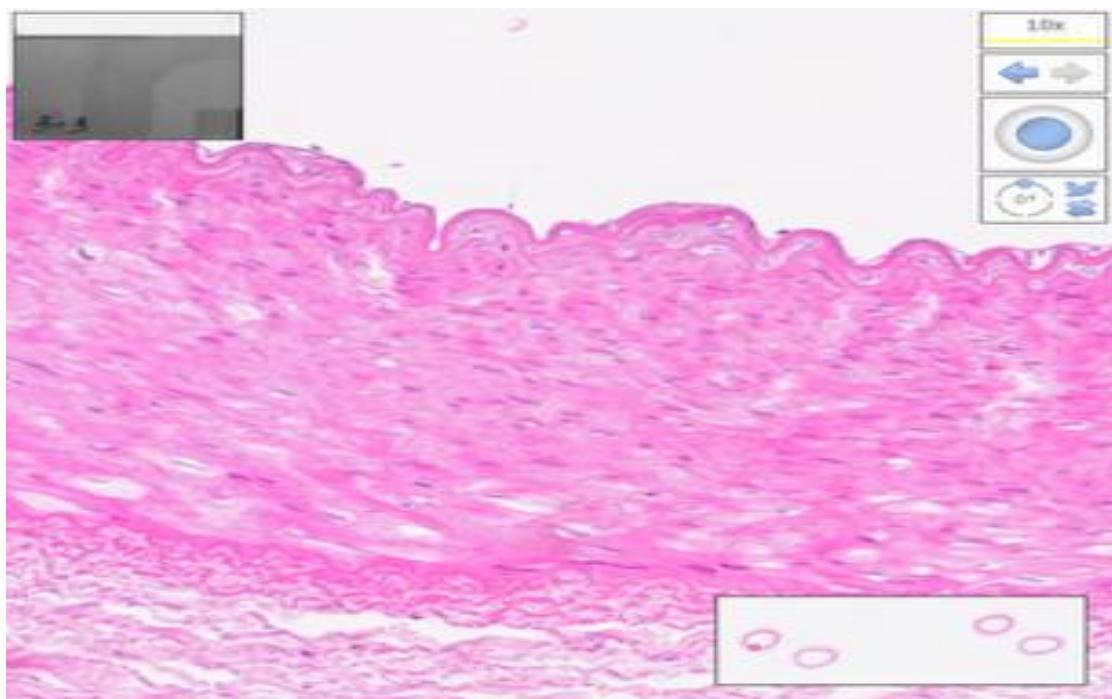


Рисунок 42 – 21-е сутки. RPMI 1640. Артерия. Окраска гематоксилин-эозином, цифровое увеличение x 300

Примечание – Местами сохранены эндотелиоциты, четко дифференцируется базальная мембрана, интима тонкая, ВЭМ в виде красной широкой расщепленной линии, контуры гладких миоцитов местами сохранены, ядра тонкие, расположены с неравномерной плотностью, образуя участки опустошения

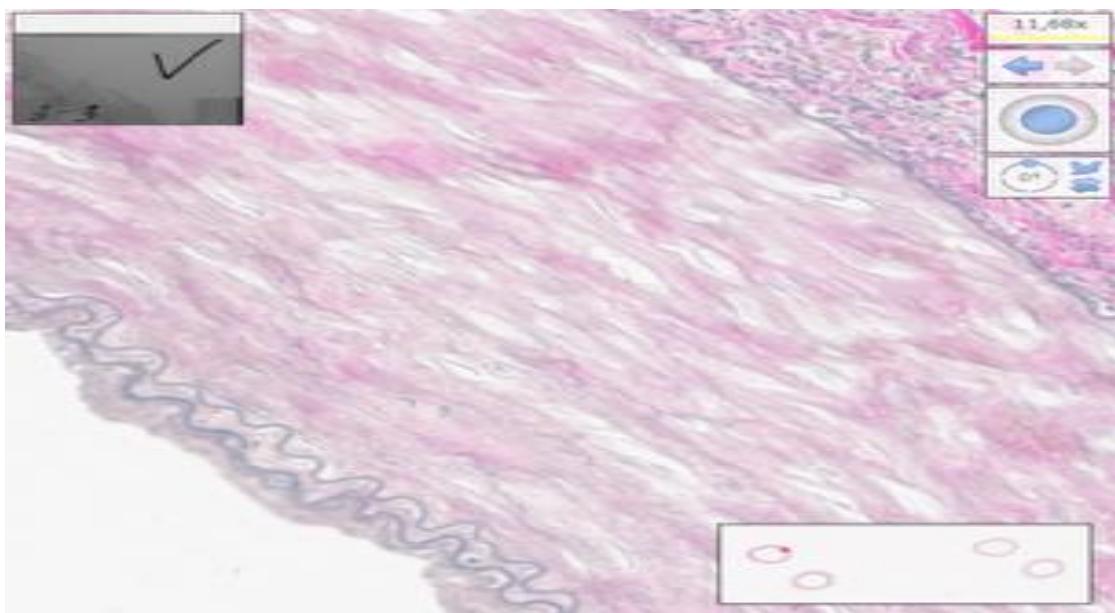


Рисунок 43 – 21-е сутки. RPMI 1640. Вена. Окраска по Вейгерту-Ван Гизону, цифровое увеличение x 300

Примечание – Четко определяется расщепленная ВЭМ, в средней оболочке тонкие синие (эластические) нити, между ними слабо заметный эозинофильный коллаген

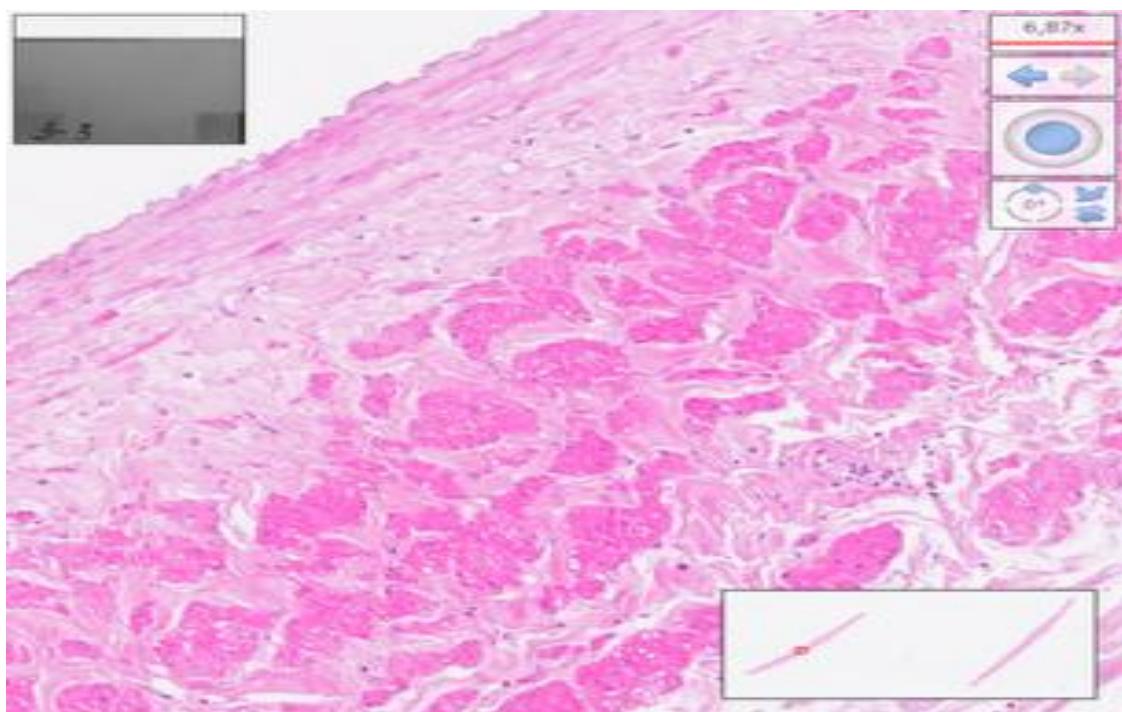


Рисунок 44 – 21-е сутки. RPMI 1640. Вена. Окраска гематоксилином-эозином, цифровое увеличение х 300

Примечание – Эндотелиоциты местами сохранены, ядра их гиперхромные, базальная мембрана хорошо дифференцируется, интима широкая, плотная, контуры миоцитов преимущественно сохранены, сохранен эндотелий *vasa vasorum*

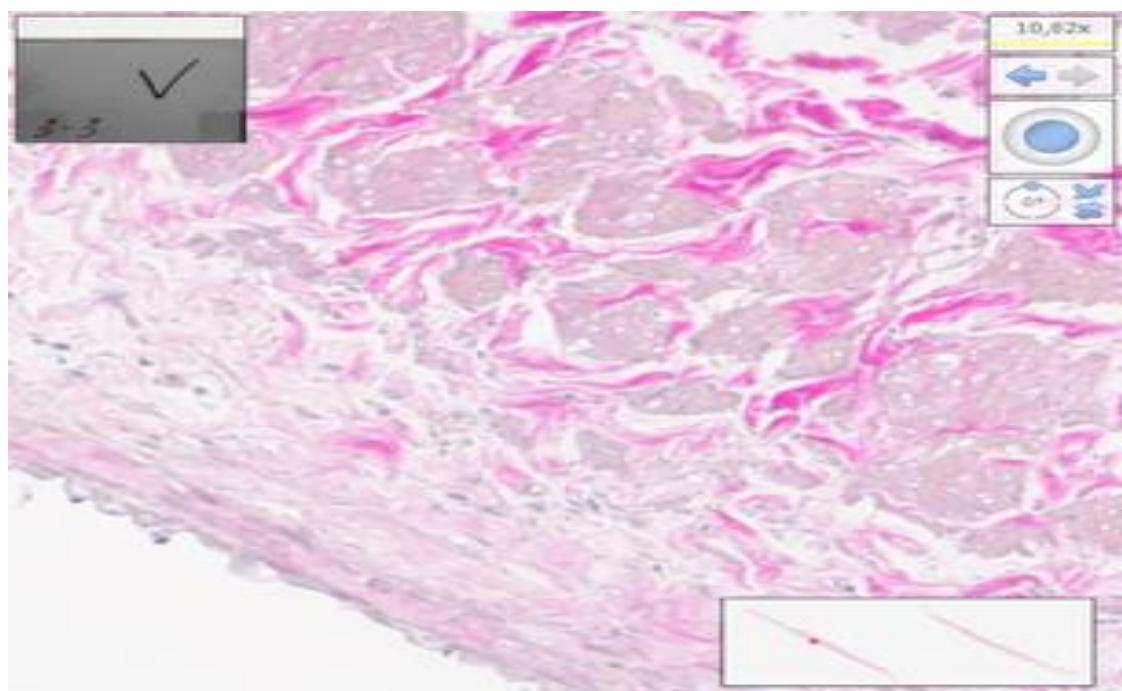


Рисунок 45 – 21-е сутки. RPMI 1640. Вена. Окраска по Вейгерту-Ван Гизону, цифровое увеличение х 300

Примечание – Коллаген бледно окрашивается в интиме и хорошо воспринимает краситель в средней оболочке

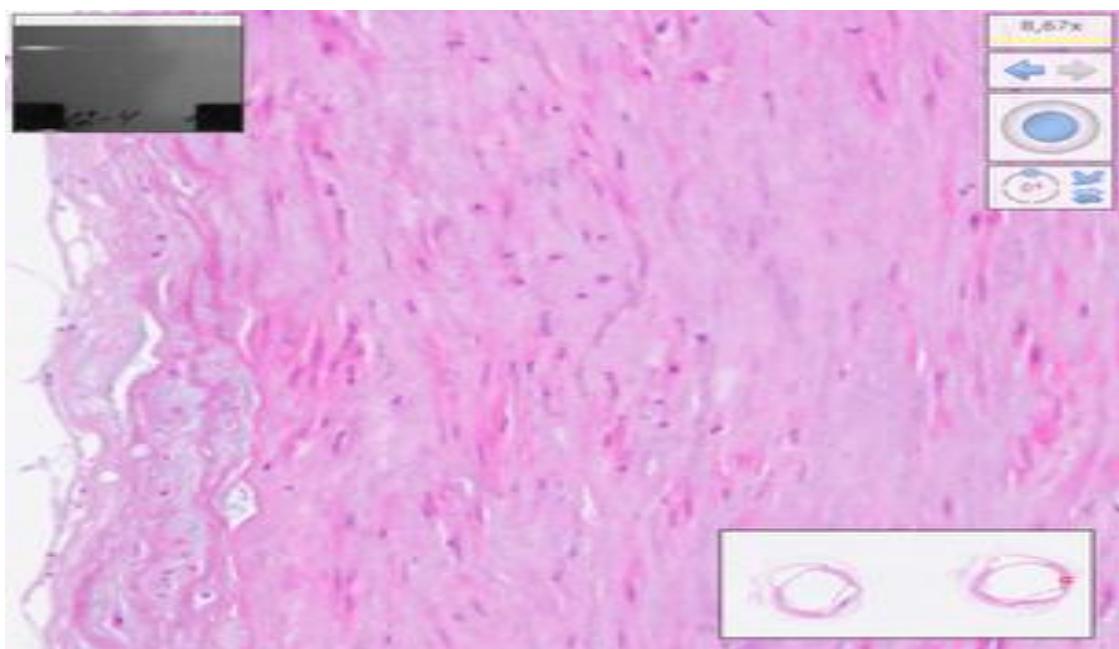


Рисунок 46 – 84-е сутки. RPMI 1640. Артерия. Окраска гематоксилин-эозином, цифровое увеличение x 300

Примечание – Единичные эндотелиоциты с плоским бледным ядром, базальная мембрана фрагментирована, с участками отслоения, интима уплотнена, ВЭМ в виде фрагментов разной длины и толщины, миоциты единичные, у некоторых - сохранены контуры, ядра бледные, широкие зоны опустошения

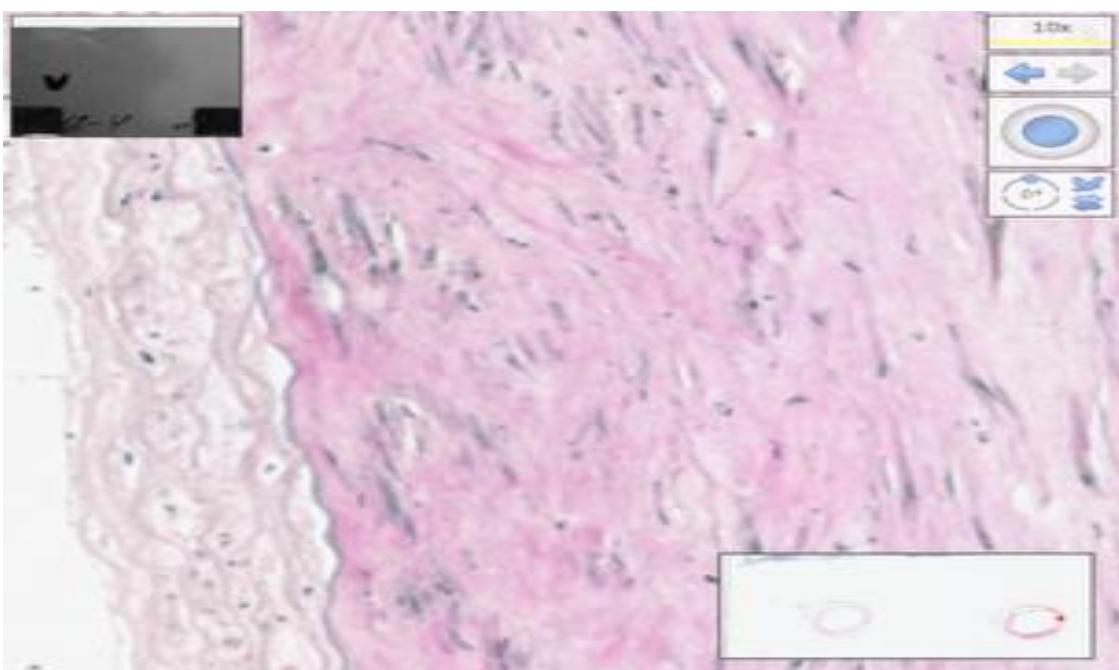


Рисунок 47 – 84-е сутки. RPMI 1640. Артерия. Окраска по Вейгерту-Ван Гизону, цифровое увеличение x 300

Примечание – Волокна интимы бледные, разобщенные, ВЭМ в виде четкой монолинии, в средней оболочке светло-фиолетовый волокнистый фон разной плотности окрашивания

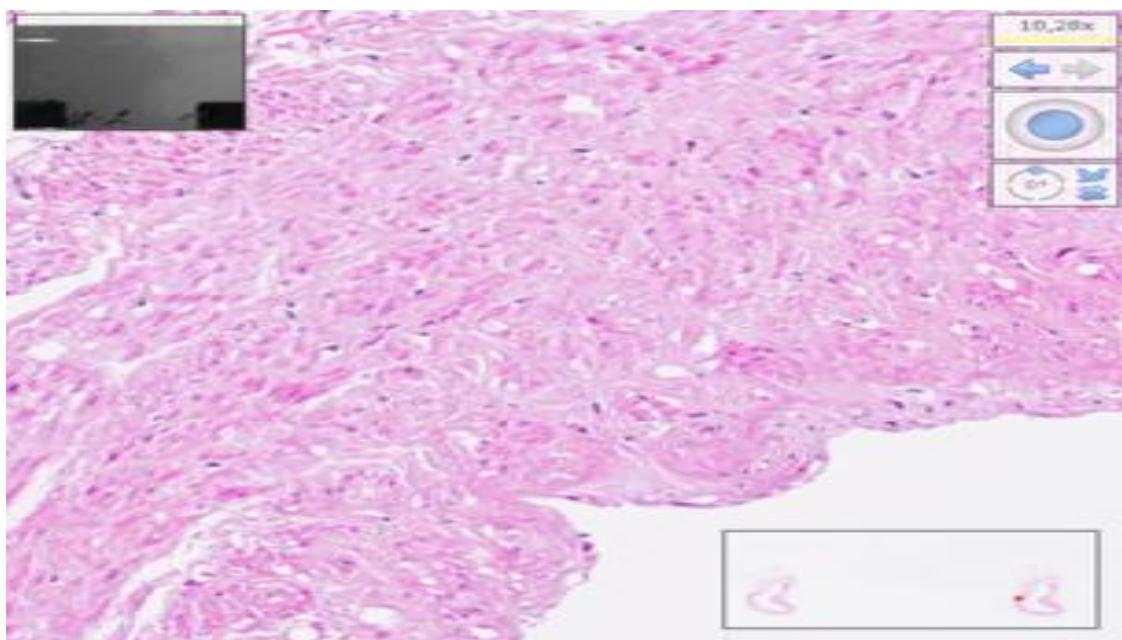


Рисунок 48 – 84-е сутки. RPMI 1640. Вена. Окраска гематоксилин-эозином, цифровое увеличение х 300

Примечание – Эндотелиоциты сохранены на многих участках, базальная мембрана тонкая, контуры миоцитов средней оболочки преимущественно сохранены, ядра бледные, определяются не везде, множественные мелкие зоны опустошения, эндотелий *vasa vasorum* не определяется

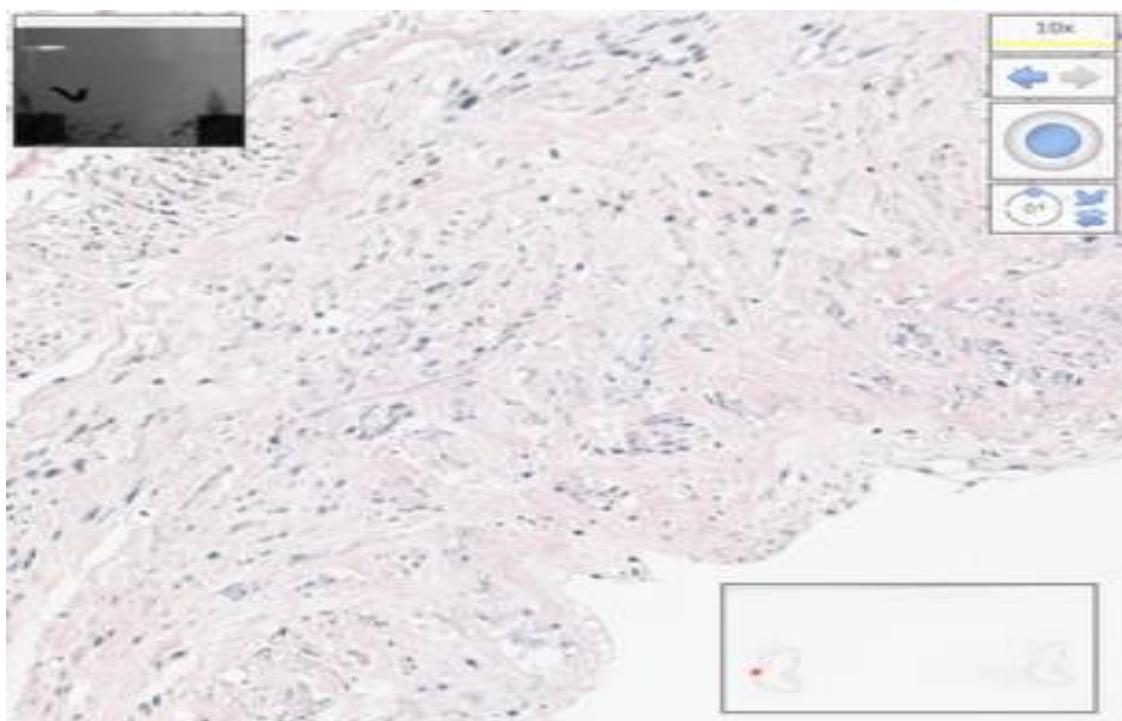


Рисунок 49 – 84-е сутки. RPMI 1640. Вена. Окраска по Вейгерту-Ван Гизону, цифровое увеличение х 300

Примечание – В интиме и мышечном слое бледное окрашивание коллагеновых волокон в светло-красные оттенки

## Обсуждение

По нашему мнению, динамика количества ядер миоцитов мышечных порций стенок артериального и венозного гомографтов отражает происходящие процессы миолиза в консервированном граffте, являясь одним из наиболее «чувствительных» маркеров аутолиза ткани.

Свежезаготовленные гомографты, безусловно, сохраняют свою «жизнеспособность». Клетки гомографта «живут» в питательной среде. *In vitro* кровотока нет, следовательно, продукты метаболизма приведут к аутолизу стенки гомографта в течение определенного срока в результате процессов апоптоза.

«Прочность» трупного гомографта обусловлена коллагеновыми и эластическими волокнами. Именно от «жизнеспособности» и будут зависеть биофизические свойства этих волокнистых структур.

Изменения межклеточного вещества при некрозе охватывают как межклеточное вещество, так и волокнистые структуры. Коллагеновые волокна тоже набухают, превращаются в плотные гомогенные массы, распадаются или лизируются. Изменения эластических волокон заключаются в набухании, распаде, расплавлении (эластолиз). Ретикулярные волокна нередко сохраняются в очагах некроза длительное время, но затем подвергаются фрагментации и глыбчатому распаду. Распад волокнистых структур связан с активацией специфических ферментов – коллагеназ и эластаз. Таким образом, в межклеточном веществе при некрозе чаще всего развиваются изменения, характерные для фибринOIDного некроза. Те же изменения возникают в стенках сосудов, в структуру которых входят эластические и коллагеновые волокна. В динамике некротических изменений, особенно клетки, существует смена процессов коагуляции и колликвации, однако нередко отмечают преобладание одного из них [40].

По данным проведенного морфологического исследования «жизнеспособности» свежих венозных и артериальных гомографтов, консервированных в питательной среде 199, Мухамадеева И.С. с соавторами, с

15-х суток в гистологических препаратах обнаружаются признаки набухания фибриллярных структур во всех слоях сосудистой стенки, а также деструкция ядер лейомиоцитов до 15-30%. На 30 сутки исследования доля разрушенных ядер составила 50%. На 40-е сутки выявлены обширные зоны некроза лейомиоцитов и гибель ядер в 75-90%. Оптимальным сроком консервации в среде 199 и использования гомографтов в практике являются первые 15-30 суток [33]. В наших морфологических исследованиях консервированных трупных гомографтов не выявлено тотальных зон аутолиза в слоях стенки гrafta в сроки до 84-х суток. В исследовании Мухамадеева И. С. с соавторами применялся консервирующий раствор – среда 199, в нашем исследовании - RPMI 1640.

Мы предлагаем консервировать гомографты в растворе RPMI 1640 с добавлением гентамицина (400мкг/мл) и флуконазола (20мкг/мл) при температуре +4°C. В литературе найдено только одно наше морфологическое исследование трупных гомографтов с использованием для консервации раствора RPMI 1640 в сроки до 42-х суток [37]. На протяжении всех контрольных точек полностью сохранена структура нативной стенки трупных гомографтов. Отсутствуют очаги тотального аутолиза стенки во всех микропрепаратах. К 28-м суткам выявлено разрежение мышечной порции стенки, набухания миоцитов, изменения ядер в виде фрагментации и лизиса [37]. Гистологическое исследование в сроки до 84-х недель в доступной литературе нами не найдено. В сроки 84-х суток также нами не выявлено тотального аутолиза стенки. Что также может быть обусловлено качеством консервирующей среды.

В нашем исследовании выявлено уменьшение количества ядер миоцитов мышечной стенки артериальных гомографтов в 0,01 мм<sup>2</sup> (p=0,003) на 56% в конце 42-х суток и венозных гомографтов в 0,01 мм<sup>2</sup> (p=0,024) на 55% в конце 42-х суток относительно соответствующих значений 7-х суток. Это связано, по нашему мнению, с отёком мышечной порции и, безусловно, с изменения ядер в виде фрагментации и их лизиса. Т.е. к концу 42-м суток процессы некробиоза, происходящие в консервированных артериальных и венозных гомографтах,

возможно верифицировать простым гистологическим исследованием, что не требует проведение иммуногистохимического исследования. По нашим данным предыдущего исследования выявлено увеличение толщины мышечного слоя артериального гомографта к 28-м суткам ( $p=0,01$ ) на 49,8 % относительно значений этого показателя на 21-е сутки. В венозном гомографте выявлено статистически достоверное снижение толщины стенки вены без адвентиции к концу 42-х суток [37]. Здесь нет противоречия. К 28-м суткам увеличивается толщина мышечной порции, но статистически достоверное уменьшение количества ядер отмечается к концу 42-х суток. Судить о безопасности применения, консервированных граffтов, возможно комплексно. К 21-м суткам нет отёка стенки и нет уменьшения количества ядер миоцитов. Следовательно, безопасным сроком применения артериальных гомографтов можно считать срок – до 21-х суток. В венозном граffте складывается иная картина. К 42-м суткам отмечено снижение количества ядер мышечной порции, но отёка всей стенки граffта без адвентиции нет. Если руководствоваться данными только исследования количества ядер миоцитов мышечной стенки венозного граffта, то безопасным сроком применения венозного граffта можно считать срок до 35-х суток, так как в этот срок консервации нет снижения количества ядер миоцитов.

По нашему мнению, о безопасном применении гомографтов можно судить только комплексно. В нашем исследовании толщины стенки алловены без адвентиции в различные сроки консервации показано, что на протяжении всего срока исследования (до конца 42-х суток) нет утолщения этого показателя [37]. А утолщение стенки, по нашему мнению, самый «сильный» предиктор аутолиза стенки. Следовательно, безопасным сроком применения венозных гомографтов можно считать срок – до 42-х суток, несмотря на снижение количества ядер миоцитов после 35-х суток.

Для понимания роли консервирующей среды (раствор RPMI 1640) мы выполнили еще одно морфогистологическое исследование трупных гомографтов, в роли контрольной консервирующей среды третьего исследования

решено использовать дистиллированную воду.

### 3.1.3. Гистологическая картина гомографтов в сроки консервации до 42-х суток дистиллированной водой

**Материалы данного подраздела представлены в следующей публикации:**

Особенности гистологической картины гомографтов при консервации в дистиллированной воде / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, В.В. Карпов [и др.]. – Текст : непосредственный // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2025. – Т. 13, № 3. – С. 369-380. – (Соавт. : Швальб А.П., Гузаиров Д.В., Черданцева Т.М.).

Изучено 120 образцов гомографтов от одного посмертного донора на 7-е, 14-е, 21-е, 28-е, 35-е, 42-е сутки после забора материала.

Артериальные образцы в различные сроки консервации представлены на Рисунках 50-61.

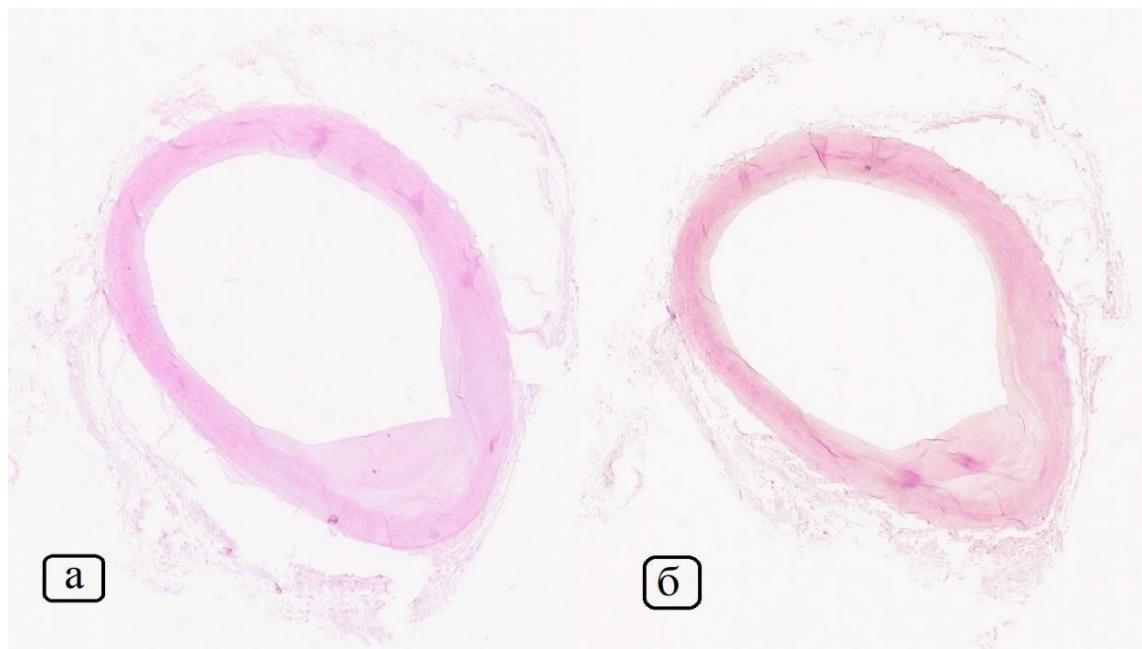


Рисунок 50 – Артериальный гомографт. 7-е сутки консервации (а – окраска Гематоксилин-эозином, б – окраска по Вейгерту-Ван Гизону, цифровое увеличение x40)

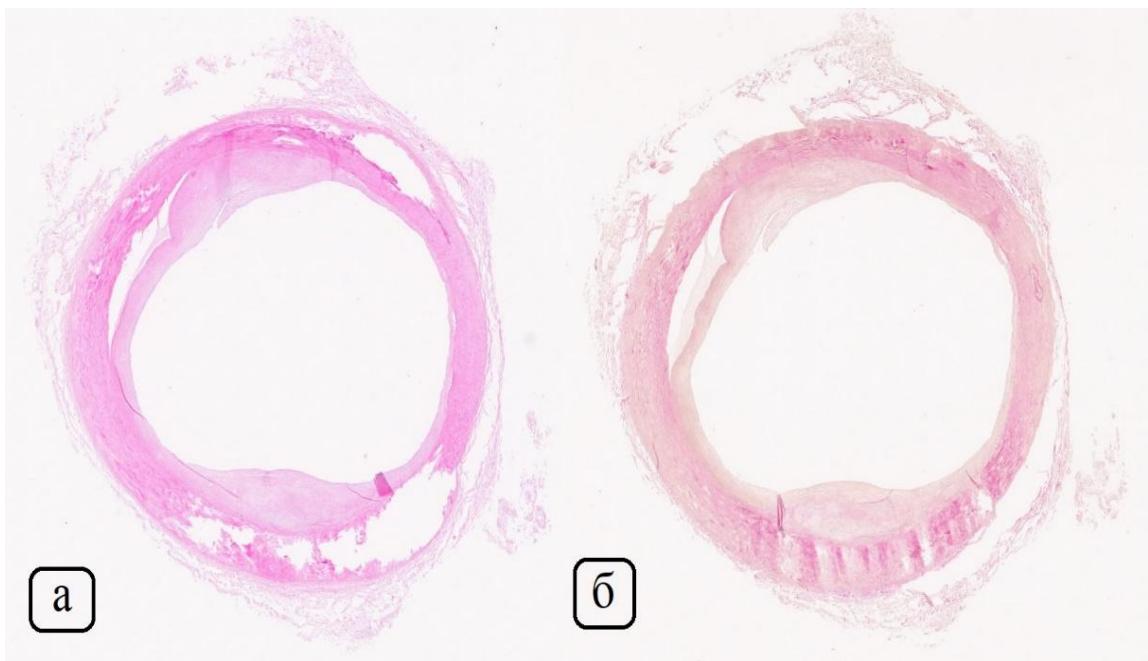


Рисунок 51 – Артериальный гомогraft. 14-е сутки консервации  
(а – окраска Гематоксилин-эозином, б – окраска по Вейгерту-Ван Гизону,  
цифровое увеличение x40)

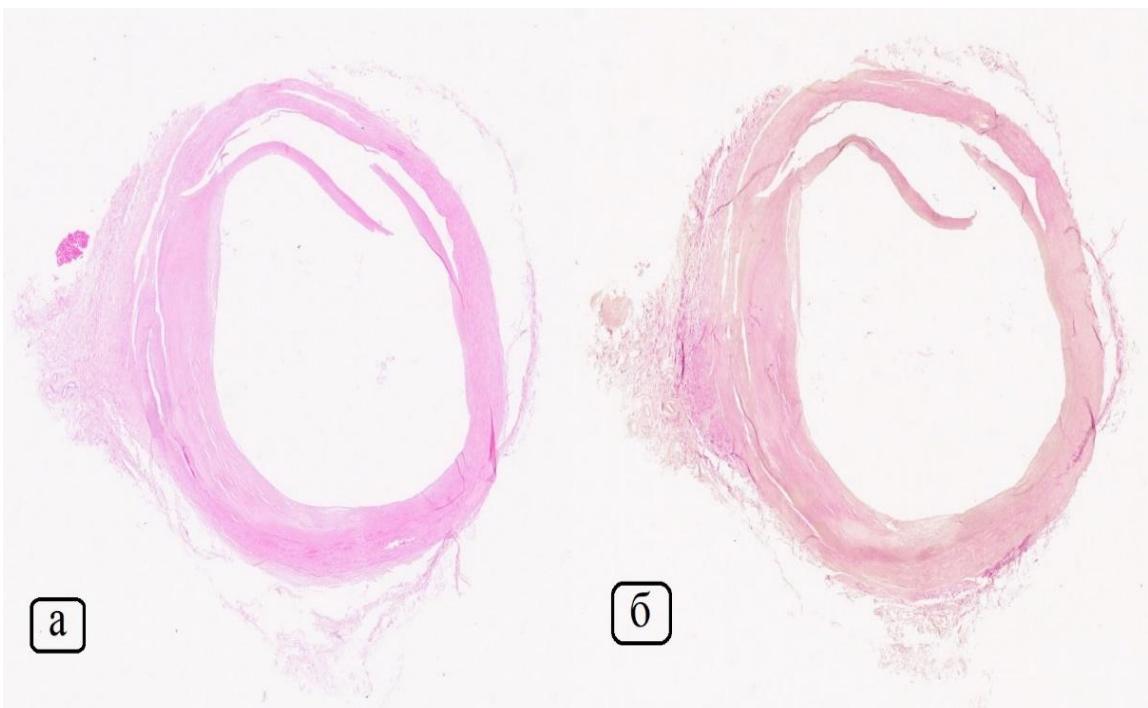


Рисунок 52 – Артериальный гомогraft. 21-е сутки консервации  
(а – окраска Гематоксилин-эозином, б – окраска по Вейгерту-Ван Гизону,  
цифровое увеличение x40)

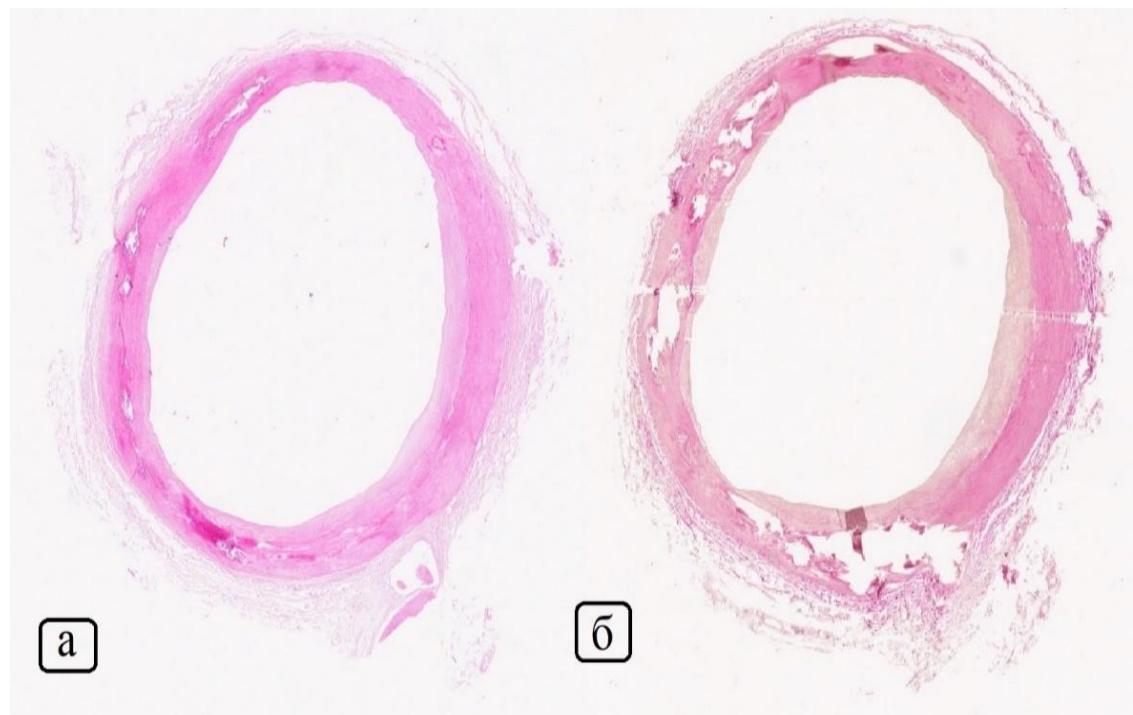


Рисунок 53 – Артериальный гомогraft. 28-е сутки консервации  
(а – окраска Гематоксилин-эозином, б – окраска по Вейгерту-Ван Гизону,  
цифровое увеличение x40)

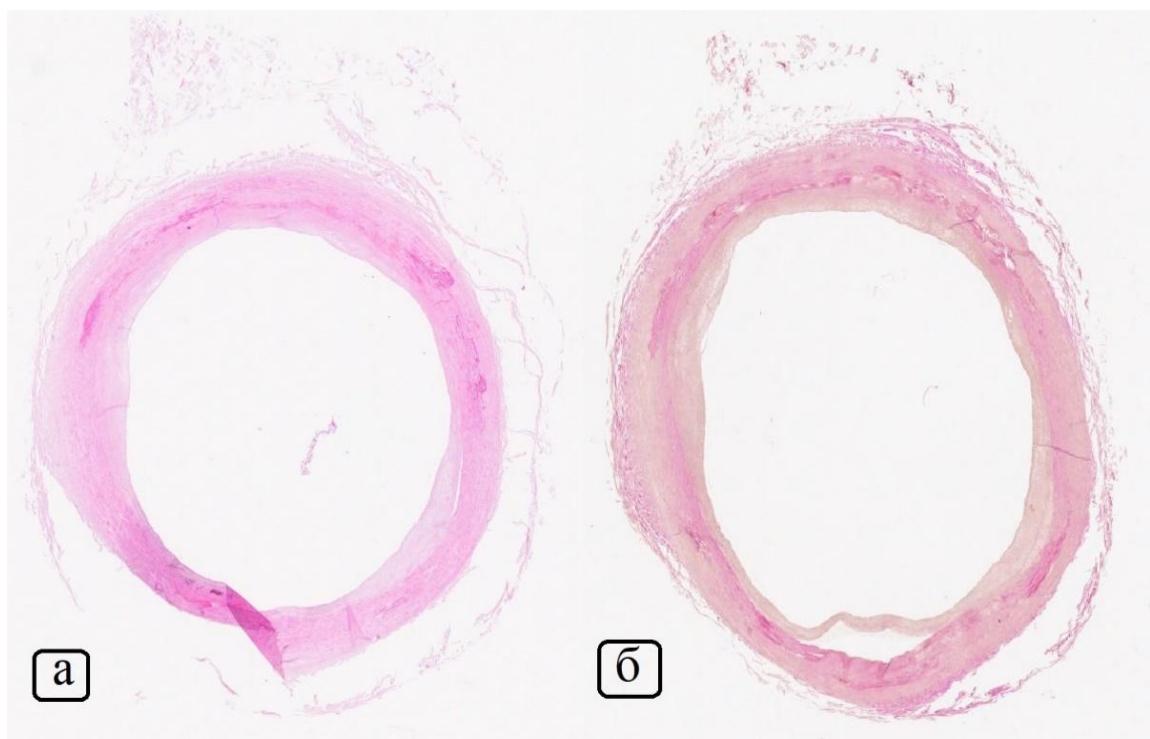


Рисунок 54 – Артериальный гомогraft. 35-е сутки консервации  
(а – окраска Гематоксилин-эозином, б - окраска по Вейгерту-Ван Гизону,  
цифровое увеличение x40)

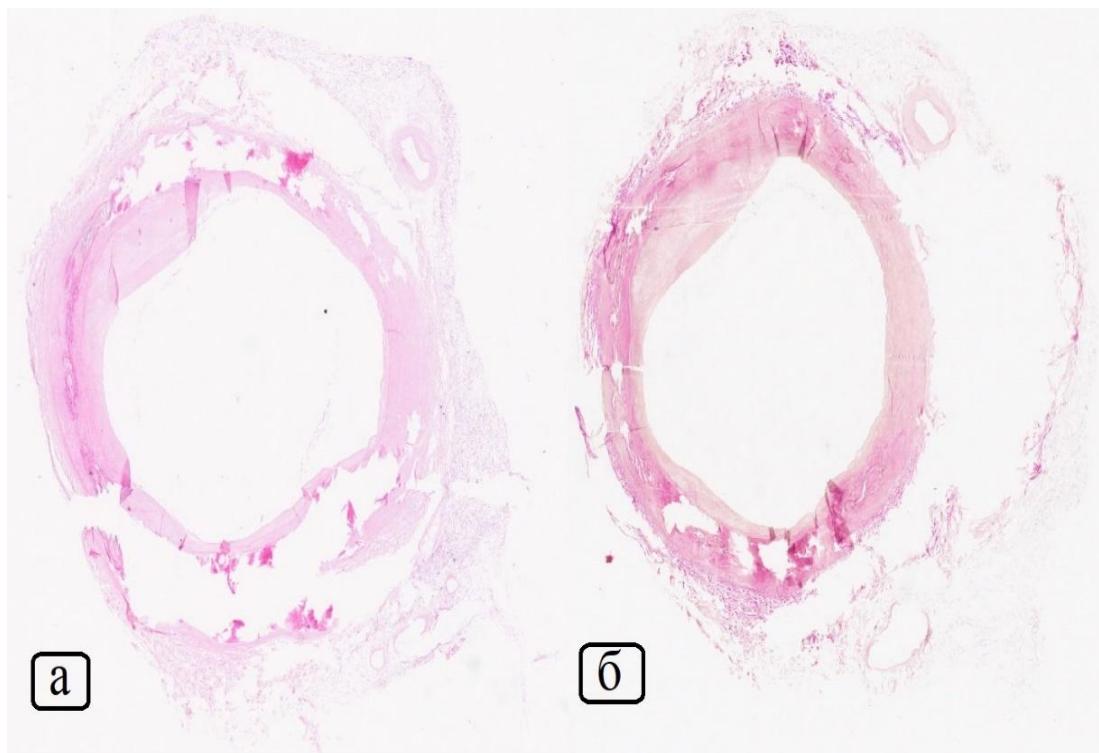


Рисунок 55 – Артериальный гомогraft. 42-е сутки консервации  
(а – окраска Гематоксилин-эозином, б – окраска по Вейгерту-Ван Гизону,  
цифровое увеличение x40)

Венозные образцы в различные сроки консервации представлены на Рисунках 57-68.

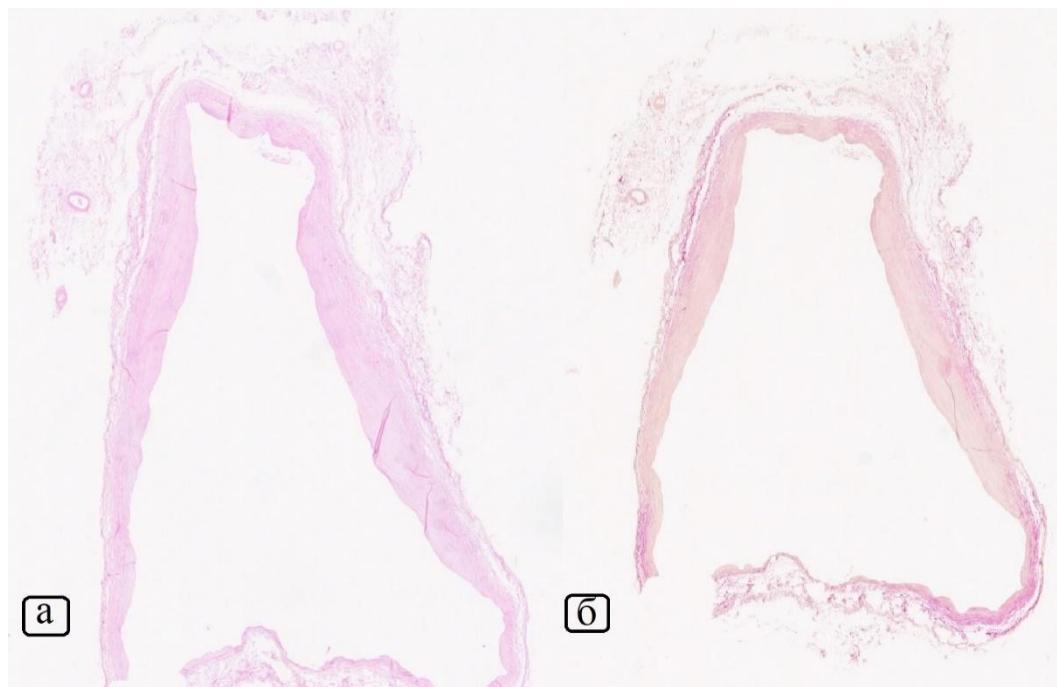


Рисунок 56 – Венозный гомогraft. 7-е сутки консервации  
(а – окраска Гематоксилин-эозином, б – окраска по Вейгерту-Ван Гизону,  
цифровое увеличение x40)

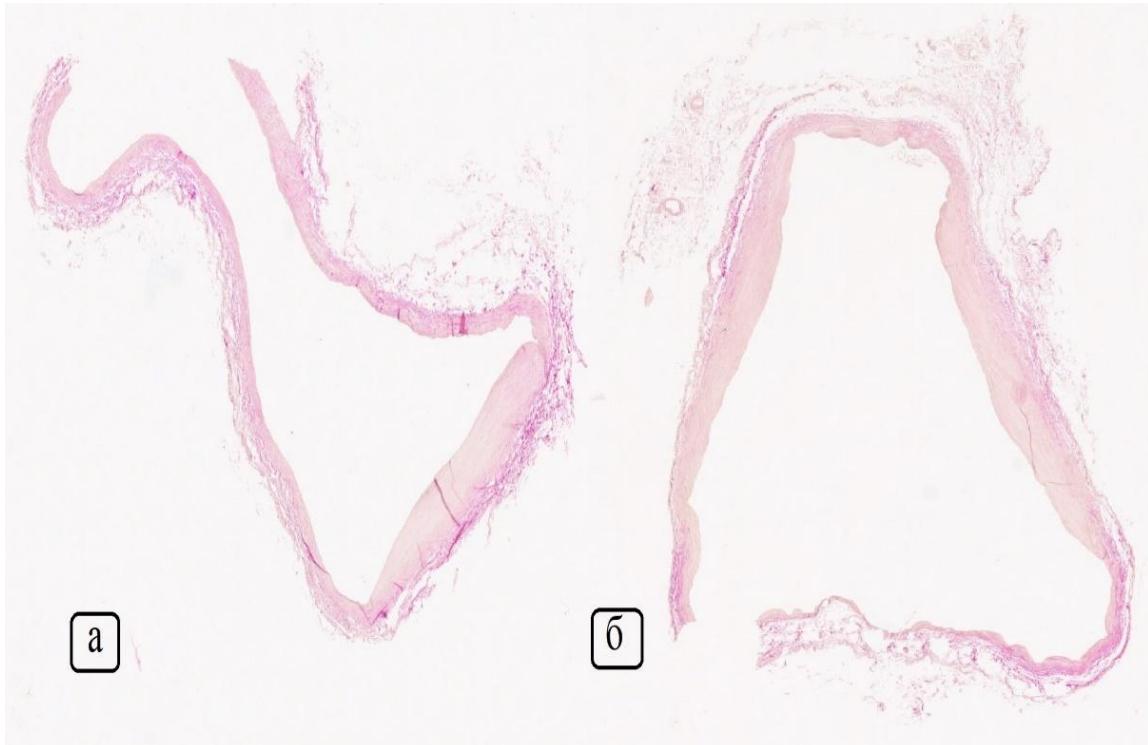


Рисунок 57 – Венозный гомогraft. 14-е сутки консервации  
(а – окраска Гематоксилин-эозином, б – окраска по Вейгерту-Ван Гизону,  
цифровое увеличение x40)

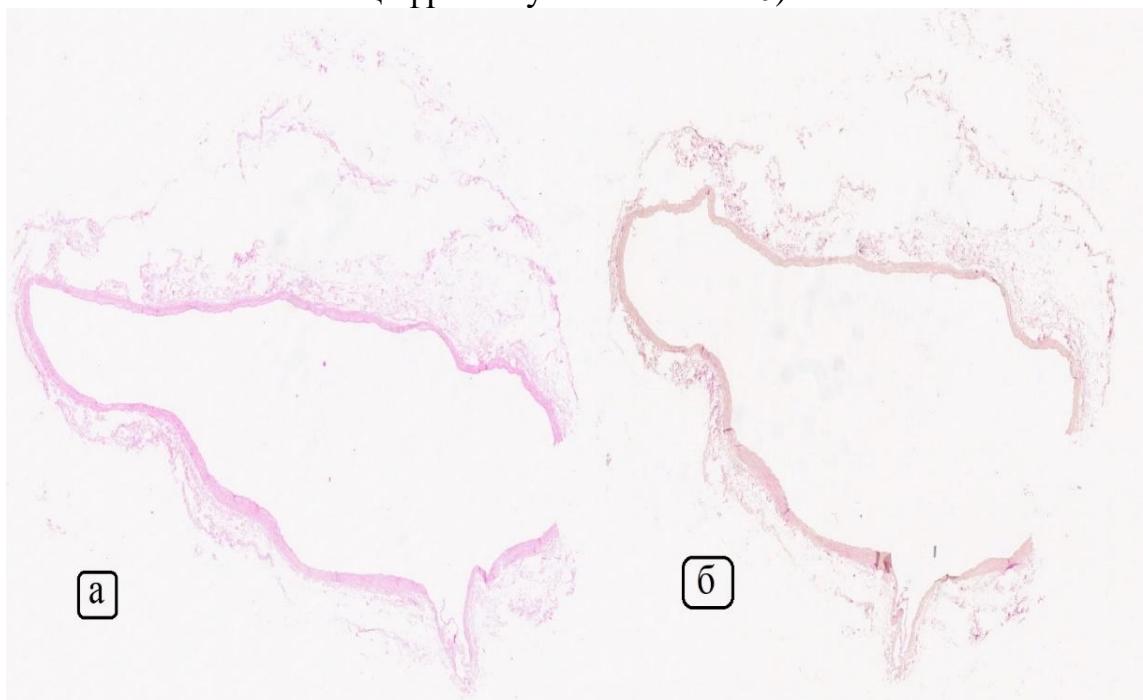


Рисунок 58 – Венозный гомогraft. 21-е сутки консервации  
(а – окраска Гематоксилин-эозином, б – окраска по Вейгерту-Ван Гизону,  
цифровое увеличение x40)

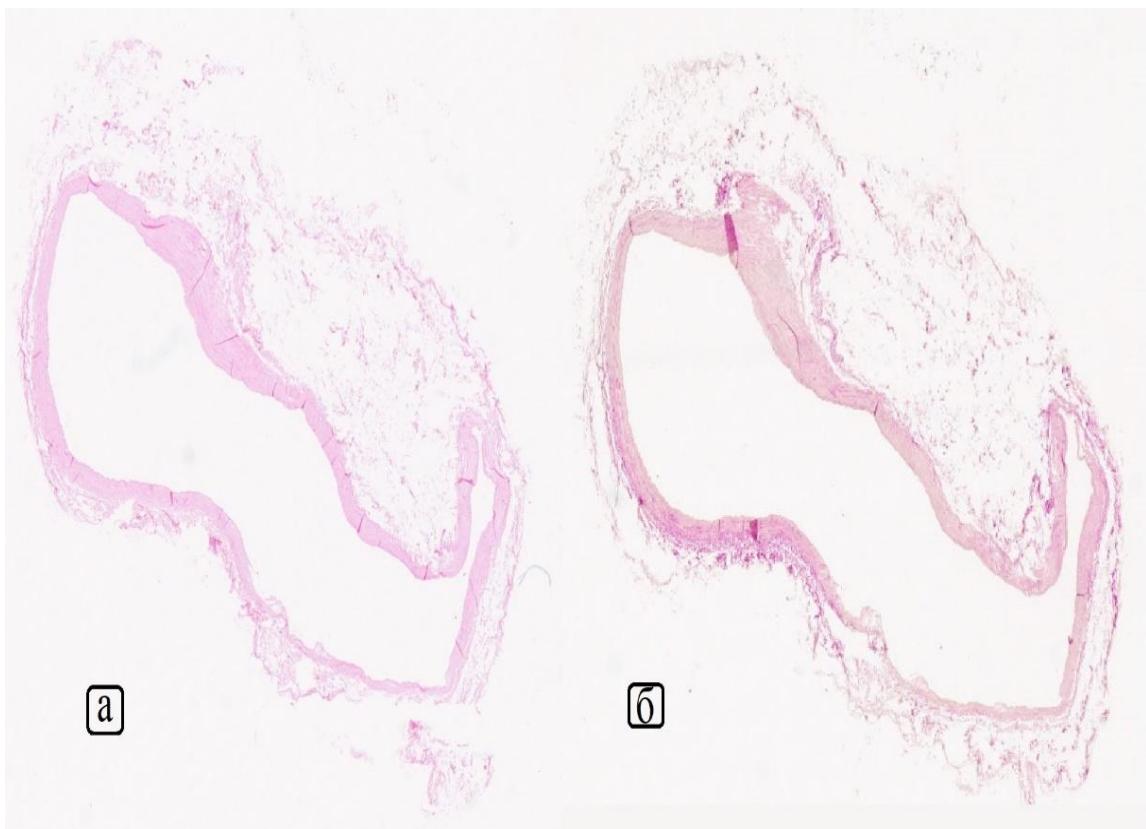


Рисунок 59 – Венозный гомогraft. 28-е сутки консервации  
(а – окраска Гематоксилин-эозином, б – окраска по Вейгерту-Ван Гизону,  
цифровое увеличение x40)

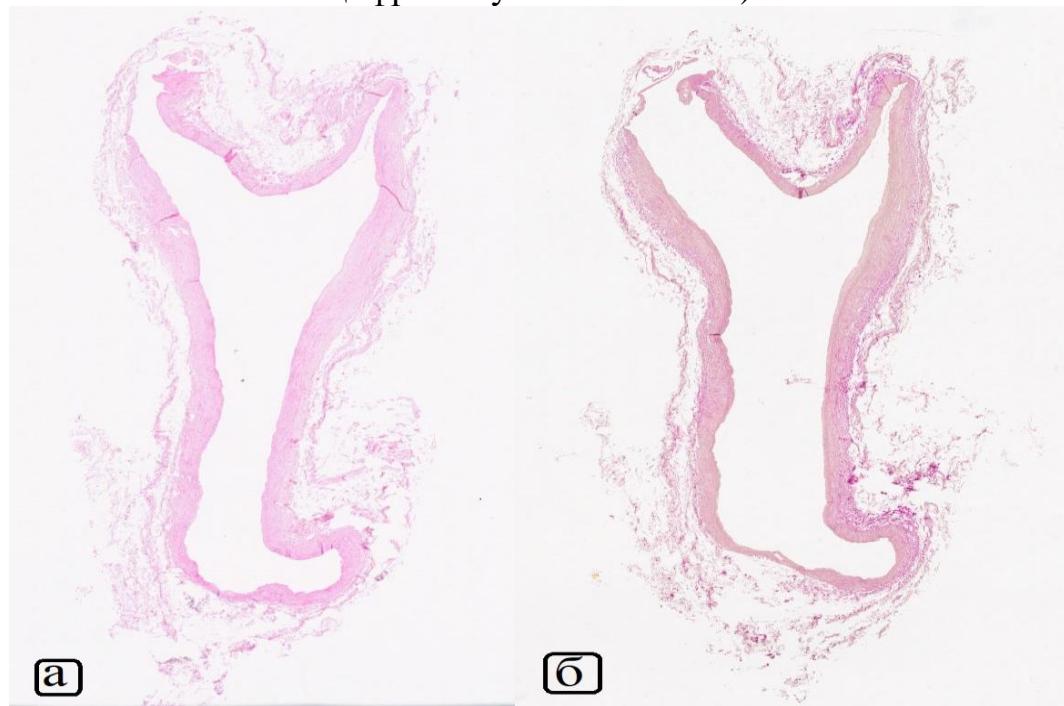


Рисунок 60 – Венозный гомогraft. 35-е сутки консервации  
(а – окраска Гематоксилин-эозином, б – окраска по Вейгерту-Ван Гизону,  
цифровое увеличение x40)

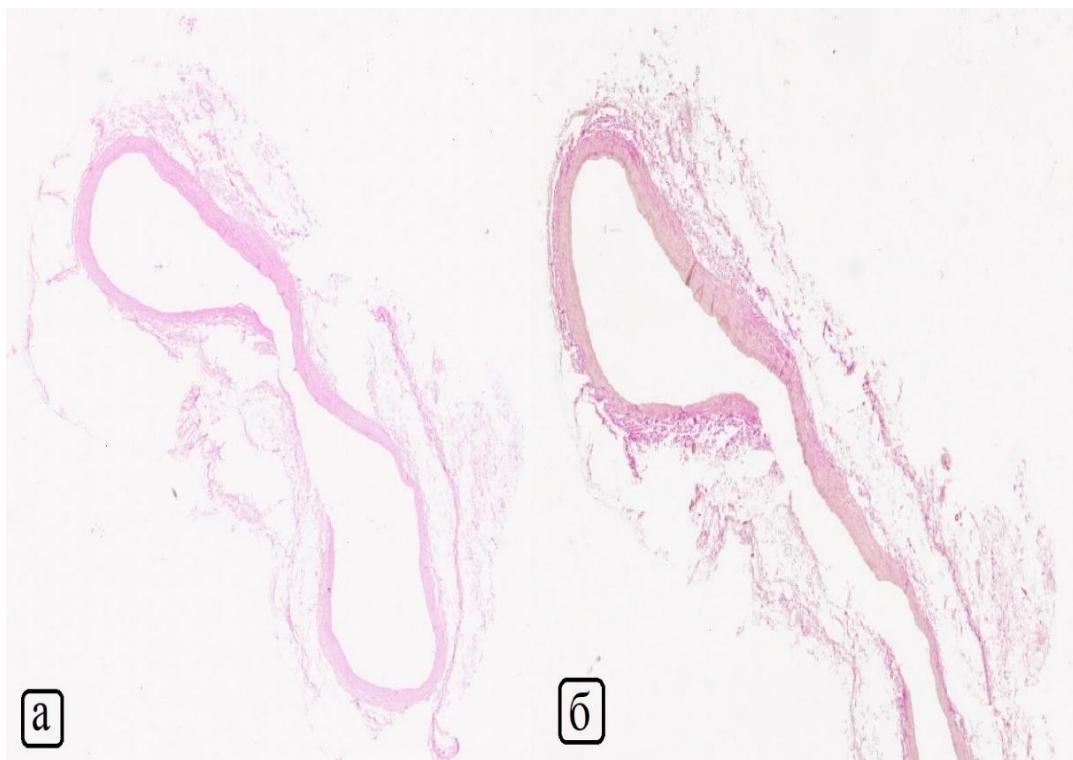


Рисунок 61 – Венозный гомогraft. 42-е сутки консервации  
(а – окраска Гематоксилин-эозином, б – окраска по Вейгерту-Ван Гизону,  
цифровое увеличение x40)

Средние значения и стандартные отклонения показателей толщины интимо-мускулярного комплекса, толщины мышечной оболочки и толщина внутренней эластической мембранны в артериальном гомографте представлены в Таблице 14.

Таблица 14 – Средние значения и стандартные отклонения исследуемых показателей аллоартерии

Срок наблюдения	Толщина интимо-мускулярного комплекса, мкм	Толщина мышечной оболочки, мкм	Толщина внутренней эластической мембранны, мкм
	Среднее значение и стандартные отклонения показателя	Среднее значение и стандартные отклонения показателя	Среднее значение и стандартные отклонения показателя
7 сутки	769,9±36,89	532±38,34	4,39±0,80
14 сутки	778,6±34,12	491,5±9,0	3,59±0,27
21 сутки	793,2±44,61	293,17±14,53* (p=0,001)	2,55±0,42* (p=0,001)
28 сутки	623,17±29,76 * (p=0,009)	400,33±16,8* (p=0,001)	3,57±0,19
35 сутки	647,08±8,81	460,67±13,3	4,38±0,19

## Продолжение Таблицы 14

42 сутки	814,17±49,61* (p=0,001)	482,92±22,97	4,01±0,25
Примечание - *-статистически значимое отличие показателя толщина интимо-мускулярного комплекса на 28 сутки относительно их значений на 7-е сутки (уменьшение) и на 42-е сутки относительно 28-х суток (увеличение); показатель толщина мышечной ее части между 7-ми и 21-ми сутками (уменьшение) и на 28-е сутки относительно 21 суток (увеличение); показатель толщина внутренней эластической мембранны между 7-ми и 21 сутками (уменьшение).			

Согласно полученным результатам, имеет место уменьшение толщины интимо-мускулярного комплекса ( $p=0,009$ ) на 19% в конце 28-х суток относительно значений 7-х суток, но отмечено увеличение толщины этого показателя на 31% ( $p=0,001$ ) в 42-е сутки относительно значений 28-х суток.

Толщина мышечного слоя на 21-е сутки уменьшилась ( $p=0,001$ ) на 55% относительно показателей 7-х суток, но выявлено увеличение толщины мышечного слоя к 28-м суткам ( $p=0,01$ ) на 49,8 % относительно значений этого показателя на 21-е сутки.

Толщина внутренней эластической мембранны уменьшилась к 21-м суткам ( $p=0,001$ ) на 42 % относительно значений 7-х суток. К 42-м суткам отмечается тенденция к увеличению её толщины относительно показателей 21-х суток.

Средние значения и стандартные отклонения толщины стенки венозного гомографта без адвентиции представлены в Таблице 15.

Таблица 15 – Средние значения и стандартные отклонения исследуемого показателя алловены

Срок наблюдения	Среднее значение и стандартные отклонения толщины стенки венозного гомографта
7 сутки	349,25±8,97
14 сутки	357,25±3,58
21 сутки	284,08±3,9
28 сутки	261,58±17,66
35 сутки	228,58±5,84
42 сутки	216,75±8,75* (p=0,001)

Примечание - \*\*-статистически значимое отличие

Выявлено уменьшение толщины стенки венозного гомографта без адвентиции ( $p=0,001$ ) в конце 42-х суток на 38 % к значению этого показателя на 7-е сутки.

Оценено количество ядер миоцитов в  $0,01 \text{ мм}^2$  мышечных порциях стенок артериального и венозного гомографтов.

Средние значения и стандартные отклонения количеств ядер миоцитов в  $0,01 \text{ мм}^2$  мышечной порции стенки артериального гомографта представлены в Таблице 16.

Таблица 16 – Средние значения и стандартные отклонения количеств ядер миоцитов в  $0,01 \text{ мм}^2$  мышечной порции стенки артериального гомографта

Срок наблюдения	Количество ядер миоцитов в $0,01 \text{ мм}^2$
	Среднее значение и стандартные отклонения показателя
7 сутки	$4,7 \pm 1,337$
14 сутки	$4,4 \pm 1,35$
21 сутки	$4,6 \pm 1,713$
28 сутки	$3,4 \pm 1,647$
35 сутки	$3,2 \pm 0,919$
42 сутки	$1,3 \pm 0,949^*$

Примечание -  $*$ -статистически значимое отличие показателей относительно 7-х суток

Согласно полученным результатам, имеет место уменьшение количества ядер миоцитов артериальных гомографтов в  $0,01 \text{ мм}^2$  ( $p=0,024$ ) на 72% в конце 42-х суток относительно значений 7-х суток.

Средние значения и стандартные отклонения количеств ядер миоцитов в  $0,01 \text{ мм}^2$  мышечной порции стенки венозного гомографта представлены в Таблице 17.

Таблица 17 – Средние значения и стандартные отклонения количеств ядер миоцитов в  $0,01 \text{ мм}^2$  мышечной порции стенки венозного гомографта

Срок наблюдения	Количество ядер миоцитов в $0,01 \text{ мм}^2$
	Среднее значение и стандартные отклонения показателя
7 сутки	$5,3 \pm 0,675$
14 сутки	$4,9 \pm 0,738$

<i>Продолжение Таблицы 17</i>	
21 сутки	4,3±0,823
28 сутки	4,2±0,632
35 сутки	4,1±1,449
42 сутки	2,6±0,843*

Примечание - \*-статистически значимое отличие показателей относительно 7-х суток

Согласно полученным результатам, имеет место уменьшение количества ядер миоцитов венозных гомографтов в  $0,01 \text{ мм}^2$  ( $p=0,02$ ) на 51% в конце 42-х суток относительно значений 7-х суток.

Особенностью консервации артериального гомографта дистиллированной водой явилось наличие препаратов с полным отсутствием ядер миоцитов на 42-е сутки (Рисунок 62).



Рисунок 62 – Отсутствие ядер миоцитов в артериальном гомографте на 42-е сутки консервации в дистиллированной воде (окраска Гематоксилин-эозином, цифровое увеличение  $\times 300$ )

Для демонстрации роли консервирующей среды на основании полученных нами результатов представляем слайды гистологических препаратов на 7-е сутки консервации в дистиллированной воде. Рисунки 63-66.

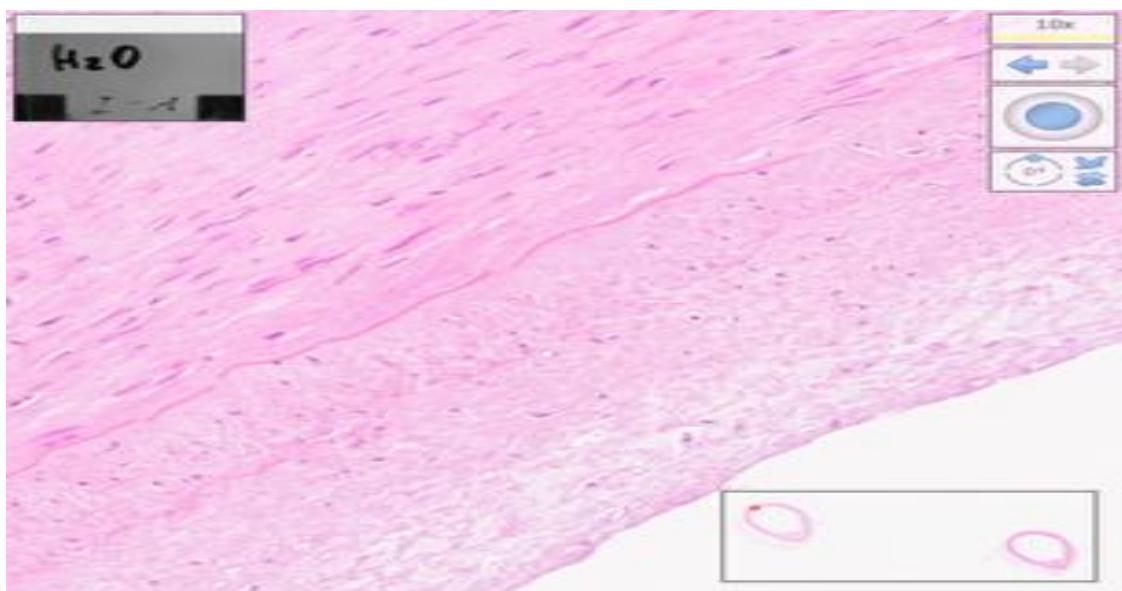


Рисунок 63 – Дистиллированная вода. Артерия. Окраска гематоксилин-эозином, цифровое увеличение х 300

Примечание – Эндотелиоциты отсутствуют, заметна базальная мембрана, интима широкая, рыхлая, отечная (гидратированная), хорошо выражена внутренняя эластическая мембрана (ВЭМ) в виде монослоя, в средней оболочке неравномерное расположение ядер лейомиоцитов, цитоплазма преимущественно стерта, местами в виде теней, межъядерные промежутки широкие, слабо базофильные. Резюме: лизис миоцитов, гидратация внутреннего и среднего слоя, сохранена ВЭМ

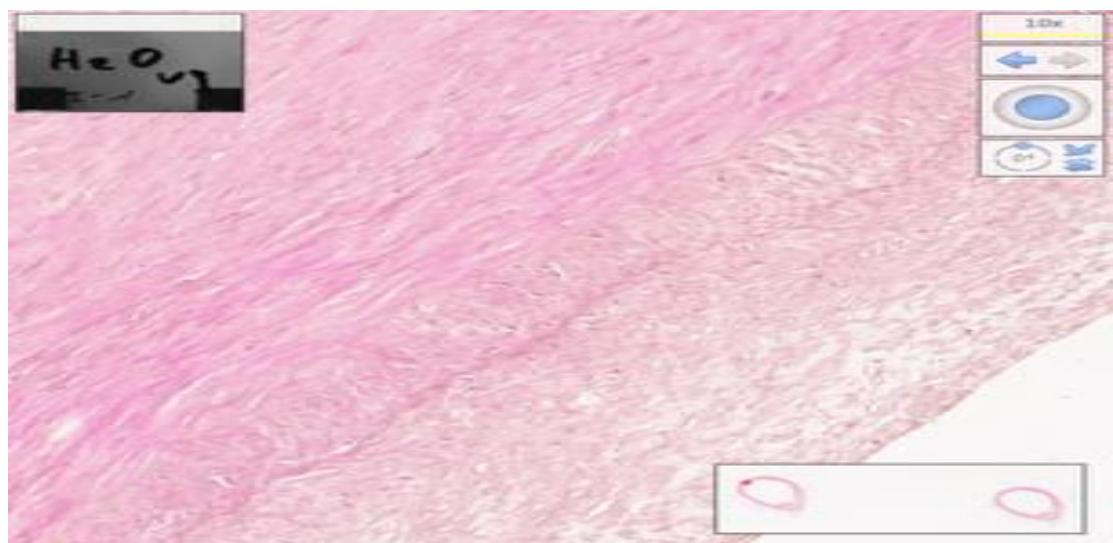


Рисунок 64 – Дистиллированная вода. Артерия. Окраска по Вейгерту-Ван Гизону, цифровое увеличение х 300

Примечание – Окрашивание волокон очень слабое, что связано, видимо, с гидратацией и частичным лизисом коллагена, внутренняя эластическая мембрана бледно окрашена

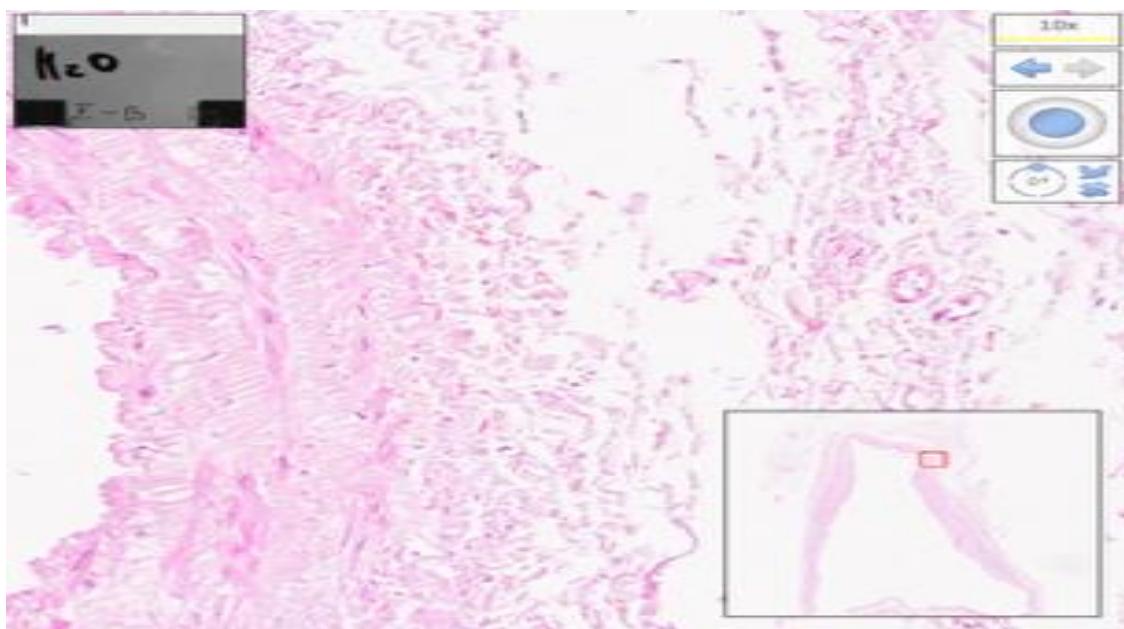


Рисунок 65 – Дистилированная вода. Вена. Окраска гематоксилин-эозином, цифровое увеличение х 300

Примечание – Эндотелий отсутствует, едва заметная базальная мембрана, ядра лейомиоцитов бледные, контуры лейомиоцитов преимущественно четкие. Между ними хорошо видны коллагеновые волокна. Обращает внимание хорошая сохранность эндотелия vasa vasorum в адвентиции

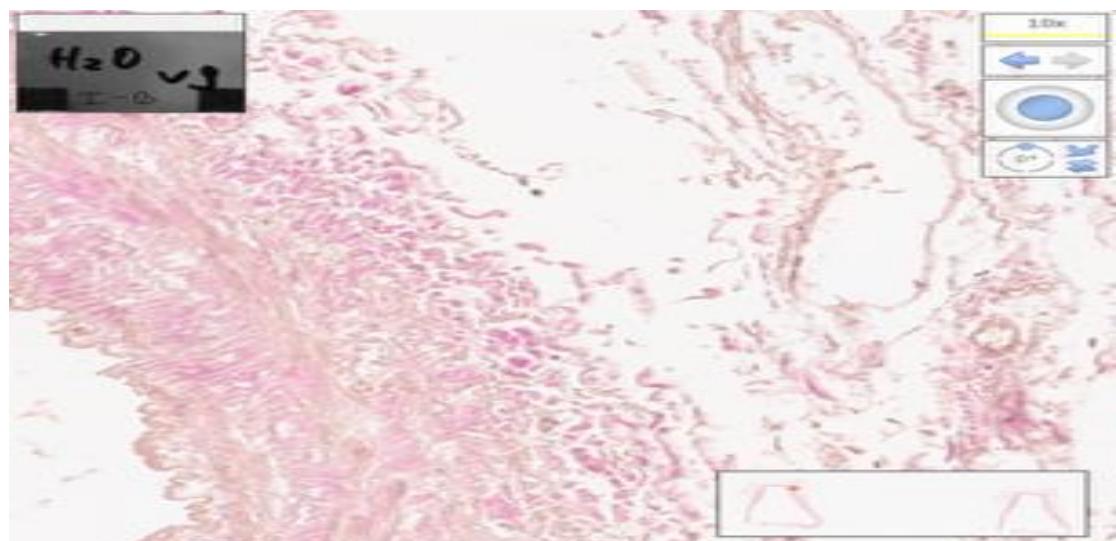


Рисунок 66 – Дистилированная вода. Вена. Окраска по Вейгерту-Ван Гизону, цифровое увеличение х 300

Примечание – Коллагеновые волокна бледно-красного цвета, слой широкий, умеренный отек

## Обсуждение

При консервации трупных гомографтов в растворе RPMI 1640 и в дистиллированной воде по результатам наших исследований выявлены общие закономерности и ряд существенных различий.

К первым можно отнести:

1. Толщины интимо-мускулярного комплекса, мышечной оболочки, внутренней эластической мембранны артериальных гомографтов сначала уменьшаются, а затем увеличиваются, т. е. выявлена схожая динамика, эта зависимость от сроков консервации имеет линейный характер;

2. Толщина стенки венозного гомографта как при консервации в растворе RPMI 1640, так и при консервации в дистиллированной воде к концу 42-х суток уменьшается. Таким образом выявлена также схожая динамика. Причем выявлено статистически достоверное снижение толщины стенки венозного гомографта без адвентиции в проведенных исследованиях ( $p=0,014$  (RPMI 1640) и  $p=0,001$  (дистиллированная вода) относительно значений 7-х суток);

3. Выявлена схожая динамика изменения количества ядер миоцитов в  $0,01\text{ mm}^2$  артериального графта как при консервации в растворе RPMI 1640, так и при консервации в дистиллированной воде. Продемонстрировано статистически значимое снижение к концу 42-х суток ( $p=0,003$  (RPMI 1640) и  $p=0,024$  (дистиллированная вода) относительно значений 7-х суток);

4. Выявлена схожая динамика количества ядер миоцитов в  $0,01\text{ mm}^2$  венозного графта как при консервации в растворе RPMI 1640, так и при консервации в дистиллированной воде. Продемонстрировано статистически значимое снижение к концу 42-х суток ( $p=0,024$  (RPMI 1640) и  $p=0,02$  (дистиллированная вода) относительно значений 7-х суток).

По нашему мнению, выявленные общие закономерности консервации трупных гомографтов в разных средах (RPMI 1640 и дистиллированная вода) – это проявление «унифицированной реакции живой ткани» на редуцированную жизнедеятельность. Определение пригодности консервированного гомографта

для имплантации является серьёзной проблемой, т. к. недостаточно разработаны модели деградации материала в консервирующих средах, сохраняющих жизнеспособность гraftа. Процессы химического взаимодействия между веществами консерванта и тканями кадавера глубоко изучались для обеспечения визуальной (а не функциональной) сохранности тел, органов или их частей. В случае же гraftа материал изымается с редуцированной жизнедеятельностью (*vita reducta*) и целью консервации является максимальное длительное сохранение жизнеспособности для последующего «вживления» материала реципиенту.

В наших исследованиях выявлены также ряд существенных различий:

1. Средние значения толщины интимо-мускулярного комплекса при консервации в дистиллированной воде превышают средние значения толщины интимомускулярного комплекса при консервации в растворе RPMI 1640 на 36,9% ( $p=0,117837$ ) к концу 7-х суток; средние значения толщины мышечной оболочки при консервации в дистиллированной воде превышают средние значения толщины мышечной оболочки при консервации в растворе RPMI 1640 на 9,6% ( $p=0,717854$ ) к концу 7-х суток; средние значения толщины внутренней эластической мембранны артериальных гомографтов при консервации в дистиллированной воде превышают средние значения толщины внутренней эластической мембранны при консервации в растворе RPMI 1640 на 4,5% ( $p=0,851134$ ) к концу 7-х суток. Различия не являются статистически значимыми. Но выявленная тенденция показывает увеличение толщин исследуемых показателей при консервации артериальных гомографтов в дистиллированной воде.

2. Средние значения толщины стенки венозного гомографта при консервации в дистиллированной воде уступают средним значениям толщины стенки венозного гомографта при консервации в растворе RPMI 1640 на 35,6% ( $p=0,093944$ ) к концу 7-х суток, т. е. выявлена тенденция более выраженного утончения гraftа при консервации в дистиллированной воде. Также это обусловлено отслоением венозного эндотелия, выявленного при морфогистологическом исследовании препаратов.

3. Количество ядер миоцитов в 0,01  $\text{мм}^2$  артериального гrafta при консервации в растворе RPMI 1640 превышает количество ядер миоцитов в 0,01  $\text{мм}^2$  артериального гrafta при консервации в дистиллированной воде в 2,6 раза ( $p=0,000237$ ) к концу 7-х суток консервации.

4. Количество ядер миоцитов в 0,01  $\text{мм}^2$  венозного гrafta при консервации в растворе RPMI 1640 превышает количество ядер миоцитов в 0,01  $\text{мм}^2$  венозного гrafta при консервации в дистиллированной воде в 1,96 раза ( $p=0,000457$ ) к концу 7-х суток консервации.

5. Существенной особенностью консервации артериального гомогrafta дистиллированной водой явилось наличие препаратов с полным отсутствием ядер миоцитов на 42-е сутки (Рисунок 62).

6. Уже к концу 7-х суток консервации в дистиллированной воде эндотелиоциты отсутствуют, окрашивание волокон очень слабое как в артериальном, так и в венозных гомогraftах. К концу же 7-х суток консервации растворе RPMI 1640 эндотелиоциты сохранены, хорошее окрашивание волокон как в артериальном, так и в венозных гомогraftах.

Согласно результатам нашего исследования, учитывая роль изменения динами толщин стенок гомогraftов и количества ядер миоцитов, как маркеров «жизнеспособности», раствор RPMI 1640 является средой выбора при консервации. В наших исследованиях доказана важнейшая роль этой консервирующей среды.

Можно схематично представить «жизненный путь» гомогraftа: мультивисцеральный донор – консервант – реципиент (пациент). Рассмотрим каждый этап.

1. Донор. Возраст сосудистого гrafta имеет, вероятно, существенное влияние на его дальнейшую приживаемость и функциональную пригодность. Во многих случаях патология сосудистой стенки как артерий, так и вен не визуализируется макроскопически. Микроскопически в ряде наблюдений мы отмечали диффузный пылевидный кальциноз мышечной оболочки артерий, некрозы интимы артерий и вен, очаги плотной или рыхлой лейкоцитарной инфильтрации в стенках артерий и вен, склероз, отеки и набухания стенок артерий и вен и др. Таким образом, состояние потенциального донора отражается

на состоянии гraftа и возможности его дальнейшего использования. В наших исследованиях сосудистые гraftы изымались у пациентов со смертью головного мозга – мультивисцеральных доноров. В строгом соответствии с действующим законодательством [15]. Следствием и проявлением агонального состояния являются глубокие дистрофические изменения, апоптоз, очаги некроза в тканях вообще и в сосудистой стенке, в частности. Соответственно, степень выраженности этих изменений будет прямо пропорциональна тяжести состояния, коморбидности, возрасту и обратно пропорциональна возможности успешной имплантации.

2. Консервант. Если бы гraft помещался в фиксирующий консервант типа формалина, то тканевые изменения сохранились бы на момент извлечения. В нашем же эксперименте консервант сохраняет жизнеспособность ткани и не останавливает процессы метаболизма и межклеточного взаимодействия, хотя замедляет и видоизменяет их. Процесс деградации стенки сосуда в данном случае связан с несколькими моментами:

- клетки сосудистой стенки – гладкие миоциты, фибробласты, эндотелий – продолжая жизнедеятельность, выделяют продукты метаболизма, которые не элиминируются в связи с отсутствием кровотока, а накапливаются парациеллюлярно, приводя в итоге к интоксикации самих клеток;
- в ближайшем периоде после извлечения гraftа в клетках нарастает гипоксия и дефицит питания в связи с отсутствием кровотока, что запускает процесс апоптоза. Однако, если в естественных условиях образующиеся клеточные фрагменты элиминируются потоками тканевой жидкости и клетками моноцитарного ряда, то в условиях консервации их фрагменты остаются на месте и гипотетически могут подвергаться гидролизу. В дальнейшем развиваются процессы ферментативного аутолиза;
- изменяется внеклеточный матрикс (ВКМ) вследствие: а) резкого снижения возможностей обновления структур из-за клеточной синтетической гипофункции и б) реакции гидролиза, действующей на структуры ВКМ: коллаген, эластин, основное вещество (протеогликаны и гликозаминогликаны);

- в процессе гибели клеток стенки гrafta как структурных, так и всегда присутствующих клеток крови, выделяются матрикные металлопротеиназы, разрушающие структуры ВКМ.

Мы использовали в своих исследованиях консервант – RPMI 1640, позволяющий сохранить водно-солевой и кислотно-щелочной баланс в сохраняемой ткани.

Подробные механизмы деградации стенки гrafta не входили в задачи исследования, и мы касаемся их только с точки зрения гистологической оценки степени проявления этой деградации. Этот показатель, по нашему мнению, связан с биомеханической прочностью гrafta.

3. Реципиент (Пациент). Конечная локация гrafta – организм человека с его индивидуальной физиологией кровообращения и системой иммунитета. Следовательно, сосудистый протез должен удовлетворять биомеханические потребности и не быть отторгнутым иммунным воспалением. Отсюда вытекают требования к структурным компонентам, главным из которых является состояние коллагенового каркаса сосуда. Значимость коллагенового каркаса обосновывается тем, что клетки (в основном - гладкомышечные) донора являются временными и должны заместиться клетками реципиента, одновременно с этим клетки донора являются иммуногенными, что делает их постоянным источником воспаления. Поэтому паренхиматозная часть сосудистого гrafta имеет определенный негативный характер, в то время как стромальные волокна являются матриксом для заселения клеток реципиента и основой прочности протеза. Следовательно, основная оценка пригодности гrafta для пересадки находится в прямой зависимости от состояния коллагеновых волокон. С другой стороны, артерии содержат больше гладкомышечных клеток (ГМК), чем вены, и при их гибели высвобождается больше металлопротеиназ (ММП), что может приводить к более интенсивной деградации внеклеточного матрикса (ВКМ). Эти рассуждения логически наводят на предположение о том, что венозный гомографт предпочтительнее артериального, однако этот тезис нуждается в практическом подтверждении.

Механизмы деградации охватывают все структурные элементы стенки

сосуда: клетки, волокна, межклеточное вещество. Скорость и механизмы их инволюции различны. Клеточный состав включает эндотелиоциты сосуда и эндотелиоциты *vasa vasorum*, перициты, фибробласты и фиброциты, лейомиоциты; волокнистые структуры – базальная мембрана эндотелия, внутренняя эластическая мембрана, коллагеновые и эластические волокна интимы и меди; основное вещество – протеогликаны, гликопротеины и гликозоаминогликаны, а также вода и ионы.

Согласно общепринятым представлениям, охлаждение снижает ферментативную активность и замедляет биохимические реакции, но при восстановлении оптимальной температуры в период до 2–3 суток активность возвращается к исходной.

Следует отметить, что в задачи нашего исследования не входило подробное изучение механизмов деградации структур стенки, мы касались этой проблемы исключительно с точки зрения сохранения прочности гraftа и возможности его трансплантации в отдаленные сроки (до 6 недель). Именно поэтому гистологическое изучение стенки сосудов мы начали с конца первой недели, а не с первого часа после извлечения.

Клетки. В агональном периоде перед забором материала снижается энергетическое обеспечение клетки, что приводит ее через известные механизмы к дистрофии, тотальному или фокальному некрозу, апоптозу. После извлечения прекращаются все энергозависимые процессы в клетке, в т. ч. апоптоз. Остановка АТФ-зависимых насосов приводит к осмотическому равновесию вне- и внутриклеточной сред, набуханию цитоплазмы и очаговому или тотальному разрушению мембран. Повреждение мембран лизосом приводит к некрозу клетки, объем которого зависит от активности и количества ферментов, различных для разных типов клеток. Разрушение клеточных мембран приводит к выходу ферментов, в т. ч. матриксных металлопротеаз, разрушающих коллаген и эластин. Однако количество фермента ограничено и его активность в условиях гипотермии близиться к нулю. Клетки эндотелия теряют связь с матриксом в

связи с деградацией фиксирующих белков, однако отсутствие внутрисосудистого движения создает обманчивую гистологическую картину стабильности эндотелия. Отдельно следует коснуться клеток мононуклеарного ряда, всегда в той или иной степени присутствующих в тканях. При их распаде выделяется большое количество лизосомальных ферментов, вызывающих одномоментный лизис внеклеточного матрикса и клеточных мембран. При понижении температуры активность их резко падает.

Волокнистые структуры. Как уже отмечалось, коллаген и эластин подвергаются действию ММП и лизосомальных ферментов, но короткое время (порядка 3-х суток) и ограниченным количеством. Данный ферментативный выброс, видимо, не может значительно снизить прочностные характеристики волокнистого каркаса. В дальнейшем при снижении температуры гидролитическая деструкция полностью прекращается. Происходит гидратация коллагена с набуханием волокон и изменением его физико-химических характеристик. Эластин, как гидрофобный материал, практически не подвергается действию воды. Таким образом, в течение нескольких недель происходит гидратация коллагена с утолщением интимы и медии.

Основное вещество. Действие ММП и лизосомальных ферментов снижает гидрофильность основного вещества и расщепляет клеточно-матриксные связи. Ферментативный гликолиз при низкой положительной температуре замедляется, но не останавливается, однако ферментативная активность убывает до нуля в течение первой недели. Параллельно происходит вымывание протеогликанов и ГАГ (гликозаминогликанов) в окружающий раствор, что сопровождается истончением стенки и уплотнением сохранившихся миоцитов.

Вышеизложенные рассуждения рассматриваются нами с точки зрения возможности прогноза поведения гrafta при трансплантации. Согласно приведенным умозаключениям, использование сосуда в первые несколько суток после его охлаждения и консервации должно привести к «оживлению» ферментов, выделившихся при ишемическом повреждении и вызвать массивный

некроз клеток и внеклеточного матрикса с последующим разрушением стенки. В течение первой недели после извлечения гraftа и помещения его в консервант с низкой положительной температурой заканчивается прогрессирующая ферментативная деградация структур стенки. В последующие недели происходит гидратация коллагена при интактности эластических волокон, частичная утрата белково-углеводного комплекса основного вещества, набухание и разобщение лейомиоцитов, набухание и гидратация эндотелиоцитов. Таким образом, биомеханическая прочность гraftа в наибольшей степени определяется оставшимися структурами: мало поврежденными эластическим волокнами и гидратированными коллагеновыми волокнами. Мышечные клетки разобщены и уже не формируют волокон, следовательно, не являются опорной структурой. Сохранившаяся часть белково-углеводного геля выполняет скорее связывающую функцию, нежели опорную. Таким образом, при возникновении функциональной нагрузки можно рассчитывать только на волокнистый каркас. Очевидно, что при трансплантации стенки сосудистого гraftа должны выдерживать продольную нагрузку в месте сшивания и поперечную нагрузку на всем протяжении, особенно при замещении артериального сегмента. Отсюда вытекает, что гистологическим эквивалентом биомеханической прочности на поздних стадиях хранения является состояние эластических и коллагеновых волокон.

Для реализации комплексного подхода в оценки возможности применения трупных гомографтом нами решено провести исследование их прочности в продольном и поперечном направлениях в зависимости от сроков консервации в среде RPMI 1640.

### **3.1.4. Прочность трупных гомографтов при растяжении и разрыве в сроки консервации до 42-х суток в растворе для культивации клеточных структур Roswell Park Memorial Institute 1640**

Выражаем особую благодарность д.б.н. А.Ю. Городкову за помощь в

выполнении исследований прочности гомографтов.

**Материалы данного подраздела представлены в следующей публикации:**

Прочность гомографтов в различные сроки консервации / В.В. Карпов, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков [и др.]. – Текст : непосредственный // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2025. – № 5. (Соавт. : А.Ю. Городков, А.А. Сергеев, Д.В. Карпов).

Результаты измерений прочности артериального гомографта на 21-е сутки консервации в растворе RPMI 1640 с добавлением гентамицина в концентрации 400 мкг/мл и флуконазола в концентрации 20 мкг/мл при температуре +4°C *in vitro* представлены в Таблице 18.

Таблица 18 – Результаты измерений прочности артериального гомографта на 21-е сутки консервации в растворе RPMI 1640 с добавлением гентамицина в концентрации 400 мкг/мл и флуконазола в концентрации 20 мкг/мл при температуре +4°C *in vitro*

Прочность в продольном направлении				
№ п/п	D, мм	h, мм	T <sub>max</sub> , Н	σ <sub>l</sub> , МПа
1	6	0,24072	16,8	3,561498
2	5	0,197467	28,8	8,936703
3	5,5	0,2112	27,3	7,207949
Прочность в поперечном направлении				
№ п/п	L, мм	D, мм	h, мм	T <sub>max</sub> , Н
1	16	6	0,24072	110,5
2	13	5	0,197467	89,8
3	15,5	5,5	0,2112	88

Примечание - где  $T_{\max}$  – максимальная измеренная нагрузка перед разрывом или необратимой деформацией образца, Н;  $h$  – толщина стенки ПКС, мм;  $D$  – внутренний диаметр ПКС, мм;  $L$  – длина отрезка гомографта, мм.

Результаты измерений прочности венозного гомографта на 21-е сутки консервации в растворе RPMI 1640 с добавлением гентамицина в концентрации 400 мкг/мл и флуконазола в концентрации 20 мкг/мл при температуре +4°C *in vitro* представлены в Таблице 19.

Таблица 19 – Результаты измерения прочности венозного гомографта на 21-е сутки консервации в растворе RPMI 1640 с добавлением гентамицина в концентрации 400 мкг/мл и флуконазола в концентрации 20 мкг/мл при температуре +4°C *in vitro*

Прочность в продольном направлении					
№ п/п	D, мм	<i>h</i> , мм	<i>T</i> <sub>max</sub> , Н	$\sigma_r$ , МПа	
1	4	0,2204	39,6	13,5581	
2	1,5	0,1757	24,3	26,285	
3	1,5	0,1821	34,3	12,2919	
Прочность в поперечном направлении					
№ п/п	L, мм	D, мм	<i>h</i> , мм	<i>T</i> <sub>max</sub> , Н	$\sigma_r$ , МПа
1	9,4	4	0,2204	14,8	3,57184
2	12	1,5	0,1757	13,3	3,15405
3	12,5	1,5	0,1821	16,4	3,60242

Примечание - где  $T_{max}$  – максимальная измеренная нагрузка перед разрывом или необратимой деформацией образца, Н; *h* – толщина стенки ПКС, мм; *D* – внутренний диаметр ПКС, мм; *L* – длина отрезка гомографта, мм.

Результаты измерений прочности артериального гомографта на 42-е сутки консервации в растворе RPMI 1640 с добавлением гентамицина в концентрации 400 мкг/мл и флуконазола в концентрации 20 мкг/мл при температуре +4°C *in vitro* представлены в Таблице 20.

Таблица 20 – Результаты измерения прочности артериального гомографта на 42-е сутки консервации в растворе RPMI 1640 с добавлением гентамицина в концентрации 400 мкг/мл и флуконазола в концентрации 20мкг/мл при температуре +4°C *in vitro*

Прочность в продольном направлении				
№ п/п	D, мм	<i>h</i> , мм	<i>T</i> <sub>max</sub> , Н	$\sigma_r$ , МПа
1	6	0,12547	17,16	7,11063
2	6	0,16907	19,13	6,97118
3	6	0,14755	19,9	8,34418
Прочность в поперечном направлении				
№ п/п	L, мм	D, мм	<i>h</i> , мм	<i>T</i> <sub>max</sub> , Н
1	15,5	5	0,12547	111,38
2	18	5	0,16907	79,18
3	18	4,5	0,14755	79,15

Примечание - где  $T_{\max}$  – максимальная измеренная нагрузка перед разрывом или необратимой деформацией образца, Н; *h* – толщина стенки ПКС, мм; *D* – внутренний диаметр графта, мм; L – длина отрезка гомографта, мм.

Результаты измерений прочности венозного гомографта на 42-е сутки консервации в растворе RPMI 1640 с добавлением гентамицина в концентрации 400 мкг/мл и флуконазола в концентрации 20 мкг/мл при температуре +4°C *in vitro* представлены в Таблице 21.

Таблица 21 – Результаты измерения прочности венозного гомографта на 42-е сутки консервации в растворе RPMI 1640 с добавлением гентамицина в концентрации 400мкг/мл и флуконазола в концентрации 20мкг/мл при температуре +4°C *in vitro*

Прочность в продольном направлении				
№ п/п	D, мм	<i>h</i> , мм	<i>T</i> <sub>max</sub> , Н	$\sigma_r$ , МПа
1	2	0,1426	27,18	28,3308

Продолжение Таблицы 21				
2	2	0,1436	12,08	12,498
3	4	0,1358	31,9	18,0885
Прочность в поперечном направлении				
№ п/п	L, мм	D, мм	$h$ , мм	$T_{\max}$ , Н
1	13,5	2	0,1426	12,7
2	9,5	2	0,1436	13,2
3	12,5	4	0,1358	13,2
Примечание - где $T_{\max}$ – максимальная измеренная нагрузка перед разрывом или необратимой деформацией образца, Н; $h$ – толщина стенки ПКС, мм; $D$ – внутренний диаметр графта, мм; L – длина отрезка гомографта, мм.				

Результаты средних значений артериального и венозного гомографтов на 21-е и 42-е сутки консервации в растворе RPMI 1640 с добавлением гентамицина в концентрации 400 мкг/мл и флуконазола в концентрации 20 мкг/мл при температуре +4°C *in vitro* представлены в Таблице 22.

Таблица 22 – Результаты средних значений прочности артериального и венозного гомографтов на 21-е и 42-е сутки консервации в растворе RPMI 1640 с добавлением гентамицина в концентрации 400мкг/мл и флуконазола в концентрации 20мкг/мл при температуре +4°C *in vitro*

Артериальный гомографт		Венозный гомографт	
Продольная прочность		Продольная прочность	
Сутки	$\sigma_l$ , МПа	Сутки	$\sigma_l$ , МПа
21-е	6,569±2,744	21-е	17,37±7,74592
42-е	7,475±0,75567	42-е	19,64±8,02952
Поперечная прочность		Поперечная прочность	
Сутки	$\sigma_r$ , МПа	Сутки	$\sigma_r$ , МПа
21-е	15,09±2,12485	21-е	3,44±0,25051
42-е	18,85±8,52848	42-е	4,01±0,77673

Динамика значений продольной прочности артериального гомографта на 21-е и 42-е сутки консервации в растворе RPMI 1640 с добавлением гентамицина в концентрации 400 мкг/мл и флуконазола в концентрации 20 мкг/мл при температуре +4°C *in vitro* представлена на Рисунке 67.

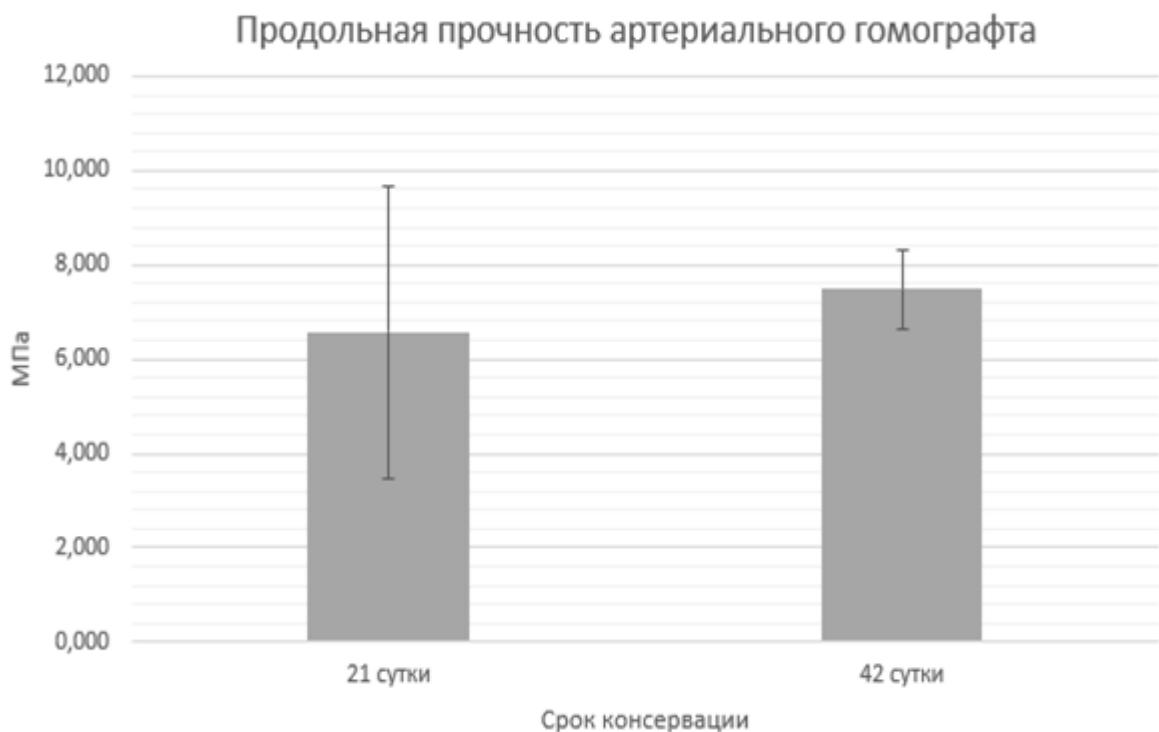


Рисунок 67 – Динамика значений продольной прочности артериального гомографта на 21-е и 42-е сутки консервации в растворе RPMI 1640 с добавлением гентамицина в концентрации 400 мкг/мл и флуконазола в концентрации 20 мкг/мл при температуре +4°C *in vitro*. Средние значения и стандартные отклонения

Динамика значений поперечной прочности артериального гомографта на 21-е и 42-е сутки консервации в растворе RPMI 1640 с добавлением гентамицина в концентрации 400 мкг/мл и флуконазола в концентрации 20 мкг/мл при температуре +4°C *in vitro* представлена на Рисунке 68.

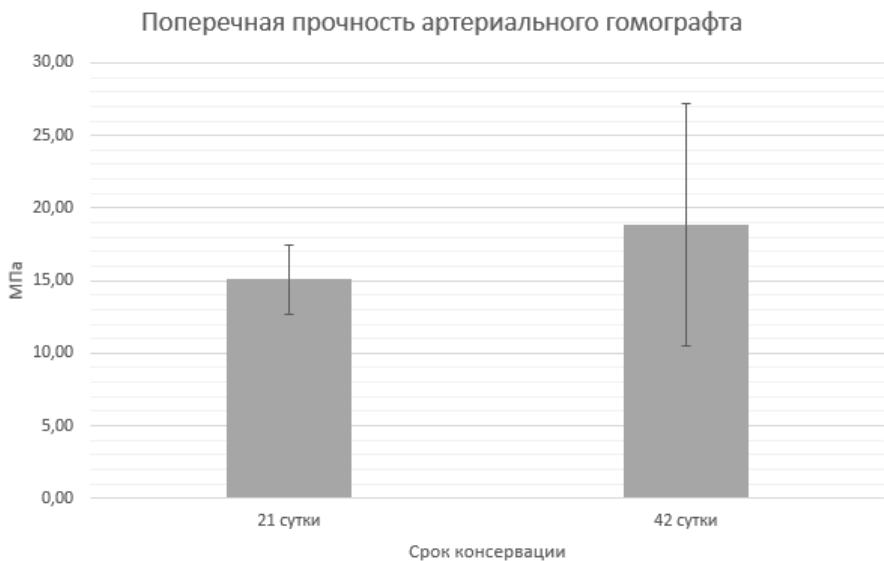


Рисунок 68 – Динамика значений поперечной прочности артериального гомографта на 21-е и 42-е сутки консервации в растворе RPMI 1640 с добавлением гентамицина в концентрации 400 мкг/мл и флуконазола в концентрации 20 мкг/мл при температуре +4°C *in vitro*. Средние значения и стандартные отклонения

Динамика значений продольной прочности венозного гомографта на 21-е и 42-е сутки консервации в растворе RPMI 1640 с добавлением гентамицина в концентрации 400 мкг/мл и флуконазола в концентрации 20 мкг/мл при температуре +4°C *in vitro* представлена на Рисунке 69.

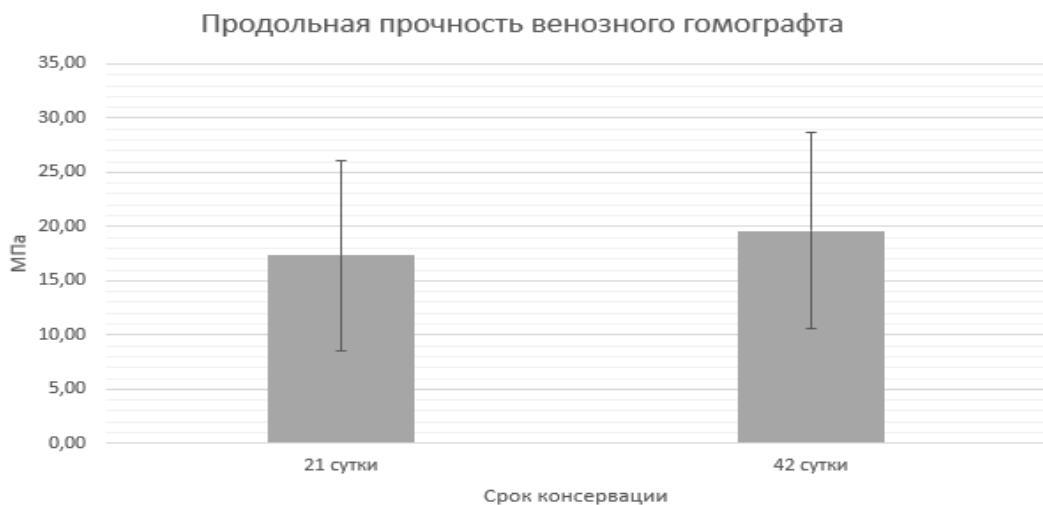


Рисунок 69 – Динамика значений продольной прочности венозного гомографта на 21-е и 42-е сутки консервации в растворе RPMI 1640 с добавлением гентамицина в концентрации 400 мкг/мл и флуконазола в концентрации 20 мкг/мл при температуре +4°C *in vitro*. Средние значения и стандартные отклонения

Динамика значений поперечной прочности венозного гомографта на 21-е и 42-е сутки консервации в растворе RPMI 1640 с добавлением гентамицина в концентрации 400 мкг/мл и флуконазола в концентрации 20 мкг/мл при температуре +4°C *in vitro* представлена на Рисунке 70.

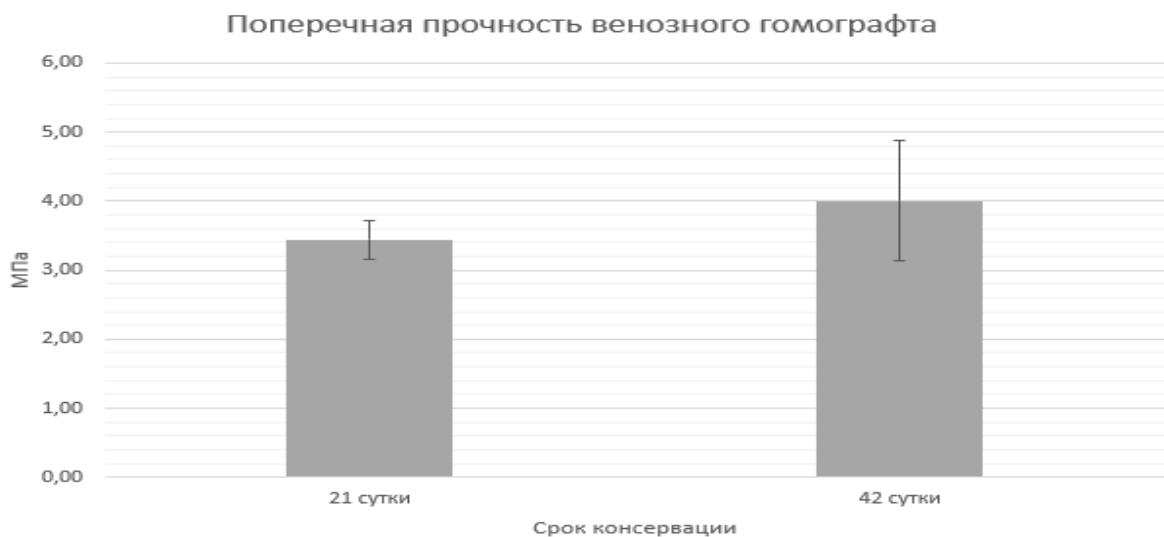


Рисунок 70 – Динамика значений поперечной прочности венозного гомографта на 21-е и 42-е сутки консервации в растворе RPMI 1640 с добавлением гентамицина в концентрации 400 мкг/мл и флуконазола в концентрации 20 мкг/мл при температуре +4°C *in vitro*. Средние значения и стандартные отклонения

### Обсуждение

Биодеградация биологических материалов, как следствие этого процесса – аневризматическая трансформация гraftа, является большой проблемой сосудистой хирургии в целом и использования гомографтов в частности. Имеются данные о том, что свежие аллотрансплантаты подвержены дилатации в отличие от криоконсервированных. Исследование было проведено на крысах, но точных механизмов этих потенциально клинически значимых данных выявлено не было [271]. Неоднозначная информация имеется относительно биодегенерации как свежих, так и криоконсервированных гомографтов. Ряд авторов указывает, что криоконсервированные аллотрансплантаты превосходят свежие по параметрам целостности интимы, отсутствия отторжения хозяином и снижения поверхностной тромбогенности, отсутствия необходимости подбора

по системе АВ0. Другие же указывают, что эндотелиальная выстилка и мышечные клетки трансплантата разрушаются в процессе консервации. Токсичность консервантов, особенно с добавлением антибиотиков, механическое воздействие во время криоконсервации, спонтанная гибель клеток вызывают потерю эндотелия [103, 143, 271]. По нашему мнению, показателем адекватного консервирования трупных гraftов может быть оценка их прочности *in vitro*.

Биологическая ткань (биоткань) – система клеток и межклеточных структур, объединённых общей функцией, строением и происхождением. Биоткань представляет собой сложную композиционную структуру с анизотропными свойствами, которые отличны от свойств её отдельных компонентов и зависят от функции ткани. Комплекс тканей, объединённых общей функцией, структурной организацией и развитием представляет собой орган. Несколько органов, выполняющих определённую функцию, объединяются в систему органов – функциональную систему. Особое место в функционировании живого организма отведено сердечно – сосудистой системе. В её состав входят клетки и межклеточный матрикс. Механические свойства кровеносных сосудов, прежде всего, и обусловлены состоянием межклеточного матрикса – эластина и коллагена. Эластин – это упругий белок с переменным модулем упругости ( $E=1-6 \times 10^5$  Па). Коллаген – волокнистый белок с нелинейными свойствами ( $E=1 \times 10^7-1 \times 10^8$  Па). Известно, по морфологическому строению (соотношение коллагена и эластина) кровеносные сосуды разделяют эластичные, мышечные и смешанные. К артериям эластического типа относят аорту, лёгочный ствол и лёгочные артерии, брахиоцефальный ствол, подключичную и общую сонную артерии. К артериям мышечного типа относят интракраниальные артерии, плечевая, лучевая и подколенная артерии. Большинство вен также имеют мышечный тип строения. К смешанному типу строения можно отнести наружную и внутреннюю подвздошные артерии, бедренные артерии, артерии внутренних органов. Сосуды мышечного типа стареют медленнее. По данным литературы среднее значение разрушающего напряжения нативной бедренной

артерии составляет 1,32 МПа, нативной большой подкожной вены 3,92 МПа [98]. Основной задачей исследования прочности гомографтов в нашей работе была оценка возможной значимости биодеградации биологического трупного материала при консервации в растворе RPMI с добавлением гентамицина в концентрации 400мкг/мл и флуконазола в концентрации 20мкг/мл при температуре +4°C *in vitro*. Так как при выявлении снижении прочности безопасное применение гомографтов в исследуемые сроки консервации невозможно. Продольная прочность артериального гомографта на 21-е сутки составила  $6,569 \pm 2,744$  мПа. Продольная прочность артериального гомографта на 42-е сутки составила  $7,475 \pm 0,75567$ . Поперечная прочность артериального гомографта на 21-е сутки составила  $15,09 \pm 2,12485$  мПа. Поперечная прочность артериального гомографта на 42-е сутки составила  $18,85 \pm 8,52848$ . Поэтому при консервации до 42-х суток мы не выявили снижения прочности для артериального гомографта. Продольная прочность венозного гомографта на 21-е сутки составила  $17,37 \pm 7,74592$  мПа. Продольная прочность венозного гомографта на 42-е сутки составила  $19,64 \pm 8,02952$ . Поперечная прочность венозного гомографта на 21-е сутки составила  $3,44 \pm 0,25051$  мПа. Поперечная прочность венозного гомографта на 42-е сутки составила  $4,01 \pm 0,77673$ . Поэтому при консервации до 42-х суток мы не выявили снижения прочности для венозного гомографта. Это связано с сохранением «редуцированной жизнедеятельности» и проявлением фиброза гомографтов при консервации в среде RPMI 1640. Выявлены различные закономерности в динамике прочности для артериального и венозного графтов. Если прочность в продольном направлении выше у венозного гомографта, то прочность в поперечном направлении выше у артериального гомографта. Аналогичная тенденция сохраняется и при консервации до 42-х суток. Это связано с различными гемодинамическими характеристиками артерий и вен *in vivo*. В нашем исследовании в сроки до 42-х суток не отмечено снижения показателей прочности трупных гомографтов. Поэтому безопасным сроком применения, учитывая, прочность в продольном и

поперечном направлении, можно считать срок до 42-х суток консервации включительно.

### **3.2. Клиническая часть**

#### **3.2.1. Динамика уровня маркеров эндотелиальной дисфункции при реконструкциях с использованием гомографтов в различные сроки**

**Материалы данного подраздела представлены в следующей публикации:**

Маркеры дисфункции эндотелия после операций с использованием гомографтов в реконструкции артерий нижних конечностей (пилотное исследование) / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, В.В. Карпов [и др.]. – Текст : непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал имени академика А.В. Покровского. – 2024. – Т.30 (1). – С.138-145. – (Соавт. : Климентова Э.А., Егоров А.А. Никифоров А.А.).

Были получены значения показателей ЭТ-1, ИЛ-6, eNOS, PGI2 до операции (исходные значения) и в разные сроки послеоперационного периода. Отмечено повышение показателей ЭТ-1 на 75% на 7-е сутки ( $p=0,004$ ) и на 73% через 3 мес. ( $p=0,05$ ) после оперативных вмешательств относительно исходных показателей. Снижение показателей через 1 мес. и повышение их через 1 год не нашли статистического подтверждения. Получено повышение уровня ИЛ-6 на 107% через 1 год ( $p=0,001$ ) после вмешательств на магистральных артериях в сравнении с контрольными показателями. Другие значения маркеров дисфункции эндотелия в точки сравнения статистически недостоверны. Уровень PGI2 имел двукратное повышение в сыворотке крови через 1 год ( $p=0,024$ ) после операции относительно исходного значения. Некоторое снижение показателей через 7 дней, повышение их значений через 1; 3 и 6 мес. статистически незначимы. Отмечено троекратное повышения уровня eNOS через 3 мес. ( $p=0,006$ ) и также троекратное повышение через 1 год ( $p=0,001$ ). Также другие значения этого маркера дисфункции эндотелия за период наблюдения статистически недостоверны. В раннем послеоперационном периоде не зафиксировано летальных исходов. Выполнена ампутация бедра у

пациента после шунтирования передней большеберцовой артерии артериальным гомографтом ввиду тромбоза, неэффективной тромбэктомии. 9 пациентов выписаны с сохраненными конечностями и купированием клинической картины критической ишемии. Через год летальных исходов не было. Выявлено 2 тромбоза гомографтов в позиции ниже щели коленного сустава без развития клинических проявлений острой ишемии. 1 больному выполнена резекция стопы. У 2 пациентов отмечено прогрессирование атеросклероза в контралатеральной конечности – снижение безболезненно проходимого расстояния до 200 м у одного и появление болей покоя у второго. У этих больных выявлено двукратное повышение показателей ЭТ-1 ( $p=0,004$ ) и ИЛ-6 ( $p=0,02$ ) к концу исследования. У них отмечены гемодинамически незначимые стенозы периферических артерий до 40% в срок 6 мес., 50% стенозы – в 12 мес. не выявленные до оперативного вмешательства. У 5 пациентов имело место стабильное течение послеоперационного периода.

Средние значения биохимических маркеров в различные сроки представлены в Таблице 23.

Таблица 23 – Средние значения биохимических маркеров в различные сроки

Показатель	До операции	7 дней	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
eNOS, нг/мл	0,958	1,432	1,158	2,899	1,006	3,206
	±0,256	±0,374	±0,309	±0,321	±0,141	±0,254
	-	0,229	0,685	0,006*	0,821	0,001*
PGI2, нг/мл	1231,170	1137,536	1633,207	1646,551	2360,794	2333,692
	±138,723	±221,799	±298,079	±367,145	±437,457	±332,079
	-	0,703	0,312	0,315	0,081	0,024*
ЭТ-1, нг/мл	1,880	3,300	1,860	3,260	2,190	2,090
	±0,106	±0,312	±0,043	±0,275	±0,177	±0,159
	-	0,004*	0,875	0,002*	0,132	0,250
IL-6, нг/мл	2,650	3,180	2,360	2,940	3,020	5,480
	±0,368	±0,397	±0,471	±0,530	±0,511	±0,614
	-	0,439	0,692	0,582	0,428	0,001*

## Обсуждение

Для определения дисфункции эндотелия перспективными маркерами являются эндотелин-1 (ЭТ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6), эндотелиальная синтаза азота (eNOS), простациклина (PGI2) [194, 240, 264, 278, 284, 287, 298]. Существует много неизученных вопросов, связанных с применением гомографтов от посмертного донора, несмотря на широкое освещение этой проблематики в мировой литературе [109, 122, 129, 130, 132, 134, 136, 138, 154, 215, 247, 252, 271, 274, 308]. Одним из них является изменение функции эндотелия и прогрессирование атеросклероза при использовании гомографтов в реконструкциях магистральных артерий.

Обнаруженный в 1987 году как мощный эндотелиальный клеточный вазоконстрикторный пептид, эндотелин-1 (ЭТ-1) признан многофункциональным пептидом с цитокиноподобной активностью, способствующей почти всем аспектам физиологии и функции клеток [239]. Его статистически значимое повышение характерно для атеросклероза. Увеличение экспрессии эндотелина-1 эндотелиальными клетками способствует прогрессированию атеросклеротических бляшек [157, 158, 259, 315, 318]. Ведущим механизмом развития и прогрессирования атеросклероза является эндотелиальная дисфункция, возникающая при дисбалансе между факторами вазорелаксации и вазоконстрикции.

Одним из мультифункциональных цитокинов, регулирующих иммунный ответ, является интерлейкин-6 (ИЛ-6). ИЛ-6 является плейотропным цитокином, продуцируемым различными клетками. Действие цитокина проявляется в различных тканях, вызывая индукцию роста, ингибирование роста и дифференцировку в зависимости от природы клеток-мишеней. ИЛ-6 – это маркер эндотелиальной дисфункции и прогрессирования атеросклероза [176, 182, 226, 276, 306]. Увеличение концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови приводят к статистически значимому увеличению частоты сосудистых осложнений у пациентов с атеросклерозом [176, 182, 226, 276, 306].

Эндотелий сосудов играет решающую роль в регуляции нормальной физиологии кровеносных сосудов. Ответственные за это генные продукты обычно

экспрессируются исключительно или преимущественно в этом типе клеток. Эти механизмы играют важную роль в клеточно-специфической экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) [228, 270].

eNOS представляет собой димер, содержащий два идентичных мономера по 134 кД, состоящий из редуктазного домена, который отображает сайты связывания никотинамидадениндинуклеотидфосфата (NADPH), flavинмононуклеотида (FMN) и flavинадениндинуклеотида (FAD), и оксидазного домена, который отображает сайты связывания гемовой группы, цинка, кофактор тетрагидробиоптерин (BH4) и субстрат L-аргинин [146]. eNOS выполняет защитную функцию в сердечно-сосудистой системе, которая связана с производством NO [199, 208, 245, 267, 268, 269, 277, 309].

Простациклин (также называемый простагландином I2 или PGI2) является простагландиновым членом семейства эйкозаноидных липидных молекул. Он ингибирует активацию тромбоцитов, а также является эффективным сосудорасширяющим средством. Простациклин, который имеет период полураспада 42 секунды [209], расщепляется на 6-кето-PGF1, который является гораздо более слабым сосудорасширяющим средством. Способ стабилизации простациклина в его активной форме, особенно во время доставки лекарства, заключается в приготовлении простациклина в щелочном буфере. Даже при физиологическом pH простациклин может быстро образовывать неактивный продукт гидратации 6-кето-простагландин F1a [209].

Простациклин может иметь критическую роль в ингибировании атеротромбоза у пациентов с атеросклерозом [110, 209, 264, 281, 296].

В нашем исследовании имеет место статистическое значимое повышение показателей эндотелина-1 на 7-е сутки и через 3 месяца после оперативных вмешательств. Повышение показателей на 7-е сутки может быть обусловлено как самой операционной травмой артериальной стенки, так ответом на реперфузию. Повышение показателей ЭТ-1 через 3 месяца может быть обусловлено дисфункцией эндотелия вследствие прогрессирования атеросклероза. Несмотря на повышение показателей через 1 год, мы не выявили статистического

подтверждения. Это возможно обусловлено малой численностью группы. У двух пациентов с тромбозами гraftов к концу наблюдения отмечается повышение уровня ЭТ-1.

В нашем исследовании отмечено статистически значимое повышение уровня eNOS через 3 месяца и через 1 год после оперативного вмешательства. Наблюдаются сопоставимые показатели с дооперационными значениями через 6 месяцев. По литературным данным фармакотерапия атеросклероза, согласно национальным клиническим рекомендациям, приводит к статистически значимому приросту показателей eNOS [50]. Использование гомогraftов не изменяет эту тенденцию.

В нашем исследовании отмечается статистически значимое повышение уровня простациклина в сыворотке крови через 1 год после оперативных вмешательств. Эти изменения также могут быть связаны, по нашему мнению, с рациональной фармакотерапией периферического атеросклероза [43].

По нашему мнению, целесообразно выполнять измерения показателей эндотелина-1 (ЭТ-1), интерлейкина-6 (IL-6), эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), простациклина (PGI2). Повышение уровня ЭТ-1 и ИЛ-6 являются предикторами тромботических осложнений после реконструктивных операций на артериях нижних конечностей с использованием гомогraftов.

### **3.2.2. Результаты применения биологических материалов (автовена, ксенопротез, гомографт) при операциях у пациентов с хронической ишемией, угрожающей потерей конечности в раннем и отдаленном послеоперационных периодах**

**Материалы данного подраздела представлены в следующих публикациях:**

1. Первый опыт применения алlograftов в хирургии магистральных артерий нижних конечностей / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, В.В. Карпов [и др.]. – Текст : непосредственный // Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского. – 2020. – Т.9, №3. – С. 442-448. – (Соавт. : Пшениников А.С., Егоров А.А.).

2. Дистальное шунтирование при критической ишемии с использованием родственной донорской вены / В.В. Карпов, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков [и др.]. – Текст : непосредственный // Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского. – 2024. – Т.13, №1. – С. 134-139. – (Соавт. : Егоров А.А., Зайцев О.В., Пшенников А.С., Карпов Д.В.).
3. Результаты инфрапоплитеальных реконструкций при критической ишемии нижних конечностей с использованием биологических кондуктов / В.В. Карпов, Р.Е. Калинин, Д.В. Карпов [и др.]. – Текст : непосредственный // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2024. – Т. 66 (5). – С. 690-698. – (Соавт. : Егоров А.А., Сучков И.А.) DOI: 10.24022/0236-2791-2024-66-5-690-698.

Изучены результаты применения биологических материалов (автовена, ксенопротез, гомографт) в качестве пластического материала реконструктивно-восстановительных вмешательств у пациентов с хронической ишемией, угрожающей потерей конечности в раннем и отдалённом послеоперационных периодах. Оценены осложнения, проходимость шунтов, сохранение конечности, частота образования аневризм биологических кондуктов. Общий период наблюдения составил 2 года.

В ретроспективное исследование включено 253 пациента с критической ишемией нижних конечностей, которым выполнены реконструктивно-восстановительные оперативные вмешательства на артериях нижних конечностей. В зависимости от используемого материала и вида реконструкции сформировано 4 группы: 1 группа – использовалась автовена по методике *in situ* (n=53), 2 группа – использовалась автовена реверсивным способом (n=52), 3 группа – применение ксенопротеза (n=53), 4 группа – применение артериального гомографта (n=48), 5 группа – применение венозного гомографта (n=47).

Гомографт или ксенопротез использовались при отсутствии пригодной автовены в зависимости от наличия в отделении или по предпочтению оперирующего хирурга.

Ближайшие и отдаленные результаты отслежены при выписке, на 3-й, 6-й, 9-й, 12-й, 15-й-е, 18-й, 21-й и 24-й месяц после операции. Оценивались первичная проходимость и двухлетняя проходимость, сохранение конечности, осложнения,

большинству выполнялось дуплексное сканирование, ангиографическое исследование по показаниям.

Ранние послеоперационные осложнения в группах представлены в Таблице 24.

Таблица 24 – Ранние послеоперационные осложнения исследуемых пациентов

Осложнения	1 группа (автовена <i>in situ</i> , n=53)	2 группа (автовена реверс, n=52)	3 группа (ксенопротез, n=53)	4 группа (арт. гом-т, n=48)	5 группа (вен. гом. n=47)
Кровотечения	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0(0%)
Тромбоз	2 (4%)	4 (7,7%)	7 (13,2%)	1 (2%)	1 (2%)
Лимфорея	2 (4%)	2 (3,8%)	3 (5,7 %)	3 (6,25 %)	3 (6%)
ТЭЛА	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)
ОИМ	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,9%)	0 (0%)	0 (0%)
Ампутация	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,9 %)	2 (4,2%)	0 (0%)
Летальность	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,9 %)	1 (2 %)	0 (0%)

У одного пациента после бедренно-тибионального шунта по методике *in situ* произошло кровотечение из послеоперационной раны в верхней трети бедра. Экстренно прооперирован (слетела лигатура с притока). Пульс на аутовене. Выписан на 10-е сутки после снятия швов. В раннем послеоперационном периоде у одного пациента после бедренно-проксимально-подколенного шунтирования по методике *in situ* клиника ЖКК, перевод в хирургическое отделение, эндогемостаз. Выписан на 8-е сутки с функционирующим бедренно-дистально-подколенным шунтом. В ближайшем послеоперационном периоде у двух пациентов развился тромбоз аутовенозного бедренно-проксимально-подколенного шунта по методике *in situ* с клиникой острой ишемии конечности. Выполнена тромбэктомия с получением периферического пульса у обоих пациентов.

В ближайшем послеоперационном периоде у четырёх пациентов развился тромбоз аутовенозного реверсивного бедренно-дистально-подколенного шунтирования с клиникой острой ишемии конечности. Выполнена тромбэктомия с получением периферического пульса у всех пациентов. У одного пациента в ближайшем послеоперационном периоде после реверсивного бедренно-заднебольшеберцового шунтирования клиника напряжённой гематомы послеоперационной раны на голени, ревизия, источник кровотечения не найден.

Выписан на 15 сутки после снятия швов.

У остальных 96 пациентов, прооперированных с использованием аутовен, в раннем послеоперационном периоде осложнений не было. Летальности в этих группах не было. Все пациенты выписаны с «работающими» шунтами.

53 больным выполнено 53 реконструкции с использованием ксенопротезов. Он применялся при непригодных большой и малой подкожных вен и при отсутствии на момент операции трупного материала. У двух пациентов на 2-е и у трёх на 1-е сутки произошли тромбозы кондуктов с развитием клиники острой ишемии, выполнена тромбэктомия. Выписаны с пульсом на шунтах. В одном случае тромбоз ксенопротеза на 7-е сутки. Учитывая отсутствие клиники острой ишемии, неудовлетворительное периферическое русло (изолированный сегмент подколенной артерии), коморбидный фон (ИБС: ПИКС, ХСН IIb, Cr простаты) от повторного вмешательства решено воздержаться. Выписан в удовлетворительном состоянии с ишемией напряжения. В одном случае после тромбоза ксенопротеза на 3-ые сутки выполнена реконструкция дистального анастомоза (избыток протеза). Затем клиника ретромбоза, ампутация бедра. Выписан на 14-е сутки. В одном случае на 1-е сутки клиника ОИМ, пациент умер. Остальные 51 пациент выписаны с сохраненными конечностями.

95 пациентам выполнено 95 реконструкций с использованием гомографтов. 48 артериальных и 47 венозных трупных сосудов.

Мы использовали трупные артерии в первую очередь, затем применяли венозные гомографты.

В раннем послеоперационном периоде выполнена 1 ампутация голени у пациента с шунтированием передней большеберцовой артерии артериальным гомографтом из-за не разрешившейся острой ишемии, затем ампутация бедра на уровне нижней трети ввиду тромбоза гrafta. 1 летальность на 1-е сутки после шунтирования артериальным гомографтом дистальной порции подколенной артерии ввиду массивной ТЭЛА.

В одном случае после шунтирования венозным гомографтом тибиоперинеального ствола произошёл дистальный тромбоз, выполнена

тромбэктомия с восстановлением магистрального кровотока. При выписке ретромбоз без клиники острой ишемии. В одном случае после шунтирования венозным гомографтом ПББА клиника тромбоза гrafta на 1-ые сутки, затем ампутация голени. Летальных исходов в этой группе не было. Остальные пациенты выписаны без осложнений.

Проходимость шунтов в послеоперационных периодах представлена в Таблице 25.

Таблица 25 – Проходимость шунтов

Срок наблюдения	1 группа (автовена <i>in situ</i> , n=53)	2 группа (автовена реверс, n=52)	3 группа (ксенопротез, n=53)	4 группа (арт. гом-т, n=48)	5 группа (вен. гом. n=47)
1 сутки	51(96%)	48(92%)	49(92%)	46(96%)	45(96%)
3 мес	50(94%)	49(94%)	45(85%)	44(92%)	43(91%)
6 мес	47(89%)	48(92%)	41(77%)	41(85%)	40(85%)
9 мес	45(85%)	46(88%)	38(72%)	37(77%)	36(76%)
<b>12 мес</b>	<b>42(79%)</b>	<b>42(81%)</b>	<b>31(58%)</b>	<b>32(67%)</b>	<b>31(66%)</b>
15 мес	39(74%)	38(73%)	29(55%)	31(65%)	30(64%)
18 мес	38(72%)	37(71%)	27(51%)	29(60%)	28(60%)
21 мес	38(72%)	36(69%)	24(45%)	28(58%)	27(57%)
<b>24 мес</b>	<b>37(70%)</b>	<b>35(67%)</b>	<b>21(40%)</b>	<b>25(52%)</b>	<b>24(51%)</b>

Статистическая обработка результатов проходимости шунтов методом Каплана-Мейера представлена на Рисунке 71.

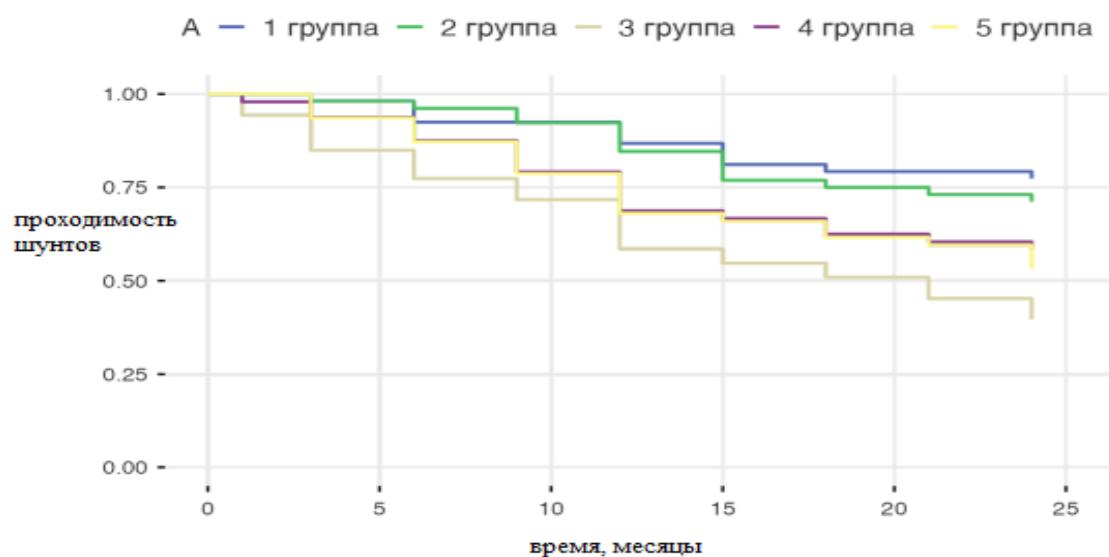


Рисунок 71 – Проходимость кондуктов сравниваемых групп. Метод Каплана-Мейера

Выявлены более высокие уровни показателей проходимости аутовенозных шунтов при межгрупповом сравнении относительно других биологических кондуктов у исследуемых пациентов ( $P_{1-3} < 0,001$ ,  $P_{1-4} < 0,034$ ,  $P_{1-5} < 0,011$ ,  $P_{2-3} < 0,001$ ,  $P_{2-4} < 0,134$ ,  $P_{2-5} < 0,054$ ).

При сравнении групп ксенопротезов и групп гомографтов статистически достоверной разницы не получено ( $P_{3-4} < 0,070$ ,  $P_{3-5} < 0,150$ ,  $P_{4-5} < 0,688$ ).

Лучшие показатели проходимости установлены в 1 группе (Log-rank,  $P=0,00029$ ). Вероятность тромбоза кондукта за период наблюдения при использовании ксенопротеза в 3,59 выше ( $P < 0,001$ ) вероятности тромбоза при аутовенозном шунтировании по методике *in situ*. При использовании артериального гомографта – выше в 2,15 раза ( $P=0,037$ ). При применении венозного гомографта – выше в 2,43 раза ( $P=0,013$ ).

Сохранение конечностей в послеоперационных периодах представлено в Таблице 26.

Таблица 26 – Сохранение конечностей

мес	1 группа (аутовена <i>in situ</i> , n=53)	2 группа (аутовена реверс, n=52)	3 группа (ксенопротез, n=53)	4 группа (арт. гом-т, n=48)	5 группа (вен. гом. n=47)
1 сутки	53(100%)	52(100%)	52(98%)	46(96%)	46(98%)
3	52(98%)	51(90%)	48(91%)	44(92%)	42(89%)
6	49(92%)	48(90%)	39(74%)	41(85%)	40(85%)
9	47(89%)	47(85%)	36(68%)	39(81%)	38(81%)
<b>12</b>	<b>47(89%)</b>	<b>46(88%)</b>	<b>34(64%)</b>	<b>36(75%)</b>	<b>36(77%)</b>
15	46(87%)	45(86%)	34(64%)	36(75%)	35(74%)
18	44(83%)	43(83%)	34(64%)	35(73%)	34(72%)
21	43(81%)	43(83%)	33(62%)	35(73%)	33(70%)
<b>24</b>	<b>42(79%)</b>	<b>42(81%)</b>	<b>33(62%)</b>	<b>34(71%)</b>	<b>33(70%)</b>

Статистическая обработка результатов сохранения конечностей методом Каплана-Майера представлена на Рисунке 72.

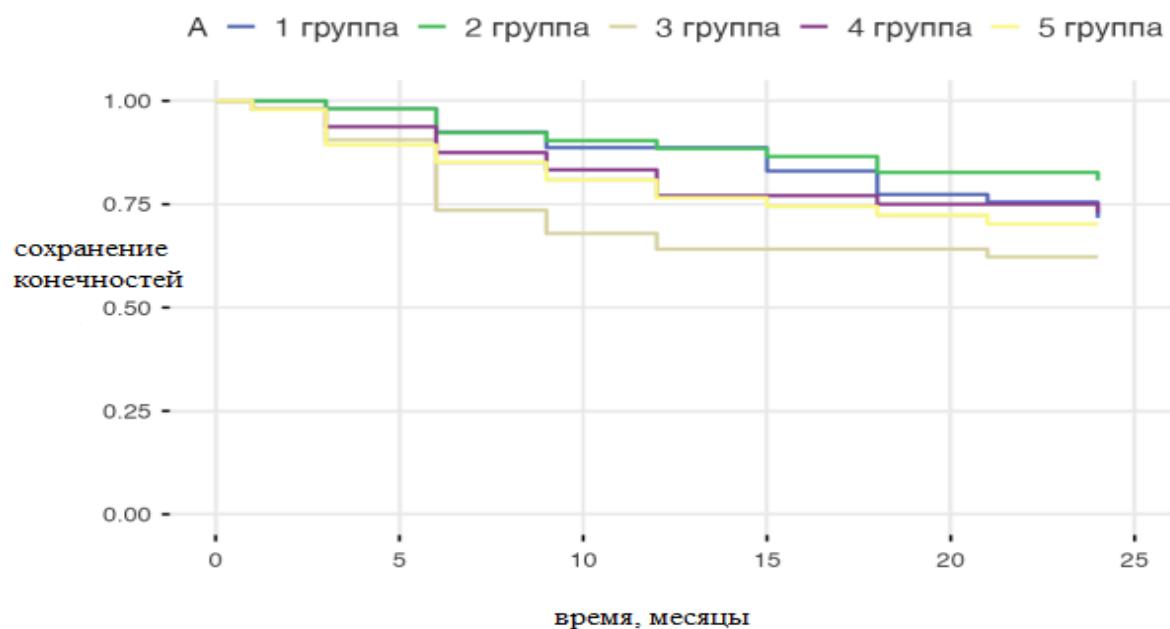


Рисунок 72 – Сохранение конечностей сравниваемых групп. Метод Каплана-Мейера

Выявлены более высокие уровни показателей сохранения конечностей группы реверсивных аутовенозных шунтов относительно группы ксенопротезов у исследуемых пациентов ( $P_{2-3} < 0,025$ ). При сравнении показателей сохранения конечностей между остальными группами статистически достоверной разницы не получено ( $P_{3-4} < 0,070$ ,  $P_{3-5} < 0,150$ ,  $P_{4-5} < 0,688$ ).

Послеоперационные осложнения в группах представлены в Таблице 27.

Таблица 27 – Поздние послеоперационные осложнения за период наблюдения исследуемых пациентов

Осложнения	1 группа (аутовена <i>in situ</i> , n=53)	2 группа (аутовена реверс, n=52)	3 группа (ксенопротез, n=53)	4 группа (арт. гом-т, n=48)	5 группа (вен. гом. n=47)
Тромбоз	16 (30%)	17 (33%)	30 (57 %)	22 (48%)	22 (47%)
Аневризма	0 (0%)	0 (0%)	8 (15%)	1 (2%)	0 (0%)
Ампутация	11 (20%)	10 (19%)	18 (35 %)	13 (28%)	13 (28%)
Летальность	3 (5,7%)	2 (3,8%)	3 (5,7 %)	2 (4,2%)	2 (4,2%)

При дуплексном сканировании выявлены восемь случаев аневризматической трансформации ксенопротезов (15%). У одного пациента тело ксенопротеза аневризматически расширено до 2,5 см на сроке 21 месяц (Рисунок 73).



Рисунок 73 – Аневризма тела ксенопротеза

В одном случае тромбоз аневризмы тела ксенопротеза на сроке 15 месяцев без клиники острой ишемии. На сроке 6 месяцев выявлена ложная аневризма центрального анастомоза, что потребовало экстренного оперативного вмешательства – резекция ложной аневризмы с пластикой синтетической заплатой. В остальных случаях выявлены тромбированные аневризмы без клиники острой ишемии.

Через 18 месяцев пациенту после бедренно-дистально-подколенного шунтирования венозным гомографтом выполнено рентген-эндоваскулярная дилатация артерий голени и стопы (Рисунок 74). Пациент отметил возврат болей покоя в стопе при функционирующем граffte. Выписан на 7-е сутки с пульсацией на тыле стопы.

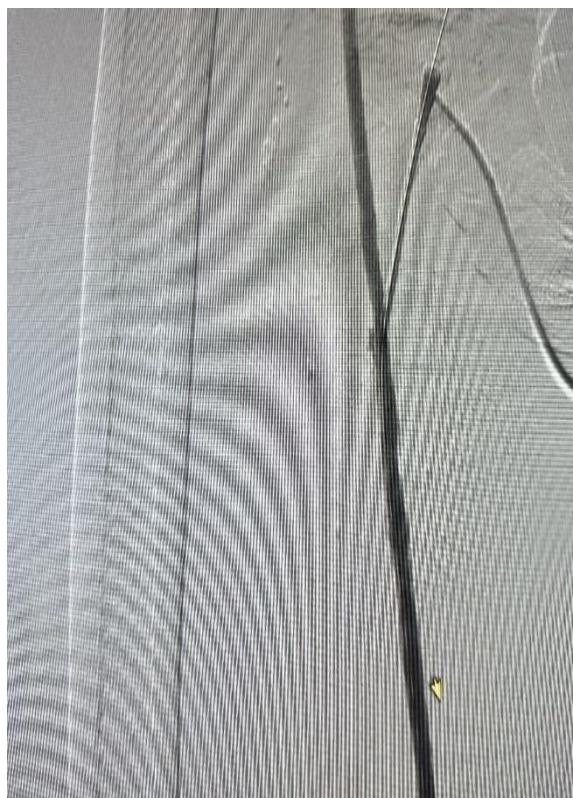


Рисунок 74 – Венозный гомогraft при пункции

В отдалённом послеоперационном периоде аневризматическая дилатация трупных гомографтов в нашем исследовании выявлена у одного пациента (1%).

Первичная однолетняя проходимость инфраингвинальных реконструкций с использованием аутовен *in situ*, аутовен реверс, ксенопротезов, артериальных и венозных гомографтов составила 79%, 81%, 58%, 67%, 66% соответственно; двухлетняя проходимость – 70%, 67%, 40%, 52%, 51% соответственно.

Сохранность конечности к концу года – 89%, 88%, 64%, 75%, 77% соответственно; двухлетняя – 79%, 81%, 62%, 71%, 70% соответственно.

### Обсуждение

Kunlin J. (1949 год) впервые сообщил об использовании аутологичной большой подкожной вены для шунтирования артерий нижней конечности [41]. Несмотря на развитие сосудистой хирургии, аутовена в инфраингвинальной позиции является «золотым стандартом» реконструктивных вмешательств при

протяженных окклюзиях артерий (тип D по TASC II) до сегодняшнего дня [78]. Almasri J. 87 % вторичной проходимости аутовен через 2 года [83]. Что сопоставимо с данными нашего исследования. По данным мета-анализа Dalmia V. аутовенозные бедренно-тибимальные реконструкции имели первичную проходимость через 1 год максимально до 68,1% [190]. Что также является нерешенной проблемой при тибимальном шунтировании. По данным исследования Lawson J. в 1455 кейсах не отмечено статистически значимой разницы в проходимости аутовенозных кондуктов между группами «*in situ*» и «реверс» через 2 года [297]. По нашим данным в группе «*in situ*» через 2 года проходимы 70%, в группе «реверс» - 65%. По нашему мнению, обе методики являются сопоставимыми по эффективности. И не имеют явных преимуществ.

*Критическая ишемия* является возможным показанием для применения трупных гомогraftов, но их имплантация здесь показывает неоднозначные результаты. По данным Guevara-Noriega K. с соавторами, артериальные гомогraftы представляют собой неоптимальную альтернативу. Выполнен ретроспективный анализ (с января 1995 по январь 2014 года) пациентов с критической ишемией, которым требовалось инфраингвинальное шунтирование с использованием гомогraftов из Реестра трансплантации в Испании. Всего проанализировано 149 пациентов с критической ишемией (средний возраст 70,1 года). Частота окклюзии, инфицирования и дилатации трансплантата составила 52,3%, 6,0% и 5,4% соответственно. Общая 30-дневная смертность составила 0,7%. Пятилетний показатель первичной проходимости и коэффициент восстановления конечностей составили 38,6% и 50,2% соответственно. Выживаемость в течение 5 лет составила 54,2%. Частота серьезных нежелательных явлений в конечностях без осложнений составила 21,5% в течение 5 лет. Пятилетние результаты не оптимальны, и требуется больше исследований [179]. По данным Masmejan S. с соавторами, криоконсервированные артериальные гомогraftы являются подходящей альтернативой для спасения конечностей дистальными шунтами при отсутствии аутологичных подкожных вен. С января 2006 года по декабрь 2015 года для дистального шунтирования было использовано 42 криоконсервированных

артериальных аллотрансплантата. Вторичной проходимость через один, два и пять лет составила 81%, 73% и 57% соответственно. Первичная проходимость через один, два и пять лет составили 60%, 56% и 26% соответственно. Спасение конечностей за один, два и пять лет составили 89%, 89% и 82% соответственно. Выживаемость в течение одного, двух и пяти лет составила 92%, 76% и 34% соответственно. Через 30 дней серьезные ампутации и серьезные неблагоприятные сердечные события составили один и ноль, соответственно [290]. По данным мета-анализа Albers, M., с соавторами, получено представление о долгосрочной проходимости трансплантата после шунтирования синтетическим протезами из ПТФЭ на инфрапоплитальном сегменте. Пятилетняя первичная проходимость составила 39,7%, вторичная проходимость составила 55,7%, что является не вполне приемлемо для реальной практической ситуации [225]. Исследование Калинина Р.Е. с соавторами, демонстрирует, что использование гомографтов является эффективным способом реконструктивного вмешательства у пациентов с критической ишемией при отсутствии подходящей аутовены и невозможности использования синтетического протеза [42].

По данным нашего исследования аневризматическая трансформация ксенопротезов выявлена в 15% случаев их применения. В других работах также продемонстрирована их склонность к этому осложнению. А. В. Покровский - 13%, Барбара Л.С. - 1,9%, Тищенко - 21% [1, 12, 54].

Проходимость ксенопротезов через год составила 58%, через два года – 40%. Сохранение конечности 64% и 62% соответственно. Что сопоставимо по данным Albers M. при использовании синтетических протезов на инфраингвинальном сегменте [225]. Такие показатели трудно признать удовлетворительными.

Первые упоминания применения гомографтов для восстановления проходимости сосудистого встречаются в исследованиях Hopfner 1903, S.Watts 1907 [320], A.Carrel и C.Guthrie 1908 [108]. Таким образом, они применяются уже более 100 лет. В нашей работе мы не выявили склонности к аневризматической дегенерации трупных свежеизготовленных сосудов. Это может быть обусловлено

способом консервирования, «свежестью» и видовой идентичностью этого биологического кондуита. Мы не использовали трупный материал со сроком консервации более 3 недель. Проходимость артериальных гомографтов через год составила 67%, через два года – 52%. Сохранение конечности при использовании артериальных гомографтов составили 75% и 71% соответственно. Проходимость венозных гомографтов через год составила 66%, через два года – 51%. Сохранение конечности при использовании венозных гомографтов составили 77% и 70% соответственно. Эти показатели превосходят значения при использовании ксенопротезов, но уступают данным при использовании аутовен. Причём нами не выявлено преимуществ и недостатков использования артериальных гомографтов над венозными трупными кондуитами, так и наоборот. При использовании биологических кондуитов при инфраингвинальном шунтировании отмечено редкое развитие клиники острой ишемии конечности при их тромбозе во всех группах. Что позволяет сохранить конечность при нефункционирующем шунте и ишемии стабилизироваться, перейти в хроническую стадию.

Приведём клинический пример использования большой подкожной вены от родственного донора.

### **Клинический пример № 1**

Пациентка 72 лет, поступила в отделение сосудистой хирургии Государственного бюджетного учреждения Рязанская область «Областная клиническая больница» 13.09.2021 с диагнозом: Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей. Бедренно-подколенная окклюзия с обеих сторон. IV стадия заболевания слева. Состояние после каротидной эндартерэктомии слева (20.02.2020), состояние после стентирования ОПА слева (15.03.2020), состояние после реверсивного аутовенозного бедренно-дистально-подколенного шунтирования слева (10.04.2021); ИБС: ПИКС (5.06.2012), СН II ФК, Гипертоническая болезнь III ст., III ст., риск 4., ХСН II ФК II, Сахарный диабет II типа, состояние после ОНМК (23.11.2005).

При поступлении больная предъявляла жалобы на боли в левой стопе, некрозы I и II пальцев левой стопы. Дообследована в полном объёме. HLA-

типирование и анти-HLA-антитела, АВО-совместимость не учитывали. Выполнена компьютерная томография (КТ) артерий нижних конечностей (Рисунок 75).

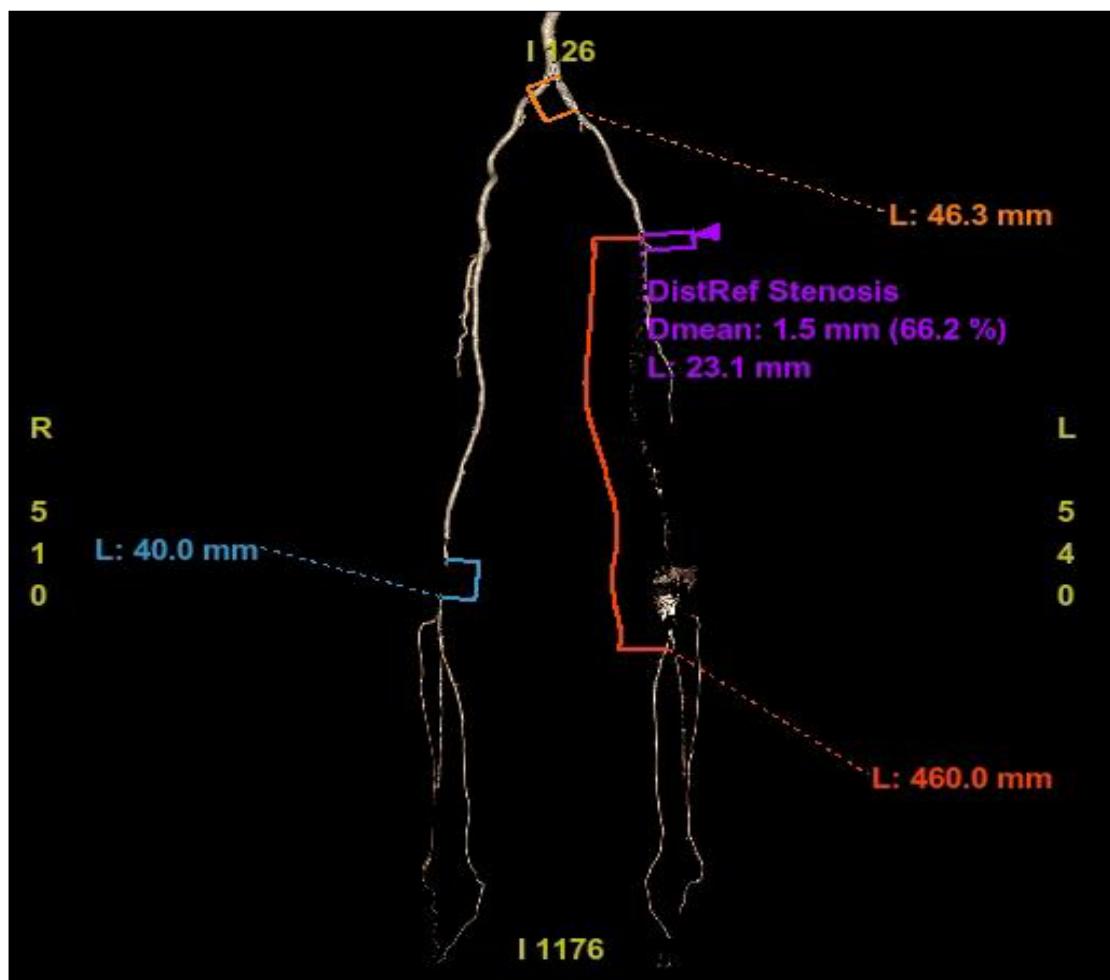


Рисунок 75 – КТ артерий нижних конечностей

Справа: ОПА, НПА, ОБА, ГБА, СБА контрастируются удовлетворительно, окклюзия подколенной артерии 4 см, артерии голени контрастируются удовлетворительно. Слева: в ОПА визуализируется стент, проходим, ОБА с неровностью контуров, в устье ГБА стеноз 75–80%, окклюзия СБА и подколенной артерии на протяжении 46 см, артерии голени контрастируются. Подготовка к оперативному вмешательству не отличалась от стандартной при операциях на артериях нижних конечностей.

Также 13.09.2021 поступил в отделение сосудистой хирургии Государственного бюджетного учреждения Рязанская областная «Областная

клиническая больница» родственный донор ствола большой подкожной вены (внук) 27 лет.

Дообследован. По данным дуплексного сканирования вен нижних конечностей глубокие вены и подкожные вены проходимы, компрессия полная. Диаметры большой подкожной вены слева в в/3 бедра-4,3 мм, в с/3 бедра-3,9 мм, в н/3 бедра 3,8 мм, в в/3 голени – 4,1 мм, в с/3 голени – 3,7 мм, в н/3 голени – 3,2 мм.

14.09.2021 под СМА выполнен забор большой подкожной вены у родственного донора (Рисунок 76).



Рисунок 76 – Донорская алловена

Подготовка кондукта не отличалась от методики, применяемой при аутовенозном шунтировании.

Трансплантат помешён в стерильный физиологический раствор без добавления консервирующих сред, антибиотиков и антикоагулянтов. Затем сразу последовательно подана в операционную реципиентка.

14.09.2021 выполнено общебедренно-заднебольшеберцовое шунтирование реверсированной донорской веной по стандартной методике слева (Рисунки 77, 78).

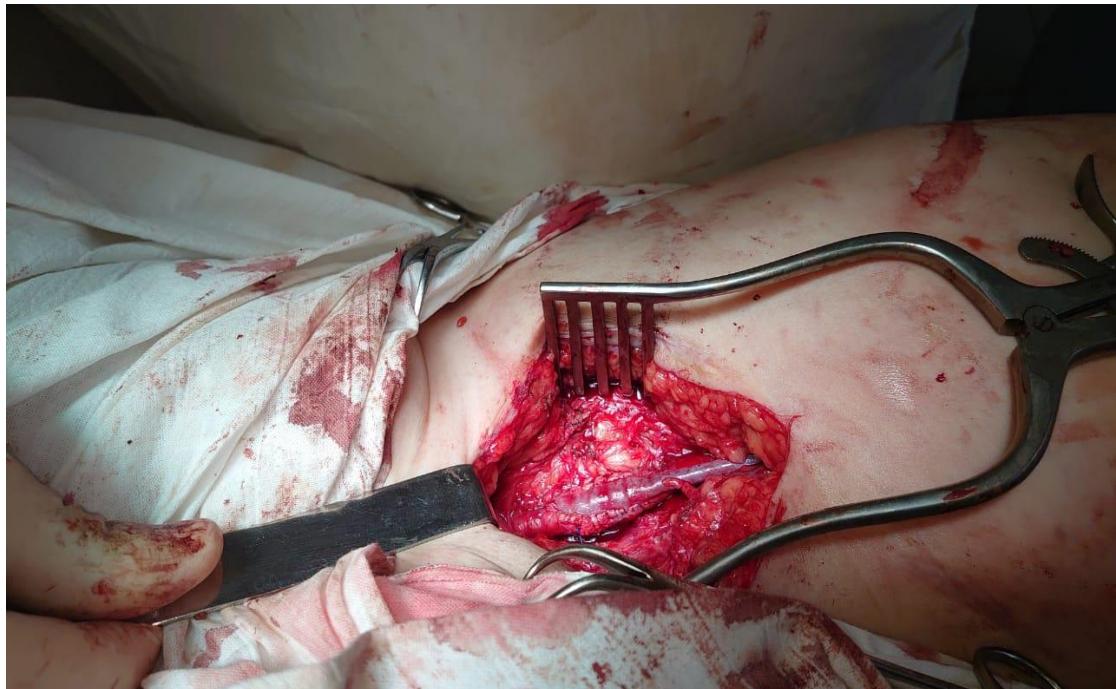


Рисунок 77 – Центральный анастомоз вены и общей бедренной артерии

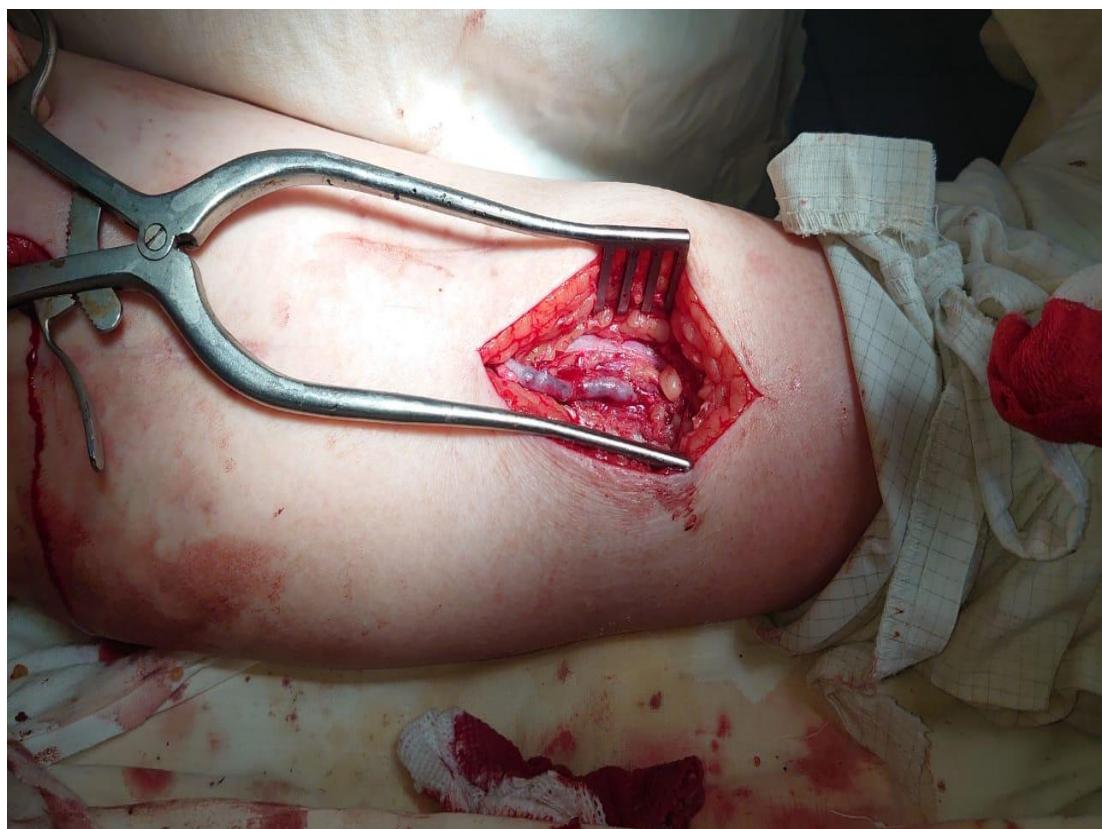


Рисунок 78 – Дистальный анастомоз вены и задней большеберцовой артерии

Протокол послеоперационного ведения соответствовал Российским национальным рекомендациям по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей [8].

Реакции отторжения трансплантата не наблюдалось, в общеклинических и биохимических показателях крови без патологических изменений. Имеет место полная компенсация кровообращение в левой нижней конечности: чувствительность и активные движения в пальцах стопы в полном объёме, определяется периферическая пульсация у медиальной лодыжки. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии на 7-е сутки после реконструктивного оперативного вмешательства.

При контрольном осмотре через 1 год имеет место компенсация кровообращения в левой нижней конечности: определяется периферическая пульсация у медиальной лодыжки, шунт функционирует, по данным дуплексного сканирования патологических изменений в аутовенозном шунте в вене не выявлено.

Родственный донор выписан в удовлетворительном состоянии на 7-е сутки после забора ствола большой подкожной вены, имеет место также полная компенсация кровообращения в нижних конечностях: определяется периферическая пульсация, отеков нет. При контрольном осмотре через 1 год кровообращение в нижних конечностях компенсировано: определяется периферическая пульсация, отёков нет. Клиники хронической венозной недостаточности нет. Пациент находится под нашим наблюдением. Наблюдаются с сентября 2021 года по настоящее время. Кровообращение в конечности компенсировано, определяется периферическая пульсация на ЗББА слева. Инструментальных и клинических данных за аневризматическую трансформацию гомографта нет. У родственного донора клиники венозной недостаточности нет.

Данный клинический пример демонстрирует успешность использования родственного гомографта большой подкожной вены при отсутствии аутологичного материала у реципиента для дистальной реконструкции артерий конечности.

### **3.2.3. Результаты применения венозных гомографтов в качестве пластического материала для формирования ПСД у больных с ХБП V стадией заболевания**

**Материалы данного подраздела представлены в следующих публикациях:**

1. Формирование постоянного сосудистого доступа для программного гемодиализа донорской алловеной / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.А. Егоров [и др.]. – Текст: непосредственный // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2021. – Т. 14, №1. – С. 98-103. – (Соавт.: Карпов В.В., Климентова Э.А., Карпов Д.В.).
2. Результаты применения венозных гомографтов для формирования постоянного сосудистого доступа для гемодиализа / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, В.В. Карпов [и др.]. – Текст: непосредственный // Вестник НМХЦ имени Н.И. Пирогова. – 2025. – № 3. – С. 33-36. – (Соавт.: Егоров А.А., Аvezov A.T., Карпов Д.В.).

Пациентам после формирования ПСД (синтетический кондукт и венозный гомографт) в послеоперационном периоде оценены: первичная проходимость через 1,5 мес., 3 мес., 6 мес., 9 мес. и 12 мес. после формирования доступа, осложнения при пункции и извлечении игл, уровень рециркуляции через 12 мес. после формирования доступа. Изучена частота образования аневризм биологических кондуктов. Общий период наблюдения за пациентами после формирования ПСД (синтетический кондукт и венозный гомографт) составил 1 год.

В ретроспективное исследование включено 40 пациентов с ХБП V стадии, которым выполнены формирование ПСД синтетическим сосудистым протезом (ССП) и венозным гомографтом бедренной вены. В зависимости от используемого материала сформировано 2 группы: 1 группа – использовался ССП (n=22), 2 группа – использовался гомографт бедренной вены (n=18).

Гомографт использовался у пациентов после тромбоза ССП и/или при парапротезной инфекции доступа.

Функционирование ПСД в контрольные сроки представлено в Таблице 28. Под функционированием мы понимаем проходимость ПСД, наличие

истолического шума над ПСД и возможность проведения адекватного диализа через этот доступ.

Таблица 28 – Проходимость ПСД у больных с ХБП V стадии

Срок наблюдения	1 группа (синтетический протез, n=22)	2 группа (гомографт, n=18)	p
1,5 мес.	22(100%)	18(100%)	-
3 мес.	22(100%)	18(100%)	-
6 мес.	21(95%)	18(100%)	-
9 мес.	21(95%)	17(94%)	0,884059
12 мес.	19(86%)	17(94%)	0,396704

При пункции и извлечении игл кровотечения не отмечено из гомографта при проведении гемодиализа за период наблюдения. Значимого уровня рециркуляции в обеих группах не выявлено к концу исследования ( $14 \pm 5,1\%$  в группе синтетических сосудистых протезов (ССП) и  $16 \pm 4,2\%$  в группе гомографтов). Аневризматической трансформации гомографтов за 12 месяцев наблюдения не выявлено.

Осложнения в группах представлены в Таблице 29.

Таблица 29 – Послеоперационные осложнения исследуемых пациентов за период исследования

Осложнение	1 группа (синтетический протез, n=22)	2 группа (гомографт, n=18)	p
Тромбоз	3(14%)	1(5,5%)	0,40
Кровотечение	4(18%)	1(5,5%)	0,23
Лимфорея	3(14%)	2(11%)	0,81
Гематома	2(9%)	1(5,5%)	0,67

Статистическая обработка результатов проходимости ПСД у больных с ХБП V стадии методом Каплана-Мейера представлена на Рисунке 79.

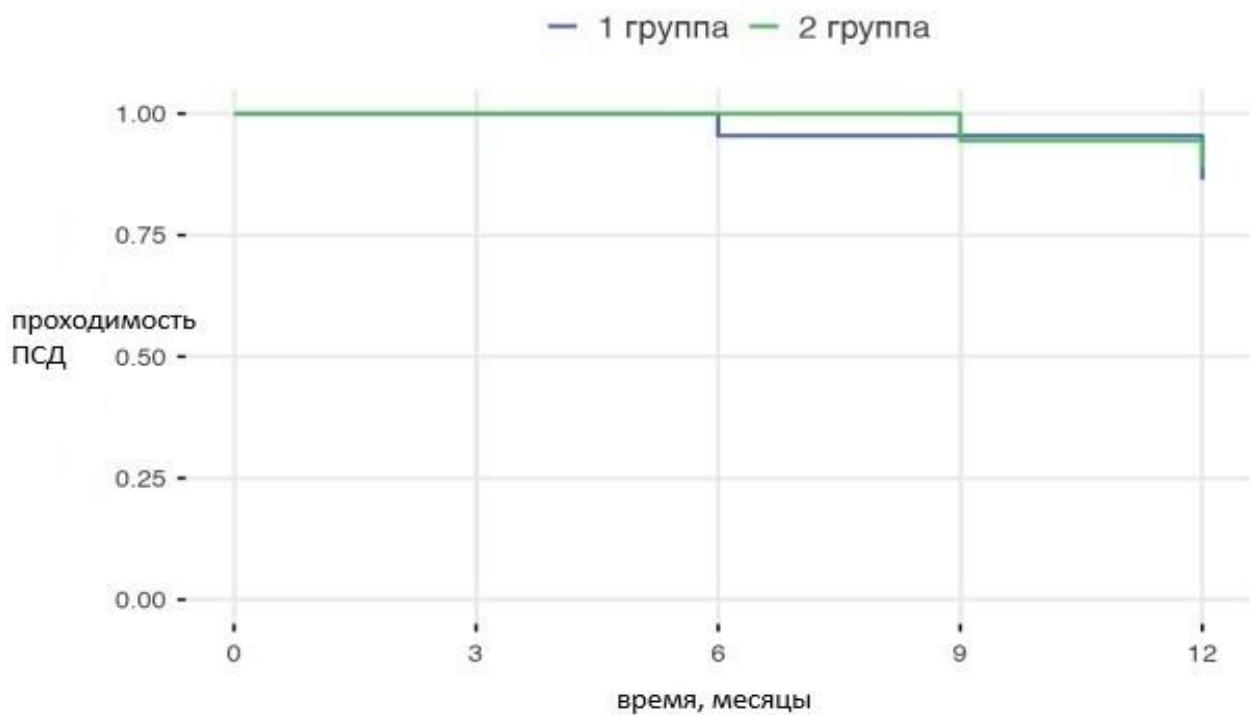


Рисунок 79 – Проходимость ПСД у больных с ХБП V стадии сравниваемых групп

Статистически достоверной разницы проходимости постоянного сосудистого доступа между группами к концу исследования не выявлено ( $P=0,82$ ).

### Обсуждение

Нативные АВФ до сих пор остаются «золотым стандартом» ПСД [203]. Как любые оперативные вмешательства, формирование ПСД имеет как ранние, так и поздние послеоперационные осложнения [6, 32]. Наиболее частое – это тромбоз. Нативные АВФ невозможно формировать бесконечно. 20% больных на определенном этапе приходится формировать ПСД с помощью сосудистых протезов (ССП) в качестве альтернативы нативной АВФ, так как «резерв» собственных сосудов полностью исчерпан. [85, 105, 111, 304]. До 10% случаев возможны инфекционные осложнения [6, 32]. Сегодня наблюдается тенденция к ограничению показаний для применения ССП в качестве первичного сосудистого доступа, так и увеличению доли операций с применением сосудистых протезов при выполнении повторных доступов и реконструктивных вмешательств [112; 188].

Так как нативная АВФ функционируют дольше ССП, в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде имеет меньшее количество осложнений [175; 241; 253]. ССП являются фактором риска в отношении инфекционных осложнений, служит частой причиной бактериемии у гемодиализных пациентов [86; 102; 105; 144].

Ведение пациентов с гнойно-септическими осложнениями остаётся нерешённой проблемой реконструктивной сосудистой хирургии. Реконструктивно-восстановительные оперативные вмешательства на сосудах зачастую выполняются повторно. До сих пор особенно актуальным остаётся вопрос выбора материала для реконструкции. Решением может быть использование биологического материала – гомографта от посмертного донора. Информации в мировой и отечественной медицинской литературе в области применения аллографтов не много. За частую она неоднозначна.

Так по данным Madden R. с соавторами, обработанные диметилсульфоксидом свежие трупные венозные аллотрансплантаты могут использоваться для формирования доступа для гемодиализа у пациентов с почечной недостаточностью и не вызывает аллосенсибилизации, и поэтому, затем возможна трансплантация почки [143].

А по данным Benedetto B. с соавторами, напротив использование диметилсульфоксид-криоконсервированных аллотрансплантатов трупных вен для гемодиализного доступа приводит к широкой аллосенсибилизации и, криоконсервированные аллотрансплантаты трупных вен не следует использовать для гемодиализного доступа у потенциальных реципиентов трансплантата почки [311].

Согласно данным Liu Z. с соавторами, проведено наблюдение 43 пациентов, находящихся на гемодиализе и которым имплантировано аллотрансплантаты от трупа, фиксированные формальдегидом [115]. В исследовании были определено 68 различных параметров. Было установлено, что источники аллотрансплантатов не содержат цитомегаловируса, гепатита В и гепатита С, а также ВИЧ-инфекций. Оценена частота отторжения, уровень проходимости и осложнений. В целом,

антигенные аллотрансплантатов снижалась после формальдегидофиксации без острого отторжения. Частота тромбоза составила около 37% после трансплантации аллотрансплантата в течение трех лет [115].

Jadlowiec C.C. с соавторами считают, что показаниями к использованию венозных аллографтов для создания постоянного сосудистого доступа является наличие в анамнезе активной или недавней инфекции, нефункционирующего диализного доступа, пожилой возраст пациента. Первичная проходимость составила 84,9% (30 дней), 22,6% (1 год), 16% (2 года), вторичная проходимость – 93,4% (30 дней), 66% (1 год), 52,8% (2 года). Частота тромбозов – 19,1%, инфицирования – 11,7%, разрыва – 11,7% [137].

По данным хирургов из Кореи, сосудистый доступ с использованием криоконсервированного артериального гомографта может позволить провести немедленный гемодиализ без процесса созревания или заживления, что приводит к выживаемости доступа, сопоставимой с выживаемостью при доступе с использованием протезного трансплантата [113].

По данным, Peter H Lin с соавторами, - криоконсервированный венозный гомографт является приемлемым трансплантатом в ситуациях с трудным доступом к гемодиализу. Он дает хирургам возможность справиться с инфицированным трансплантатом за одну операционную процедуру с низкой частотой повторного заражения и проходимостью трансплантата, аналогичной замене протезного трансплантата синтетическим кондуитом без инфицирования [221].

В исследовании Caroline C Jadlowiec, с соавторами, показано, что трупные вены следует рассматривать для пациентов, которым необходим сосудистый доступ при наличии инфекции. Они также могут быть жизнеспособной альтернативой трансплантатам из ПТФЭ у пожилых людей и пациентов с ограниченными возможностями доступа [137].

В исследовании Caroline C Jadlowiec, с соавторами, нативные АВФ показали самую высокую проходимость в любых временных точках, за ней следовали гомографты и синтетические кондуиты соответственно. Результаты еще раз подтверждают возможность использования трупной вены для доступа к хирургии

гемодиализа. Как продемонстрировано в этом сравнительном исследовании, они способны обеспечить благоприятные результаты в отношении проходимости, долговечности доступа и выживаемости пациентов. Эти текущие результаты указывают на то, что трупная вена является устойчивой альтернативой PTFE для доступа к хирургии гемодиализа и должна соответственно рассматриваться для пациентов с трудным доступом [92].

Несмотря на успехи последних лет, к сожалению, количество трансплантаций почек в нашей стране остается на низком уровне [11]. Этому есть много причин, как объективного, так и субъективного характера. Поэтому поиск вариантов сохранения возможности проведения адекватного программного гемодиализа остается на сегодняшний день актуальной задачей, одним из вариантов её решения может быть использование гомографтов от посмертного донора.

Синдром рециркуляции наблюдают у пациентов, которые находятся на программном гемодиализе, непосредственно в момент проведения процедуры [32]. Для рециркуляции характерно, что один и тот же объем крови пациента в течение всей процедуры циркулирует в диализной системе, тогда как основной объем циркулирующей крови, клеточной и межклеточной жидкости не контактирует с диализирующим раствором [19, 55], что приводит к невозможности проведения адекватного диализа через сформированный доступ. Синдром рециркуляции заключается в повторном заборе артериальной канюлей в диализный аппарат уже очищенной крови, выходящей из венозной канюли. При этом возникает парадоксальное движение крови по замкнутому кругу (артериальный забор — аппарат для ГД — венозный возврат — артериальный забор), по факту происходит повторное диализирование уже очищенной крови, которое снижает эффективность ЗПТ. Основными причинами синдрома рециркуляции являются неправильное расположение пункционных игл (забор—возврат) либо технические проблемы с ПСД [22, 293]. При правильном расположении игл уровень рециркуляции можно рассматривать в качестве индикатора «работы» ПСД.

При пункции и извлечении игл кровотечения не отмечено из гомографта при проведении гемодиализа за период наблюдения. Значимого уровня рециркуляции в обеих группах не выявлено к концу исследования ( $14\pm5,1\%$  в группе ССП и  $16\pm4,2\%$  в группе гомографтов). Аневризматической трансформации гомографтов за 12 месяцев наблюдения не выявлено.

Формировании ПСД венозным гомографтом можно считать приемлемой альтернативой синтетическому кондуиту, а при парапротезной инфекции – методом выбора.

Приведём клинический пример использования трупного венозного гомографта для формирования ПСД.

## Клинический пример № 2

Больная Ф., 1955 г.р., поступила с целью формирования постоянного сосудистого доступа для проведения программного гемодиализа в отделение сосудистой хирургии ГБУ РО ОКБ г.Рязани 06.04.2020 с диагнозом:

Хроническая болезнь почек V стадия. Формирование нативной цефалорадиальной фистулы на левом предплечье (23.08.2018). Формирование артериовенозной фистулы протезом (плечевая артерия-плечевая вена) слева (05.09.2018). Удаление диализного синтетического протеза. Аутовенозное протезирование левой плечевой артерии участком большой подкожной вены (15.12.2019). Транспозиция базилярной вены на правой верхней конечности (24.12.2019). Останова кровотечения, перевязка базилярной вены слева (26.03.2020).

МКБ: нефрэктомия слева (2014г). Камень единственной правой почки. Вторичный хронический пиелонефрит, латентное течение. Программный гемодиализ. Центральный Венозный Катетер. Сахарный диабет II типа, лёгкое течение. Гипертоническая болезнь III ст., III ст., риск 4. ХСН Па ФК II.

Из анамнеза известно, что 23.08.2018 больной сформирована нативная артериовенозная фистула на левом предплечье с целью проведения программного

гемодиализа. Через две недели у пациентки развился тромбоз постоянного сосудистого доступа. Было принято решение сформировать артериовенозную fistulу синтетическим протезом (плечевая артерия-плечевая вена) на левой верхней конечности (05.09.2018). В последующем больная находилась на программном гемодиализе. В ноябре 2019 года пациентка поступает с жалобами на наличие дефекта кожных покровов в области fistульного протеза и наличие скучного отделяемого. При осмотре в области анастомоза протеза и плечевой артерии дефект кожных покровов  $0,5 \times 0,5$  см с отделяемым серозного характера. Выполнена fistулография, на которой полостей и затеков не обнаружено. При посеве раневого отделяемого на флору от 12.11.2019 выделен *Staphylococcus aureus* в концентрации  $10^6$  КОЕ/мл. В связи с отказом пациента от оперативного лечения решено воздержаться. Начата антибактериальная терапия с учетом чувствительности к антибиотикам (Гентамицин 160 в/м 1 раз в сутки, Цефтриаксон 1,0 г в/м 2 раза в сутки), перевязки с раствором антисептика.

На 7-ые сутки лечения отмечена положительная динамика: отделяемого нет, при контрольном посеве в концентрации  $10^3$  КОЕ/мл, в ране появились грануляции. На 10-ые сутки пациентка выписана из стационара в удовлетворительном состоянии.

Через 18 дней повторная госпитализация в стационар. Больная предъявляет жалобы на повторное появление дефекта кожных покровов в области fistульного протеза и наличие обильного серозно-геморрагического отделяемого. При осмотре в области анастомоза протеза и плечевой артерии дефект кожных покровов размером  $0,4 \times 0,5$  см с отделяемым серозного-геморрагического характера. Выполнен посев отделяемого из раны на флору и fistулография. При посеве выделен *Staphylococcus aureus* в концентрации  $10^6$  КОЕ/мл. На fistулографии через свищ в локтевом изгибе определяется линейная тень вдоль протеза.

Принято решение удалить синтетический протез. 15.12.2019 проведено оперативное вмешательство по удалению диализного синтетического протеза, аутовенозное протезирование левой плечевой артерии участком большей подкожной вены (Рисунок 80).



Рисунок 80 – Аутовенозное протезирование левой плечевой артерии

На 10-е сутки послеоперационная рана зажила первичным натяжением, явления воспаления в зоне оперативного вмешательства отсутствовали. Программный гемодиализ проводился через центральный венозный катетер.

Адекватная терапия терминальной почечной недостаточности невозможна без функционирующего постоянного сосудистого доступа. С целью формирования постоянного сосудистого доступа 24.12.2019 проведена операция – Транспозиции v. basilica на правой верхней конечности (Рисунок 81).

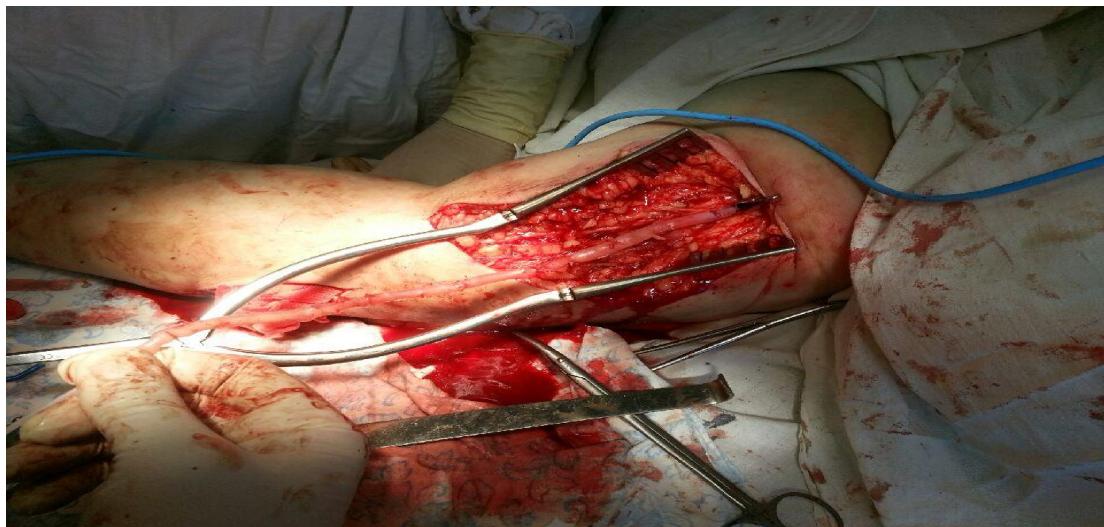


Рисунок 81 – Транспозиция v. basilica на правом плече

Пациентка выписана на 5-е сутки в удовлетворительном состоянии. Послеоперационная рана без признаков воспаления и нагноения.

На базе районного диализного центра на 21-е сутки после оперативного вмешательства был проведен сеанс гемодиализа в течение 3 часов 30 минут на скорости 180 мл/мин. После удаления игл и неэффективного гемостаза в течении 40 минут у пациентки развилось профузное артериальное кровотечение на фоне повышенного артериального давления. В связи с тяжестью состояния пациентки и отсутствия сосудистого хирурга кровотечение остановлено общим хирургом путем перевязки источника кровотечения «от масс».

После стабилизации состояния пациентка переведена в Областную клиническую больницу с целью формирования постоянный сосудистый доступ для гемодиализа. Учитывая анамнез пациентки повторное использование синтетического протеза было крайне рискованно, резерв собственных вен был исчерпан, так как оставшиеся участки подкожных вен верхних и нижних конечностей были не пригодны для формирования постоянного сосудистого доступа.

В зарубежных литературных источниках встречаются данные о формировании ПСД с использованием криозаготовленных гомографтов [92, 113, 137, 221]. В качестве гомографтов используются как бедренные вены, так и бедренные артерии, взятые у посмертных доноров.

Согласно Приказу Минздрава России сосуды входят в перечень объектов трансплантации [51]. Также учитывая что клиника (ГБУ РО «Областная клиническая больница»), в которой находилась пациентка, входит в перечень Минздрава России имеющих право осуществлять забор, заготовку и трансплантацию органов и (или) тканей человека [52], а также то что пациентке не рассматривалась возможность проведения трансплантации почки, было решено выполнить формирование артериовенозной фистулы (плечевая артерия – плечевая вена) алловеной на левой верхней конечности (07.04.2020) (Патент на изобретение 2740432 С1, 14.01.2021. Заявка № 2020123704 от 17.07.2020). Накануне при мультивисцеральном заборе от посмертного донора изъят аллотранспланат

бедренной вены. Аллотрансплантат кондиционирован в растворе для культивации клеточных структур RPMI (Roswell Park Memorial Institute) 1640 с добавлением гентамицина (400мкг/мл) и флуконазола (20мкг/мл) при температуре +4°C.

Непосредственно в операционной работали две бригады хирургов. Первой бригадой алловена готовится для использования в качестве материала для реконструкции: перевязываются или прошиваются боковые ветви, проверяется герметичность кондуита. После этого гомографт передан основной бригаде хирургов.

Параллельно с подготовкой алловены, вторая бригада хирургов производит выделение и магистральных сосудов для формирования постоянного сосудистого доступа. Под наркозом разрезами по медиальной поверхности левого плеча выделены плечевая вена и плечевая артерия. Покожно сформировано ложе для расположения алловены.

Плечевая вена резецирована, наложен анастомоз вены и графта по типу «конец в конец» с учетом расположения клапанной системы вены посмертного донора (Рисунок 82). Из нескольких дополнительных разрезов кожи сформирована петля. Анастомоз алловены и плечевой артерии по типу «конец в бок» (Рисунок 83). Включен кровоток, раны дренированы, ушиты.

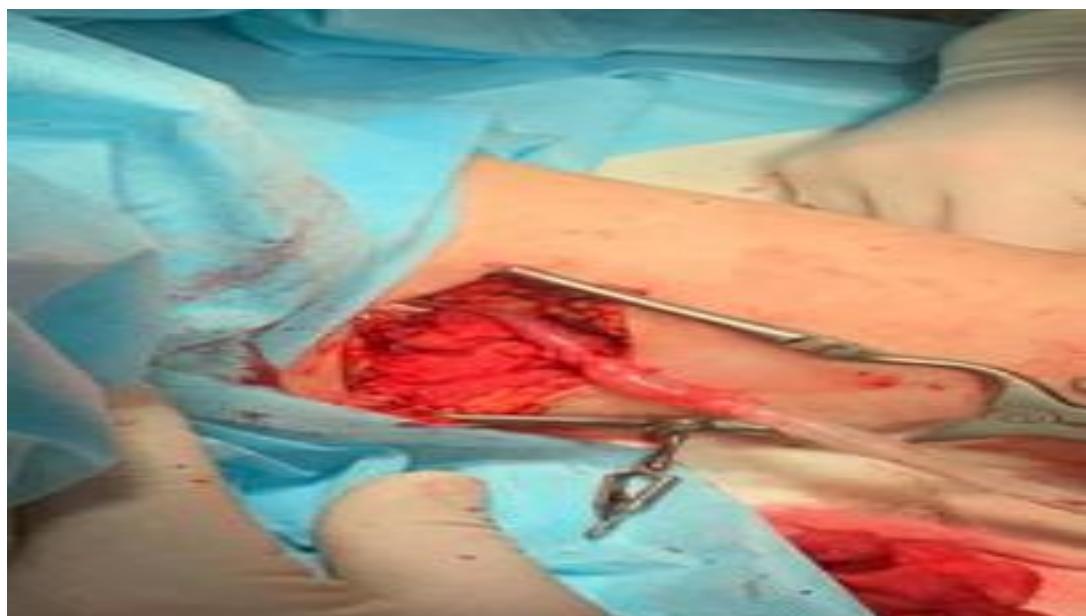


Рисунок 82 – Анастомоз левой плечевой вены и гомографта по типу «конец в конец»



Рисунок 83 – Анастомоз алловены и левой плечевой артерии по типу «конец в бок»

Послеоперационный период протекал без осложнений. Послеоперационное ведение без особенностей. Послеоперационные раны без признаков воспаления и нагноения. Признаков отторжения аллографта также не наблюдалось. Пациентка выписана на 7-ые сутки с момента вмешательства.

Через 12 суток после операции был проведен первый сеанс программного гемодиализа длительностью 3 часа 30 минут на скорости 180 мл/мин (Рисунок 84).



Рисунок 84 – Первый сеанс гемодиализа после формирования постоянного сосудистого доступа гомографтом

Сеанс гемодиализа прошел без осложнений. При пункции и извлечении игл кровотечения нет. Синдрома рециркуляции не выявлен. Объем ультрафильтрации составил 1200 мл (Рисунок 85).

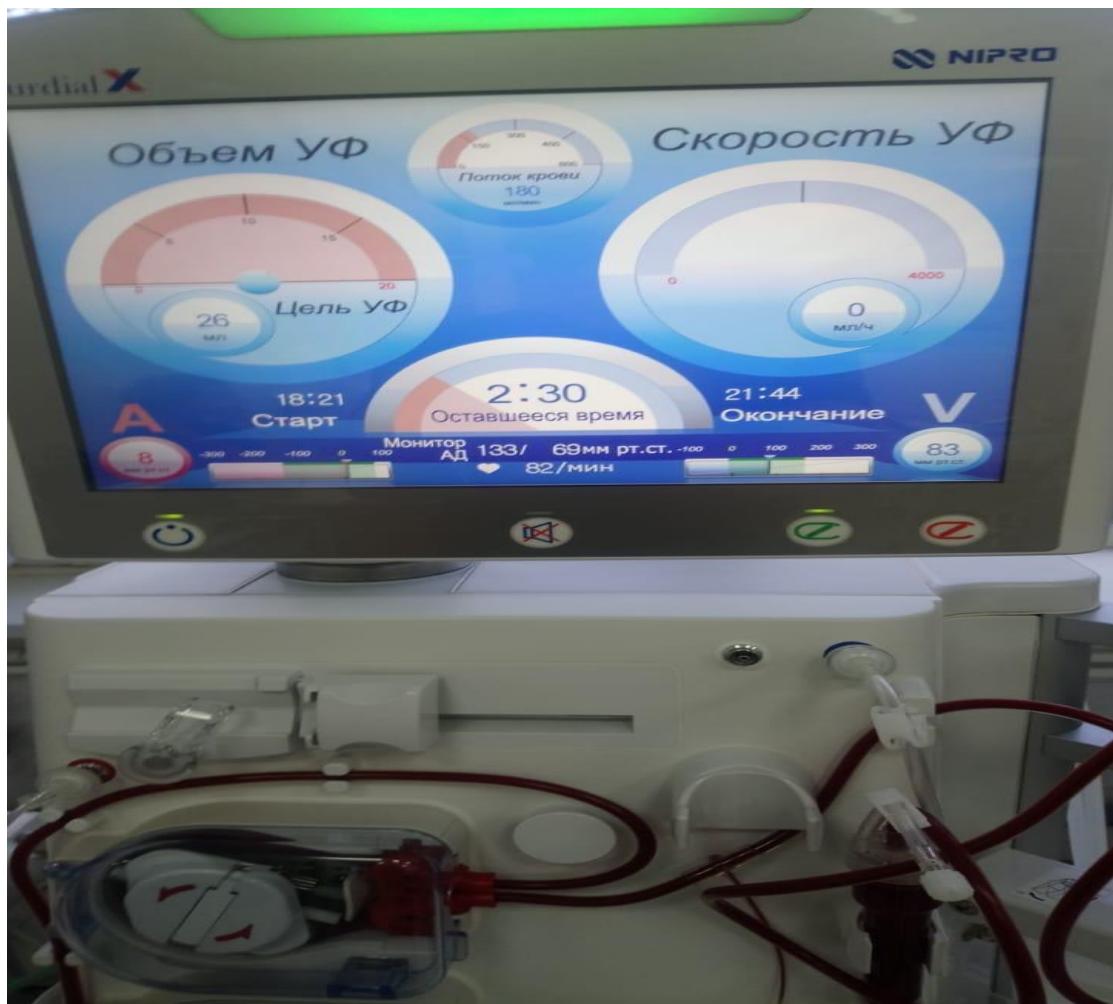


Рисунок 85 – Показатели аппарата «Искусственная почка» по время процедуры гемодиализа через гомографт

На вторые сутки после сеанса гемодиализа проведено контрольное ультразвуковое дуплексное сканирование алловены в позиции постоянного сосудистого доступа. Анастомоз между плечевой артерией и венозным гомографтом по типу конец в бок без признаков стеноза. Объемный кровоток через fistulу  $>500$  мл/мин. Гомографт на всем протяжении проходим, визуализируется клапанный аппарат. Диаметр графта 7-9 мм на всем протяжении, анастомозирует с плечевой веной конец в конец. Анастомоз без признаков стеноза.

В дальнейшем проведено еще 7 процедур гемодиализа с отсутствием осложнений. Пациентка находится под наблюдением. Местная или системная реакция на гомографт отсутствует.

Контрольный осмотр через 5 лет. Жалоб со стороны ПСД не предъявляет. Выполнен ДС – контроль ПСД. Результаты представлены на Рисунках 86-87.

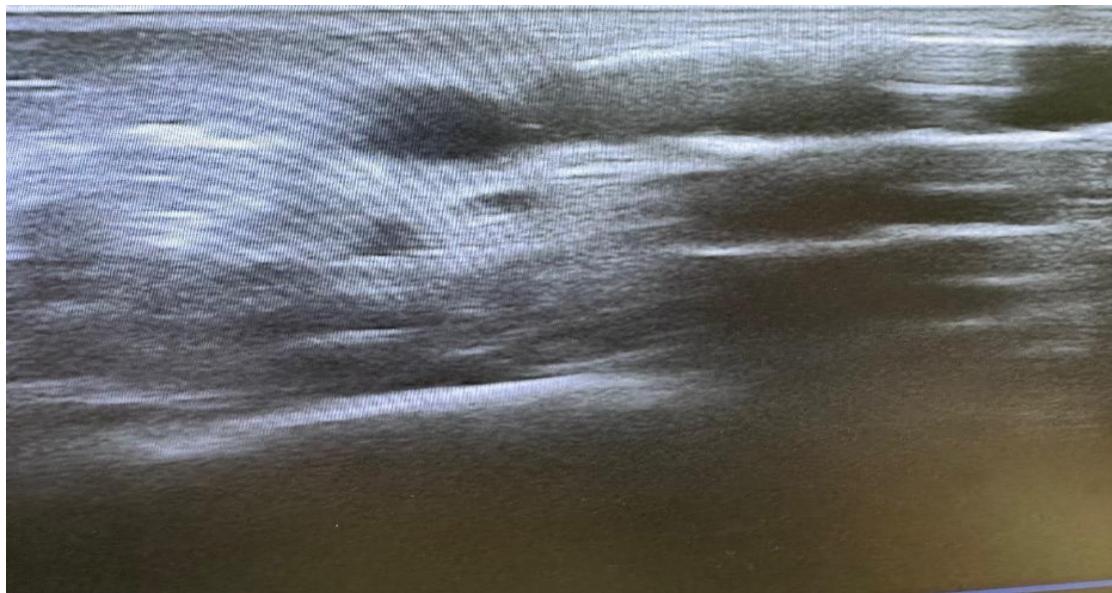


Рисунок 86 – ДС – контроль артериальное колено 5 лет

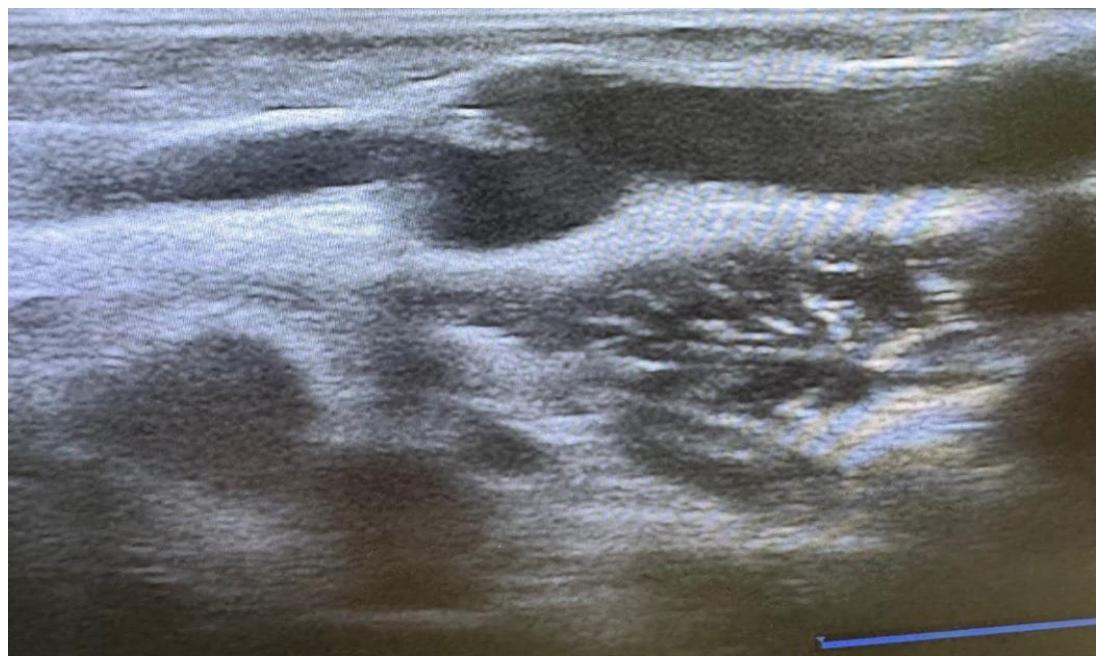


Рисунок 87 – ДС – контроль венозное колено 5 лет

Пациентка находится под нашим амбулаторным наблюдением. Наблюдается с апреля 2020 года по настоящее время. Фистула функционирует. Уровень рециркуляции составляет 16%. Инструментальных и клинических данных за аневризматическую трансформацию венозного гомогraftа нет. Данный клинический пример демонстрирует успешность использования трупных венозных гомогraftов при формировании ПСД для программного гемодиализа.

### **3.2.4. Результаты применения трупных гомографтов при «редких» нозологиях (парапротезная инфекция, аневризмы, травмы сосудов)**

**Материалы данного подраздела представлены в следующих публикациях:**

1. Первый опыт применения аллографтов в хирургии магистральных артерий нижних конечностей / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, В.В. Карпов [и др.]. – Текст: непосредственный // Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского. – 2020. – Т.9, №3. – С. 442-448. – (Соавт.: Пшениников А.С., Егоров А.А.).
2. Гибридный подход применения артериального аллографта в реконструктивной хирургии магистральных артерий / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, В.В. Карпов [и др.]. – Текст: непосредственный // Казанский медицинский журнал. – 2021. – Т.102, №1. – С.104-109. – (Соавт.: Соляник Н.А., Пшениников А.С., Егоров А.А.).
3. Возможности трансплантации сосудов в ургентной хирургии магистральных артерий / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, В.В. Карпов [и др.]. – Текст: непосредственный // Новости хирургии. – 2021. – Т.29, №6. – С.747-753. – (Соавт.: Егоров А.А., Пшениников А.С., Карпов Д.В., Крылов А.А.).
4. Возможности применения аллографтов в хирургическом лечении аневризм подколенных артерий / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, В.В. Карпов, А.А. Егоров. – Текст : непосредственный // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2022. – Т.30, №1. – С.115-122.

В исследование включено всего 20 случаев применения трупных гомографтов при «редких» нозологиях (парапротезная инфекция, аневризмы, травмы сосудов). 10 пациентов с парапротезной инфекцией БАБШ, 3 пациента с парапротезной инфекцией БПШ, 3 пациента с истинными аневризмами подколенных артерий, 3 пациента ложными аневризмами анастомозов артерий и синтетических кондуктов, 1 пациентка с повреждением плечевой артерии (Таблица 30). Средний возраст пациентов с составил 69 [60; 79] лет. Количество мужчин составило 16 (80%), женщин 4 (20%). Всем включенным в исследование пациентам с «редкими нозологиями» в качестве пластического материала для реконструкции использованы трупные гомографты. Оценены осложнения, летальность, проходимость кондуктов, сохранение конечности, частота образования аневризм

биологических кондуктов. Общий период наблюдения составил 2 года.

Таблица 30 – Клиническая характеристика пациентов

Исходная нозология	Количество пациентов, n (%)
Парапротезная инфекция БАБШ	10 (50%)
Парапротезная инфекция БПШ	3 (15%)
Истинная аневризма подколенной артерии	3 (15%)
Ложная аневризма анастомоза	3 (15%)
Повреждение плечевой артерии	1(5%)

Виды оперативных вмешательств	
Аорто-бедренное решунтирование	10 (50%)
Бедренно-проксимально-подколенное решунтирование	2 (10%)
Бедренно-проксимально-подколенное решунтирование + РЭД артерий голени	1 (5%)
Протезирование аневризмы подколенной артерии	3 (15%)
Резекция ложной аневризмы дистального аорто-бедренного синтетического протеза с протезированием	3 (15%)
Протезирование плечевой артерии	1 (5%)

В рамках данного исследования 10 пациентам было выполнено бифуркационное аорто-бедренное решунтирование по поводу парапротезной инфекции синтетических бифуркационных кондуктов.

Результаты операций представлены в Таблице 31. Технический успех составил 100%. Во всех случаях применялся артериальный гомографт.

Таблица 31 – Результаты операций

Исходная нозология	Технический успех	Летальность	Проходимость через 24 месяца
Парапротезная инфекция БАБШ	10 (100%)	2 (20%)	4(40%)
Парапротезная инфекция БПШ	3 (100%)	0(0%)	2(67%)
Истинная аневризма подколенной артерии	3 (100%)	0(0%)	2(67%)
Ложная аневризма анастомоза	3 (100%)	0(0%)	2(67%)
Повреждение плечевой артерии	1(100%)	0(0%)	1(100%)

2 (20%) из них первично прооперированы в нашей клинике с использованием синтетических бифуркационных протезов из дакрона. В одном случае выявлена клиника парапротезной инфекции правой бранши на бедре. В другом случае пациент выписан из клиники после БАБШ синтетическим протезом с заживлением послеоперационных ран первичным натяжением. Поступил повторно через три недели после выписки с клиникой парапротезной инфекции – гнойное отделяемое из свища в в/З послеоперационной раны на бедре слева. Остальным 8 (80%) пациентам оперативные вмешательства – БАБШ с применением синтетических протезов (4 ПТФЕ и 4 дакрон) были выполнены ранее не в нашей клинике. Средний срок от первичного оперативного вмешательства до поступления в наше отделение составил  $367 \pm 62,3$  суток. В этих случаях инфекция имела хронический характер. Во всех случаях диагноз подтверждался клинически и инструментально (посев из раны, посев крови, фистулография, ангиография и КТА по показаниям). Все пациенты имели функционирующие синтетические БАБШ, конечности были сохранены у всех пациентов. Выписано 8 (80%) пациентов после ре-БАБШ. 1 (10%) пациенту выполнена ампутация бедра. Один пациент умер от аррозивного кровотечения из центрального анастомоза бифуркационного гrafta. В одном случае пациентка умерла от ОИМ в раннем послеоперационном периоде. Летальность составила 20%. Через 1 месяц умер пациент от аррозивного кровотечения из дистального анастомоза бифуркационного гrafta правого бедра. Через 3 месяца у 7 (70%) больных бифуркационные гraftы функционируют. Аневризм кондуктов нет. Через 6 месяцев у 6 (60%) пациентов бифуркационные гraftы функционируют. В одном случае клиники тромбоза правой бранши, без клиники острой ишемии. Аневризм кондуктов также не выявлено. Через 12 месяцев у 5 (50%) больных бифуркационные гraftы функционируют. Аневризм кондуктов также не выявлено. 1 пациент умер. Причина не выяснена. Таким образом проходимость бифуркационных гомографтов через 12 месяцев составила 50%. Ампутации в течение года не выполнялись. Аневризмы за 12 месяцев не выявлены. Через 15 месяцев у 5 (50%) бифуркационные гraftы функционируют. Аневризм кондуктов также не выявлено. Через 18 месяцев у 4 (40%) пациентов

бифуркационные гraftы функционируют. Выполнена ампутация бедра на фоне тромбоза артерий бедренно-подколенного сегмента слева с клиникой необратимой ишемии (6 суток). Через 21 месяц у 4 (40%) больных бифуркационные гraftы функционируют. Через 24 месяца у 4 (40%) пациентов бифуркационные гraftы функционируют. Аневризм бифуркационных гомографтов не выявлено.

3 (100%) пациентам было выполнено бедренно-проксимально-подколенное решунтирование по поводу парапротезной инфекции синтетических протезов. Технический успех составил 100%. В 2(67%) случаях применялся артериальный гомографт. 1 (33%) пациент прооперирован гибридно. В 1 (33%) случае использован венозный кондукт. 1 (33%) пациент первично прооперирован в нашей клинике с использованием синтетических протеза из дакрона. Остальным 2 (67%) пациентам оперативные вмешательства – БПШ с применением синтетических протезов (2 ПТФЕ) были выполнены ранее не в нашей клинике. Средний срок от первичного оперативного вмешательства до поступления в наше отделение составил  $67\pm12,4$  суток. Пациенты выписаны без осложнений на  $18\pm4,4$  сутки после оперативного вмешательства. Летальности не было. Ампутации не выполнялись. Через 12 месяцев у 2 (67%) больных гомографты функционируют. Аневризм гомографтов не выявлено. Через 24 месяца у 2 (67%) пациентов гомографты также функционируют. Аневризм гомографтов также не выявлено.

3 (100%) пациентам было выполнено протезирование подколенной артерии по поводу истинной аневризмы последней. Средний размер её составил  $3,5\pm0,5$  см. Технический успех составил 100%. Все аневризмы были проходимы, периферическое русло представлено минимум одной проходимой берцовой артерией. Во всех случаях применялся артериальный гомографт по причине отсутствия подходящей аутовены. Пациенты выписаны без осложнений на  $10\pm4,4$  сутки после оперативного вмешательства. Летальности не было. Ампутации не выполнялись. Через 12 месяцев у 3 (100%) гомографты функционируют. Аневризм бифуркационных гомографтов не выявлено. Через 24 месяца у 2 (67%) гомографты также функционируют. Один тромбоз гомографта, больной прооперирован повторно, выполнено бедренно-дистально-подколенное шунтирование

синтетическими протезом 8-5 мм. Выписан с компенсацией кровообращения, периферический пульс на артерии тыла стопы определяется. Находится под нашим наблюдением. Аневризм гомографтов также не выявлено.

3 (100%) пациентам было выполнено резекция ложной аневризмы дистального аорто-бедренного синтетического протеза с протезированием гомографтом. Технический успех составил 100%. Все аневризмы не были тромбированы. Во всех случаях применялся артериальный гомографт по причине отсутствия подходящей аутовены. Пациенты выписаны без осложнений на  $17 \pm 5,6$  сутки после оперативного вмешательства. Летальности не было. Ампутации не выполнялись. Через 12 месяцев у 3 (100%) гомографты функционируют. Аневризм бифуркационных гомографтов не выявлено. Через 24 месяца у 2 (67%) гомографты также функционируют. Один тромбоз гомографта, больной прооперирован повторно, выполнено репротезирование артериальным гомографтом. Выписан с компенсацией кровообращения, периферический пульс на артерии тыла стопы определяется. Находится под нашим наблюдением. Аневризм гомографтов также не выявлено.

1 пациентке выполнено протезирование плечевой артерии при её повреждении. Через 24 месяца гомографт функционирует, аневризматической трансформации нет.

### Обсуждение

Выполнен мета-анализ Antonopoulos C и соавторами, включающий 31 исследование, в том числе 1377 пациентов. Были исследованы исходные характеристики пациентов, результаты использования криоконсервированных артериальных аллотрансплантатов для реконструкции после аорто-подвздошной инфекции. Были рассчитаны объединенные пропорции с 95% - ной вероятностью исхода. Текущий мета-анализ проводился с использованием предпочтительных элементов отчетности для систематических обзоров и мета-анализов PRISMA. Среди ранних исходов 30-дневная смертность составила 14,91% (95% ДИ 11,78-18,31). Частота разрыва аллотрансплантата составила 5,90% (95% ДИ 2,77-9,88), в

то время как объединенная дегенерация аневризмы/дилатация аллотрансплантата составила 4,99% (95% ДИ 1,60-9,68). Общая частота образования псевдоаневризмы после использования криоконсервированных артериальных аллотрансплантатов составила 3,11% (95% ДИ 1,60-4,98), в то время как частота тромботических/стенотических осложнений аллотрансплантата и перианастомотической инфекции составила 12,19% (95% ДИ 7,90-17,15) и 3,32% (95% ДИ 1,90-5,03) соответственно. Смертность во время наблюдения составила 19,24% (95% ДИ 11,97-27,58), в то время как смертность, связанная с аллотрансплантатом, во время наблюдения составила 3,58% (95% ДИ 1,56-6,15). Частота повторной операции, связанной с аллотрансплантатом, оценивалась в 24,87% (95% ДИ 17,89-32,51). Показано, что использование криоконсервированного аллотрансплантата представляется безопасным и долговечным вариантом с приемлемыми результатами для лечения аортоподвздошной инфекции [131]. Согласно исследованию Koskas F. с соавторами, двенадцати животным было выполнено торакоабдоминальное аортальное шунтирование с использованием либо артерии человека (n=6), либо синтетического трансплантата из политетрафторэтилена (ПТФЕ) (n=6). Через месяц была произведена бактериемия золотистым стафилококком. Через неделю после вызова бактерий животные выведены из эксперимента. Затем каждый трансплантат подвергался бактериологическому исследованию. Ни в одном из артериальных трансплантатов не было бактерий, в то время как в четырех из шести синтетических трансплантатов высеян стафилококк. Исследование Koskas F. с соавторами показало, что артериальные гомографты предпочтительнее при парапротезной инфекции, чем синтетические протезы [96]. Согласно многоцентровому исследованию США с использованием стандартизированной базы данных, было проведено в 14 из 20 учреждений с наибольшим объемом, которые использовали гомографты для реконструкции аорты в условиях инфекции или в условиях высокого риска инфицирования протезного трансплантата. Проанализировано двести двадцать пациентов (средний возраст 65 лет, соотношение мужчин и женщин – 1,6/1). Интраоперационные посевы показали

инфицирование в 66% случаев. Средняя продолжительность пребывания в больнице составила 24 дня, а 30-дневная смертность составила 9%. Осложнения возникли в 24% случаев и включали стойкий сепсис (n=17), тромбоз гомографта (n=9), разрыв (n=8), рецидивирующую инфекцию (n=8), псевдоаневризму анастомоза гомографта (n=6), рецидив аортэнтерального свища (n=4) и компартмент-синдром (n=1). Пациенты с полным иссечением трансплантата имели значительно лучшие результаты. Десяти (5%) пациентам удалён аллотрансплантат. Средний срок наблюдения составил  $30 \pm 3$  месяца. Свобода от осложнений, связанных с трансплантацией, экспланацией трансплантата и потерей конечностей составила 80%, 88% и 97%, соответственно, через 5 лет. Проходимость первичного трансплантата составила 97% в течение 5 лет, а выживаемость пациентов составила 75% в течение 1 года и 51% в течение 5 лет. Это крупнейшее исследование показывает, что гомографты позволяют проводить реконструкцию аорты в условиях инфекции или у лиц с высоким риском инфицирования с более низкой смертностью, чем другие ранее сообщенные варианты лечения. Авторы считают, что гомографты следует рассматривать в качестве первой линии лечения инфекций аорты [316]. В исследовании Kieffer E. с соавторами оценены ранние и поздние результаты применения гомографтов для лечения инфекции синтетического трансплантата инфрааренальной аорты. Сравнены результаты у пациентов, с применением свежих гомографтов, с пациентами, с использованием криоконсервированных аллотрансплантатов. С 1988 по 2002 год прооперировано 179 пациентов. У 125 (69,8%) были первичные инфекции синтетического трансплантата, а у 54 пациентов (30,2%) были вторичные аортэнтериальные свищи. Ранние и долгосрочные результаты замены аллотрансплантата, по крайней мере, аналогичны результатам других методов лечения инфекций трансплантата инфрааренальной аорты. Редкие специфические осложнения включают ранний или поздний разрыв аллотрансплантата и позднее расширение аорты. Эти осложнения значительно снижаются за счет использования криоконсервированных аллотрансплантатов, а не свежих аллотрансплантатов, и за счет отказа от использования аллотрансплантатов, полученных из ныходящей

грудной аорты. [88]. Vogt и соавторами проанализировали хирургическое лечение 72 пациентов с микотическими аневризмами ( $n=29$ ) и/или инфицированием сосудистых протезов ( $n=26$  грудной аорты и  $n=46$  брюшной аорты). 38 пациентам применялся синтетический кондукт, 34 пациентам имплантировался криосохраненный артериальный гомогraft. Выбор материала диктовался наличием гомографта на момент оперативного вмешательства. Использование криоконсервированных артериальных аллотрансплантатов превосходило традиционную хирургию с точки зрения выживаемости ( $P=0,008$ ), продемонстрировано снижение продолжительности интенсивной терапии в год наблюдения ( $P=0,001$ ), снижение продолжительности послеоперационной антибиотикотерапии ( $P=0,002$ ), снижение частоты осложнений ( $P=0,002$ ), ликвидация инфекции (91% против 53%;  $P =0,001$ ). Кроме того, затраты были на 40% ниже в группе применения гомографтов ( $P=0,005$ ). Сделан вывод о более эффективном методе лечения микотических аневризм и инфицированных сосудистых протезов с применением артериальных гомографтов, относительно применения синтетических кондуктов [133]. По данным Карпенко А. А. с соавторами, использование криосохраненных аортальных бифуркационных гомографтов позволяет ликвидировать очаг инфекции в забрюшинном пространстве, восстановить проходимость аорто-бедренного сегмента и сохранить нижние конечности [36]. По данным Дмитриева О. В. с соавторами, применение в качестве пластического материала трупных гомографтов у больных с инфицированием синтетического протеза следует рассматривать в качестве альтернативы другим протезам [57], а также использование гомографтов позволяет выполнить репротезирование брюшной аорты при инфицировании синтетического протеза и одновременную реконструкцию бедренно-подколенного сегмента [53].

По данным Хомчук И.А. с соавторами, трупные артерии имеют право находиться в арсенале сосудистого хирурга для реконструктивных операций на магистральных артериях нижних конечностей, хотя и требуют дальнейшего исследования [74].

По нашим данным летальность после бифуркационного решунтирования

гомографтом инфицированного синтетического кондуита составила 20%. Через 12 месяцев у 5 (50%) бифуркационные гraftы функционируют. Через 24 месяца у 4 (40%) пациентов бифуркационные гraftы функционируют. Аневризм бифуркационных гомографтов не выявлено. Через 12 месяца 67% линейных гомографтов, применённых при инфицировании линейных синтетических протезов, функционируют. Аневризм гомографтов не выявлено. Аналогичная картина наблюдается через 24 месяца. Наши данные сопоставимы с результатами зарубежных коллег, но при использовании свежезаготовленных гомографтов в нашей работе не встречается аневризм кондуитов в сроки до 24 месяцев.

Среди аневризм артерий конечности самыми распространёнными являются аневризмы подколенной локализации, их доля достигает 70–90% [25, 127]. До 1% больных в популяции имеют аневризму подколенной артерии [98, 180]. Большинство этих больных нуждаются в оперативном лечении [177]. Применяется открытые [150] и эндоваскулярная методы лечения [159], либо гибридный подход – сочетанное применение открытых шунтирующих операций и интраоперационного тромболизиса [127]. Аутовена остаётся «золотым стандартом» в лечении аневризм подколенной артерии. По данным J.Podlaha, аневризмы подколенных артерий следует хирургически лечить как можно скорее после их диагностики, желательно до возникновения ишемических осложнений [255]. Необходимость хирургического лечения тяжёлой острой ишемии конечностей не вызывает сомнения и не требует дискуссии.

При протезировании подколенной артерии вследствие аневризмы последней мы применяем два доступа – медиальный (по медиальной поверхности в/3 голени) и задний (через подколенную ямку в проекции подколенной артерии). Если необходима аневризмэктомия, то приоритет отдаётся заднему доступу. Показаниями к аневризмэктомии являются сдавление окружающих аневризму тканей (нервов или вен) и большие размеры аневризмы (диаметр больше 3,5 см). В случаях, когда в патологический процесс вовлечена только артерия, можно ограничиться лигированием аневризмы выше и ниже аневризматического мешка из медиального доступа.

Неудовлетворительные результаты использования синтетических материалов, особенно в подколенной позиции, диктуют необходимость выбора подходящего гrafta. По данным Caren Randon с соавторами, криоконсервированные аллотрансплантаты являются ценной альтернативой протезным материалам при отсутствии аутологичных вен. Показатели спасения конечностей и проходимости выше, чем те, которые описаны для протезных трансплантатов на инфрапоплитеальном уровне в большинстве исследований [169].

По данным Luca Mezzetto с соавторами, лечение аневризм подколенной артерии с помощью криоконсервированного гомографта показало свою безопасность и эффективность как в краткосрочном, так и в долгосрочном наблюдении [305].

По нашим данным через 12 месяцев у 3 (100%) пациентов после резекции аневризм подколенных артерий и протезирования гомографтом последние функционируют. Аневризм бифуркационных гомографтов не выявлено. Что сопоставимо с результатами применения при данной патологии аутологичных вен. Через 24 месяца у 2 (67%) таких больных гомографты также функционируют.

К группе поздних осложнений реконструкций магистральных артерий относятся ложные аневризмы анастомозов. Они возникают до 5,4 % случаях [265]. Прогрессирование атеросклероза, деградация шовного материала, стенки сосудистого протеза, оверсайзинг протеза и сосуда, инфекционные осложнения могут быть причинами развития ложных аневризм [14, 72]. По нашему мнению, это необходимо учитывать при выборе материала реконструкции.

Через 12 месяцев у 3 (100%) таких пациентов гомографты функционируют. Через 24 месяца у 2 (67%) таких больных гомографты также функционируют. Аневризм бифуркационных гомографтов не выявлено. Ампутаций в данной когорте пациентов не выполнялось за период наблюдения.

Соответствующий бифуркационный артериальный гомографт в хирургии ложных аневризм дистального аорто-бедренного анастомоза может быть более

гемодинамически корректным и выгоднее топографически подходить архитектонике артерий данной области.

По нашему мнению, перспективным является применение гомографтов при повреждении и травме магистральных сосудов.

Приведём клинические примеры пациентов с «редкими нозологиями».

### **Клинический пример № 3**

Больной Г., 1951 г.р., поступил в отделение сосудистой хирургии ГБУ РО ОКБ города Рязани 20.09.2019 с диагнозом:

Атеросклероз артерий нижних конечностей. Бедренно-подколенная окклюзия с обеих сторон. Состояние после аутовенозного бедренно-подколенного шунтирования справа от 12.11.2014.

Аневризма аутовенозного бедренно-подколенного шунта справа.

Посттромботическая болезнь справа, реканализованная форма, С6.

Сахарный диабет 2 типа. Гипертоническая болезнь III ст., III ст., риск 4. ХСН IIa ФК II Язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки, ремиссия.

При поступлении больной жаловался на наличие болезненного пульсирующего образования в правой паховой области. Вышеуказанные жалобы отмечает около месяца. Дообследован. В общеклинических и биохимических анализах без значимой патологии.

ОАК (21.09.2019): Эритроциты –  $4.3 \times 10^{12}/\text{л}$ , Нв – 120 г/л, тромбоциты – 194,6  $\times 10^9$ , лейкоциты –  $8,2 \times 10^9/\text{л}$ ;

ОАМ (21.09.2019): цвет- с/ж, реакция – к, удельный вес – 1016, белок – 0, эпителиальные клетки - ед, лейкоциты – 1–2;

Б/х анализ крови (21.09.2019): общий белок – 75 г/л; мочевина 8,7 ммоль/л; креатинин 0,098 ммоль/л; холестерин 3,85 ммоль/л;

Коагулограмма от 21.09.2019:

тромбиновое время 19,9 с, фибриноген 3,62 г/л, АЧТВ 28,1 с, МНО 1,01;

УЗИ сердца от 23.09.2019:

ФВ-60%. Незначительная гипертрофия миокарда ЛЖ. Нарушение диастолической функции миокарда (I тип). Дилатация левого предсердия. Умеренная регургитация МК. Атеросклероз аорты;

Посев на флору (трофическая язва правой голени, рис.1) от 24.09.2019: *staphylococcus aureus* 10<sup>6</sup>; *citrobacter freundii* 10<sup>6</sup>;

УЗИ брюшной полости от 23.09.2019: заключение: по ходу сигмовидной кишки несколько дивертикулов. В остальном без патологии;

ДС вен правой нижней конечности от 24.09.2019: заключение: реканализированная форма постстромботической болезни правой нижней конечности.

КТ с контрастным усилением от 20.09.2019. Аневризма аутовенозы до 3 см (Рисунки 88, 89)



Рисунок 88 – Компьютерная томография с контрастным усилением верхней трети бёдер. Множественная аневризматическая деформация аутовенозного бедренного-подколенного шунта (указана стрелкой)

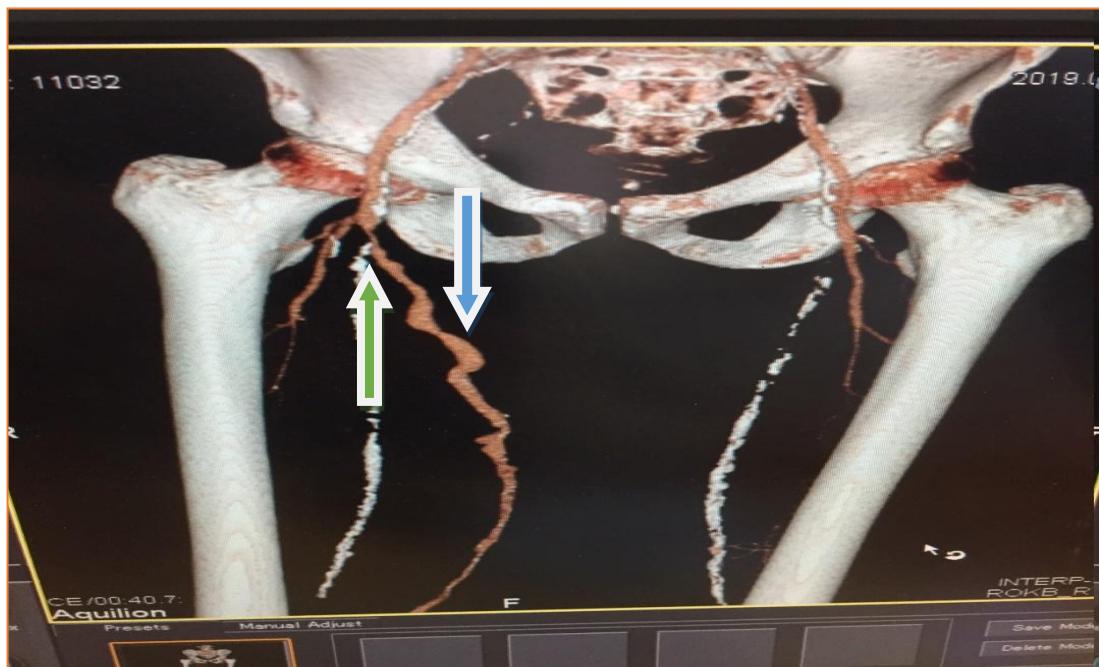


Рисунок 89 – Компьютерная томография с контрастным усилением верхней трети бёдер в режиме 3D-моделирование. Множественная аневризматическая деформация аутовенозного бедренного-подколенного шунта (указана голубой стрелкой). Критический стеноз проксимального анастомоза (указан зелёной стрелкой)

В данном случае абсолютно показано оперативное вмешательство. По данным дообследования выявлен критический стеноз в области проксимального анастомоза бедренно-подколенного аутовенозного шунта и множественные аневризмы аутовены. Необходимо решунтировать. Использовать синтетический протез в данном случае рискованно: трофические язвы голени может быть причиной инфекционных осложнений. Пригодной аутовены нет. Использование ксенопротеза, по нашему мнению, здесь не оптимально, учитывая склонность к аневризматической трансформации.

21.09.2019 впервые в Рязанской области выполнена трансплантация бедренной артерии справа. Аллопротезирование свежезаготовленным гомографтом бедренно-проксимально-подколенного сегмента справа.

Накануне при мультивисцеральном заборе от посмертного несовместимого по группе и резус – фактору донора при соблюдении всех правил и норм трансплантологии изъят аллотрансплантат бедренной артерии. Кондиционирован в растворе кустадиола при температуре +4°C, антибиотики в раствор не добавляли.

Непосредственно перед трансплантацией гraft подготовлен в условиях операционной для использования в качестве материала для реконструкции - back table (Рисунок 90).

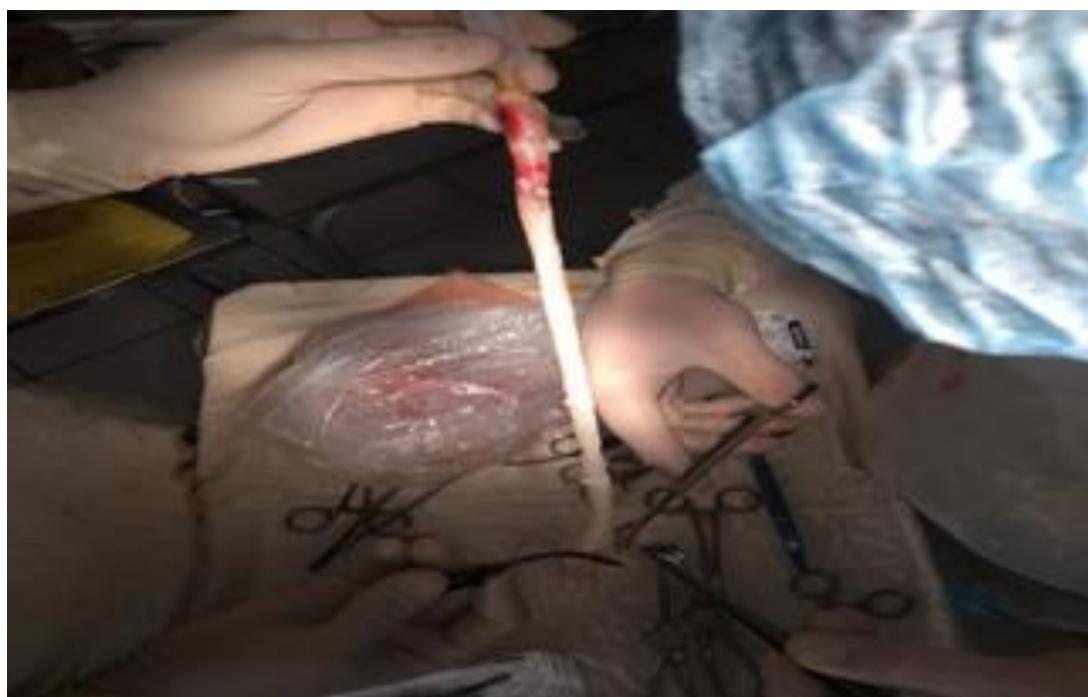


Рисунок 90 – Подготовка гомографта (back table)

Back table – это этап подготовки донорского граffта для трансплантации. Выполняется как отдельное оперативное вмешательство на трансплантате. Готовится стерильный стол непосредственно рядом с пациентом в операционной. Мы работаем с использованием второй бригады хирургов параллельно с основной. Гомографт извлекают в лоток со стерильным льдом, обрабатывают аллоартерию или алловену – перевязывают или прошивают боковые ветви, проверяется герметичность. После этого гомографт передаётся основной бригаде хирургов.

Некоторые этапы трансплантации представлены на Рисунках 91-93:



Рисунок 91 – Сформирован центральный анастомоз. Гомогraft заполнен кровью



Рисунок 92 – Вид центрального анастомоза, гомографт проведён под фасцией



Рисунок 93 – Вид дистального анастомоза, гraft проведён субфасциально

В послеоперационном периоде назначены низкомолекулярные гепарины – клексан 0,6 1 раз п/к (с целью профилактики ВТЭО), дезагреганты – тромбо Асс 100 мг 1 раз, антибиотики с учётом чувствительности – гентамицин 160 мг 1 раз в/м и цефтриаксон 1,0 2 раза в/в, статины – аторис 20 мг 1 раз. Иммуносупрессоры не применялись. Таким образом послеоперационное ведение не отличалось от схемы послеоперационного периода реконструкций синтетическим материалом. Мы не наблюдали реакции отторжения; в общеклинических и биохимических анализах без значимых изменений. Кровообращение в правой нижней конечности компенсировано, пульс на тыльной артерии стопы. Швы сняты, заживление первичным натяжением. Больной выписан в удовлетворительном состоянии на 12-е сутки после оперативного вмешательства.

При контрольном визите через 12 недель трансплантат функционирует, признаков аневризматической трансформации нет. Выполнена контрольная КТА. (Рисунок 94).



Рисунок 94 – Компьютерная томоангиография артерий нижних конечностей в 3D режиме. Бедренно-подколенный гомографт (указан стрелкой)

Через 4 года после бедренно-проксимально-подколенного решунтирования трупной артерией больной Г., 1951г.р., поступил в отделение сосудистой хирургии ГБУ РО ОКБ города Рязани 18.09.2023 повторно с диагнозом:

Атеросклероз артерий нижних конечностей. Бедренно-подколенная окклюзия с обеих сторон. Состояние после аутовенозного бедренно-подколенного шунтирования справа от 12.11.2014. Состояние после бедренно-проксимально-подколенного решунтирования артериальным гомографтом от 21.09.2019.

Аневризма тела бедренно-подколенного гомографта справа.

Посттромботическая болезнь справа, реканализованная форма, С6.

Сахарный диабет 2 типа. Гипертоническая болезнь III ст., III ст., риск 4. ХСН IIa ФК II Язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки, ремиссия.

При поступлении больной жаловался на наличие болезненного пульсирующего образования по ходу гrafta. Вышеуказанные жалобы отмечает

около недели. Дообследован. В общеклинических и биохимических анализах без значимой патологии.

ОАК (19.09.2023): Эритроциты –  $5.5 \times 10^{12}/\text{л}$ , Нв – 144 г/л, тромбоциты – 198,7  $\times 10^9$ , лейкоциты –  $8,2 \times 10^9/\text{л}$ ;

ОАМ (19.09.2023): цвет- с/ж, реакция – к, удельный вес – 1015, белок – 0, эпителиальные клетки - ед, лейкоциты – 1–2;

Б/х анализ крови (19.09.2023): общий белок – 77 г/л; мочевина 7,3 ммоль/л; креатинин 0,09 ммоль/л; холестерин 3,2 ммоль/л;

Коагулограмма от 19.09.2023:

тромбиновое время 19,2 с, фибриноген 3,5 г/л, АЧТВ 29,4 с, МНО 1,0;

Выполнена КТА. Результат представлен на Рисунке 95.



Рисунок 95 – Компьютерная томоангиография артерий нижних конечностей в 3D режиме. Аневризматически изменённый гомографт (указан стрелкой)

По данным дуплексного сканирования определяется аневризматиченская трансформация артериального гомографта. Максимальный диаметр до 5,5 см.

В данном случае абсолютно показано оперативное вмешательство. По данным дообследования выявлен множественные аневризмы гомографта. Необходимо решунтировать. Использовать синтетический протез в данном случае рискованно: трофические язва голени может быть причиной инфекционных осложнений. Пригодной аутовены нет. Использование ксенопротеза в данной ситуации, по нашему мнению, также не оптимально.

Также при мультивисцеральном заборе от посмертного при соблюдении всех правил и норм трансплантологии изъят аллотрансплантат бедренной артерии. Кондиционирован в растворе Roswell Park Memorial Institute 1640 с добавлением гентамицина в концентрации 400мкг/мл и флуконазола в концентрации 20мкг/мл при температуре +4°C. Непосредственно перед трансплантацией гraft подготовлен в условиях операционной для использования в качестве материала для реконструкции.

Некоторые этапы оперативного вмешательства представлены на Рисунках 96-98.



Рисунок 96 – Сформирован центральный анастомоз. Гомографт заполнен кровью



Рисунок 97 – Вид центрального анастомоза



Рисунок 98 – Вид дистального анастомоза

Удалённый аневризматически трансформированный гомографт представлен на Рисунке 99.



Рисунок 99 – Удалённый аневризматически трансформированный артериальный гомогraft

В послеоперационном периоде также назначены низкомолекулярные гепарины – клексан 0,6 1 раз п/к (с целью профилактики ВТЭО), дезагреганты – тромбо Асс 100 мг 1 раз, антибиотики с учётом чувствительности – гентамицин 160 мг 1 раз в/м и цефтриаксон 1,0 2 раза в/в, статины – аторис 20 мг 1 раз. Иммуносупрессоры не применялись. Таким образом послеоперационное ведение также не отличалось от схемы послеоперационного периода реконструкций синтетическим материалом. Мы также не наблюдали реакции отторжения; в общеклинических и биохимических анализах без значимых изменений. Кровообращение в правой нижней конечности компенсировано, пульс на тыльной артерии стопы. Швы сняты на 14-е сутки, заживление первичным натяжением.

Выполнена контрольная КТА. Результат представлен на Рисунке 100.

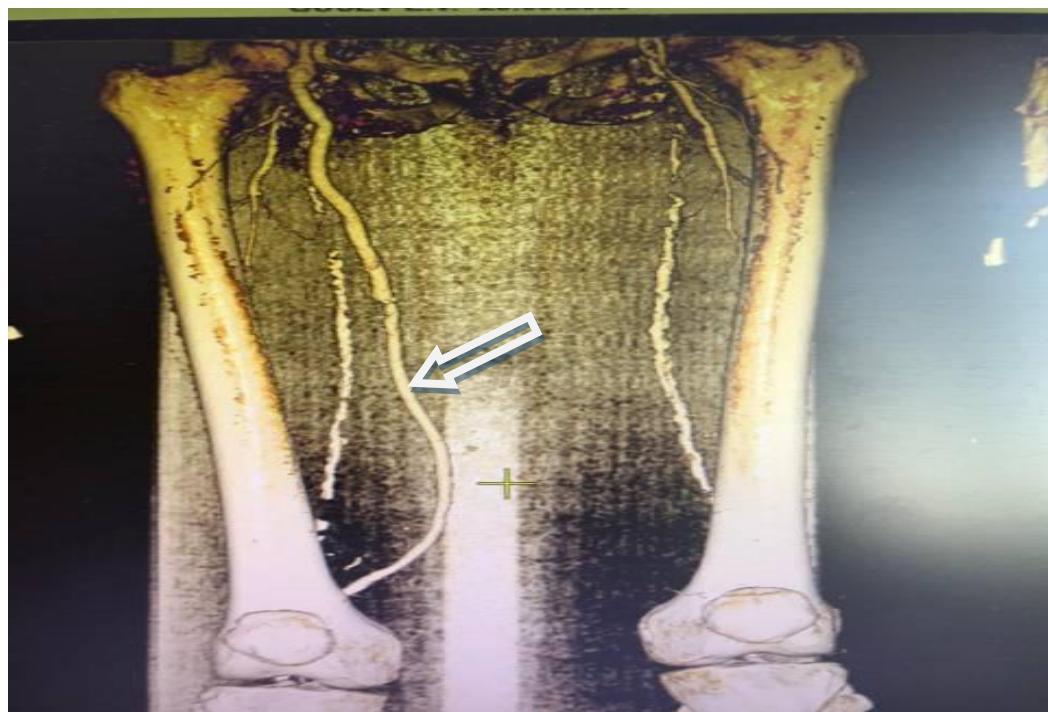


Рисунок 100 – Компьютерная томоангиография артерий нижних конечностей в 3D режиме. Бедренно-подколенный гомографт (указан стрелкой)

Больной выписан в удовлетворительном состоянии на 14-е сутки после оперативного вмешательства.

При контрольном визите через 1 год после последнего вмешательства больной жалоб не предъявляет, трансплантат функционирует, признаков аневризматической трансформации нет. Выполнена контрольная АГ. (Рисунки 101-103).



Рисунок 101 – АГ-контроль. Бедренно-подколенный гомографт (указан стрелкой)

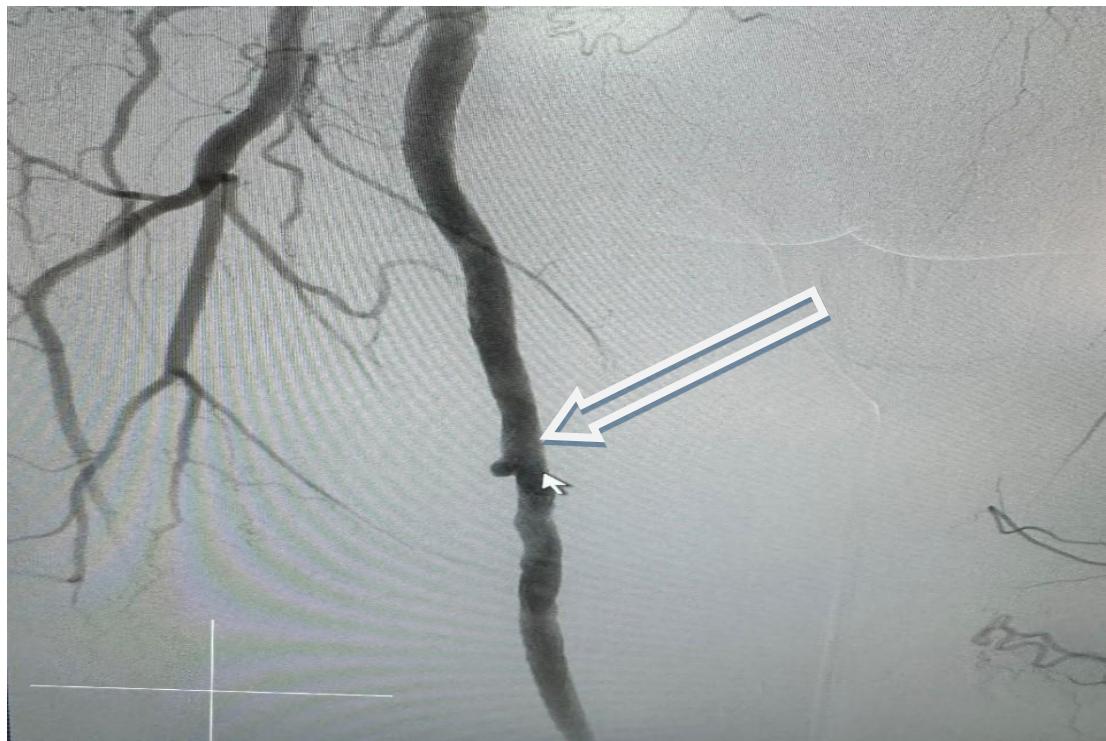


Рисунок 102 – АГ-контроль. Бедренно-подколенный гомогraft (указан стрелкой)

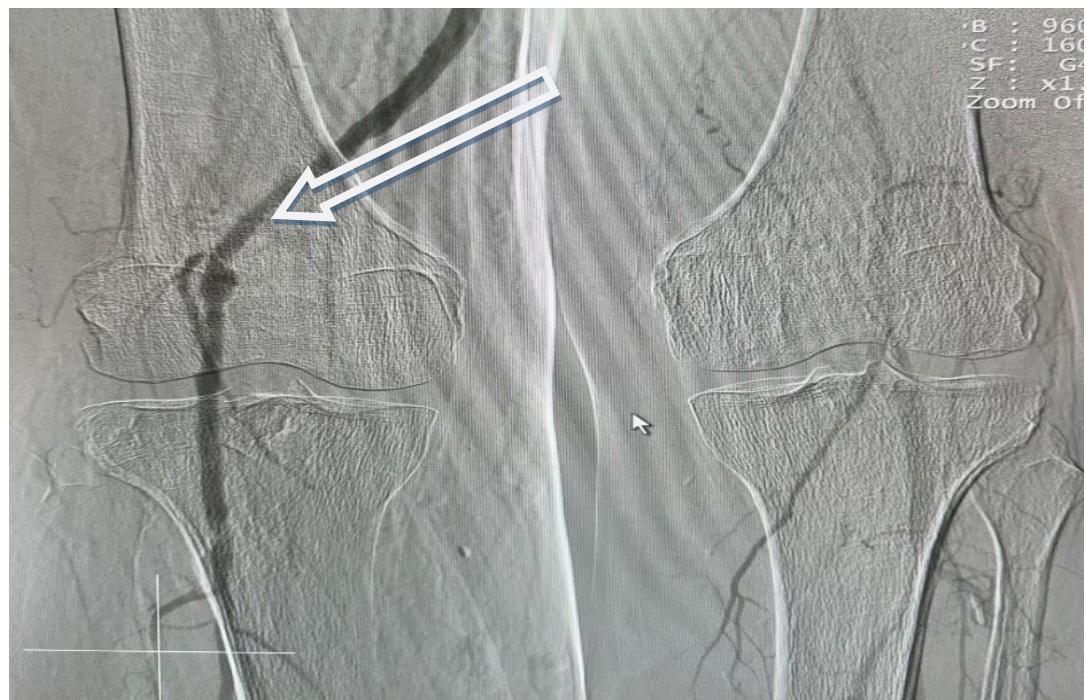


Рисунок 103 – АГ-контроль. Бедренно-подколенный гомогraft (указан стрелкой)

Пациент находится под нашим наблюдением с сентября 2019 года по настоящее время. Кровообращение в конечности компенсировано, определяется

периферическая пульмация на артерии тыла стопы справа. Инструментальных и клинических данных за аневризматическую трансформацию гомографта нет. Данный клинический пример демонстрирует успешность использования трупных гомографтов при отсутствии аутологичного материала для реконструкции и наличии выраженных трофических изменений конечности.

#### **Клинический пример № 4**

Пациент Р., 1957 г.р., поступил в отделение сосудистой хирургии Государственного бюджетного учреждения Рязанская область «Областная клиническая больница» 20.05.2021 по экстренным показаниям с диагнозом: Атеросклероз. Острый тромбоз артерий бедренно-подколенного сегмента слева. Аневризма подколенной артерии слева. Ишемия II степени (по классификации И.И.Затевахина). Гипертоническая болезнь II ст., II ст., риск 3. Состояние после флебэктомии с обеих сторон (от 2005 года).

При поступлении пациент предъявлял жалобы на боли в левой нижней конечности в покое, снижение чувствительности и объема активных движений в пальцах левой стопы. Вышеуказанные жалобы отмечает около суток. Больной дообследован. В общеклинических анализах без клинически значимых отклонений. По УЗИ сердца: ФВ-65%. Незначительная гипертрофия миокарда ЛЖ. Дилатация левого предсердия. Умеренная регургитация МК. Атеросклероз аорты. При дуплексном сканировании артерий левой нижней конечности от выявлена тромбированная аневризма подколенной артерии диаметром до 3 см и протяженностью до 5 см. Компрессии вены нет.

Предварительно при мультивисцеральном заборе от посмертного доноров изъят аллотрансплантат подколенной артерии (08.05.2020) Кондиционированы в растворе кустадиола с добавлением гентамицина (400мкг/мл) и флуконазола (20мкг/мл) при температуре +4°C и подготовлен в условиях операционной для использования в качестве материала для реконструкции.

21.05.2021 выполнено протезирование подколенной артерии артериальным гомографтом с лигированием истинной тромбированной аневризмы слева (Патент

на изобретение 2768459 С1, 24.03.2022. Заявка № 2021118139 от 22.06.2021). (Рисунки 104, 105).

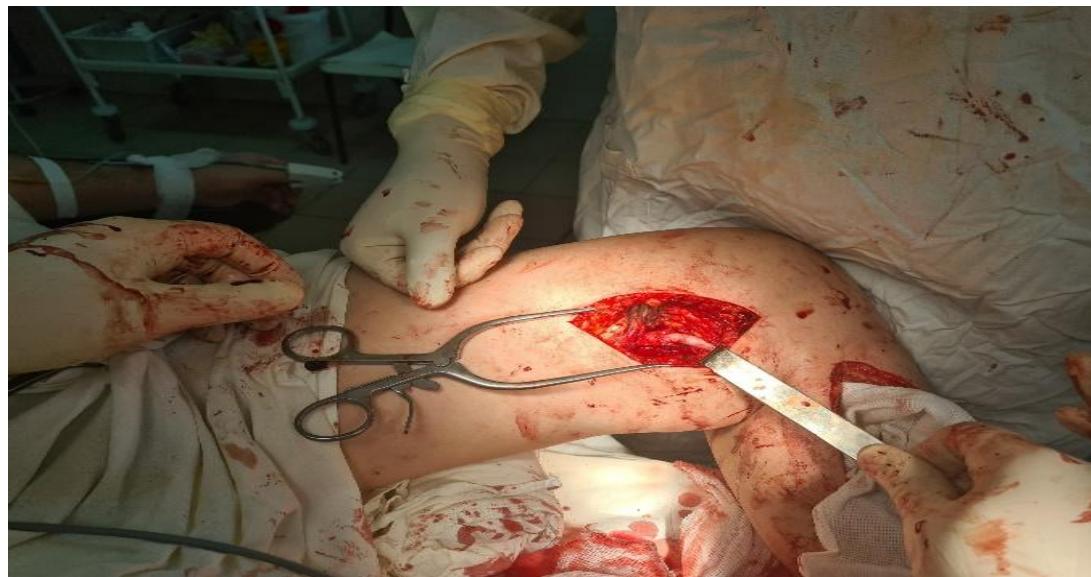


Рисунок 104 – Центральный анастомоз гомографта и подколенной артерии



Рисунок 105 – Периферический анастомоз гомографта и подколенной артерии

Протокол послеоперационного ведения соответствовал Российским национальным рекомендациям по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей [8].

В послеоперационном периоде реакции отторжения трансплантата не наблюдалось, в общеклинических и биохимических показателях крови без патологических изменений. Имеет место полная компенсация кровообращение в

левой нижней конечности: чувствительность и активные движения в пальцах стопы в полном объеме, пульс определяется на ЗББА. Выполнен УЗДС контроль, на котором регистрируется магистральный кровоток до медиальной лодыжки (Рисунок 106).



Рисунок 106 – Сканограмма ЗББА у медиальной лодыжки

Швы сняты, заживление первичным натяжением. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии на 10-е сутки после реконструктивного оперативного вмешательства.

Пациент находится под нашим наблюдением с мая 2021 года по настоящее время. Кровообращение в конечности компенсировано, определяется периферическая пульсация на ЗББА слева. Инструментальных и клинических данных за аневризматическую трансформацию гомографта нет. Данный клинический пример демонстрирует возможность использования гомографтов в хирургическом лечении истинных аневризм подколенных артерий.

### Клинический пример № 5

Больной Н., 1955г.р., поступил в отделение сосудистой хирургии ГБУ РО ОКБ города Рязани 10.04.2020 по экстренным показаниям с диагнозом:

Атеросклероз. Бедренно-подколенная окклюзия с обеих сторон. Нагноение ложа синтетического бедренно-подколенного протеза, IV стадия заболевания справа (по классификации А.В.Покровского). Состояние после бедренно-подколенного решунтирования синтетическим протезом выше щели коленного сустава справа от 15.03.2020 года, состояние после бедренно-подколенного шунтирования синтетическим протезом выше щели коленного сустава справа от 12.07.2018 года. Сопутствующие заболевания: ЦВБ: состояние после ОНМК от 2011 года. Умеренный правосторонний гемипарез. Гипертоническая болезнь III ст., II ст., риск 4.

При поступлении предъявлял жалобы на диастаз раны в нижней трети правого бедра, наличие гнойного отделяемого из послеоперационной раны. Вышеуказанные жалобы отмечает около двух недель. При осмотре чувствительность и движения в пальцах правой стопы в полном объёме, пульс определяется на подколенной артерии. Диастаз послеоперационной раны 6 см на 2 см. Сухой некроз дистальной фаланги I пальца правой стопы. Послеоперационная рана в верхней трети бедра зажила первичным натяжением. Больной дообследован. Посев на флору (послеоперационная рана в нижней трети бедра) от 10.04.2020- *Staphylococcus aureus*  $10^6$ , чувствительный к широкому спектру антибиотиков (цефтриаксон, гентамицин). В общеклинических и биохимических анализах без значимых отклонений глюкоза крови 5,7 ммоль/л, индекс массы тела 24 кг/м<sup>2</sup>, посев крови – стерильно.

Из анамнеза известно, что 12.07.2018 года больному выполнены бедренно-подколенное шунтирование выше щели коленного сустава справа синтетическим протезом Экофлон  $d=8$ мм (Политетрафторэтилен), 15.03.2020 года бедренно-подколенное решунтирования синтетическим протезом InterGard  $d=8$ мм (Дакрон) выше щели коленного сустава справа в связи с развитием тромбоза шунта. Подкожные вены имеют рассыпной тип строения, по данным дуплексного сканирования максимальный диаметр больших подкожных вен до 2 мм.

Выполнено ангиографическое исследование артерий правой нижней конечности, на котором выявлен критический стеноз подколенной артерии (Рисунок 107).

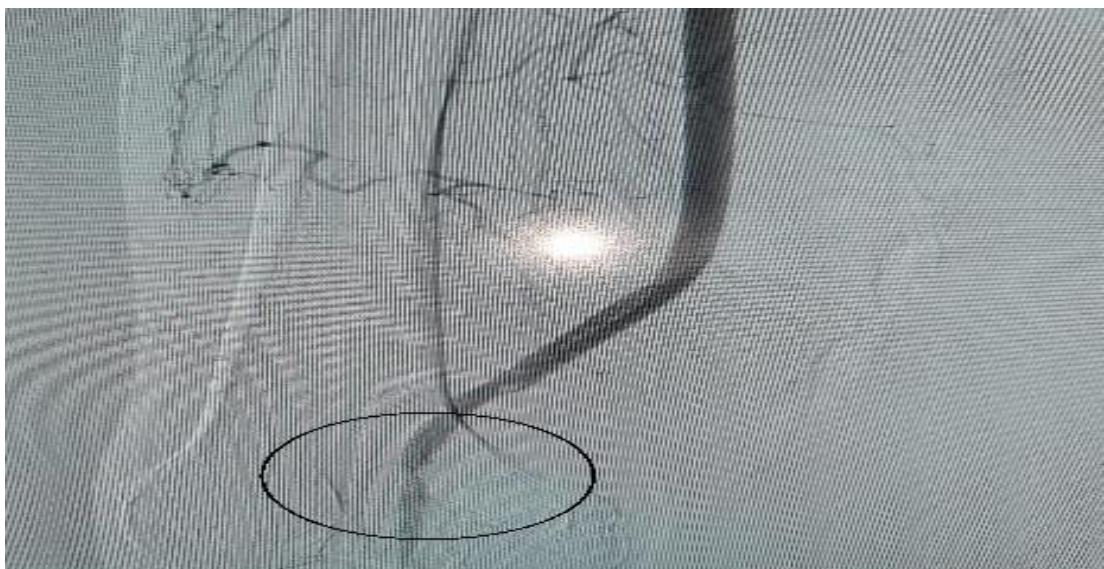


Рисунок 107 – Ангиографическое исследование артерий правой нижней конечности. Критический стеноз подколенной артерии

В связи с наличием нагноения в зоне оперативного вмешательства, рассыпного типа строения магистральных вен и наличием критического стеноза подколенной артерии справа было решено выполнить гибридное вмешательство с использованием в качестве трансплантата гомогraft от посмертного донора. 12.04.2020 проведен мультивисцеральный забор. От посмертного донора при соблюдении всех правил и норм трансплантологии изъят аллотрансплантат бедренной артерии [15]. При констатации смерти мозга выполнен донорский забор органов и тканей. Проведено кондиционирование бедренной артерии в растворе для культивации клеточных структур RPMI с добавлением гентамицина и флуконазола при температуре +4°C. Для длительного хранения трансплантатов используется раствор RPMI (Roswell Park Memorial Institute) 1640 с глутамином с добавлением гентамицина (400 мкг/мл) и флуконазол (20 мкг/мл).

Непосредственно перед трансплантацией гraft подготовлен в условиях операционной для использования в качестве материала для реконструкции - *back table*.

*Back table* – это этап подготовки донорского гraftа для трансплантации, который выполняется как отдельное оперативное вмешательство на трансплантате. В операционной непосредственно рядом с пациентом готовится стерильный стол, второй бригадой хирургов, параллельно с основной, выполняется подготовка

аллографта к трансплантации - перевязывают или прошивают боковые ветви, проверяется герметичность и передаётся основной бригаде хирургов.

14.04.2020 (12ч.00мин.-15ч.35мин) Гибридное оперативное вмешательство: трансплантация бедренной артерии – бедренно-подколенное решунтирование выше щели коленного сустава артериальным гомографтом справа. Рентгенэндоваскулярная дилатация подколенной и передней большеберцовой артерий справа.

#### Ход операции.

Под периуральной анестезией разрезом в нижней трети правого бедра по линии Кена с иссечением старой послеоперационной раны выделены на протяжении анастомоз синтетического протеза и подколенной артерии (Рисунок 108), дистальная порция подколенной артерии. Взяты на турникеты. Удалена парапротезная гематома (250мл). (Рисунок 109). Рана промыта раствором фурацилина (200 мл) и перекиси водорода (100 мл). Разрезом в верхней трети правого бедра с иссечением старого рубца выделены анастомоз протеза («дакрон») и общей бедренной артерии, анастомоз протеза (политетрафторэтилен) и бифуркации общей бедренной артерии. Синтетические протезы удалены. Раны повторно промыты растворами фурацилина (200 мл) и перекиси водорода (100 мл). Подготовлена площадка для анастомоза гraftа и общей бедренной артерии. Сформирован анастомоз по типу «конец в конец» нитью пролен 5/0.



Рисунок 108 – Анастомоз протеза и подколенной артерии



Рисунок 109 – Нагноившаяся гематома

Артериальный гомогraft проведён подфасциально в разрез нижней трети бедра. Сформирован анастомоз гraftа и подколенной артерии по типу «конец в конец» нитью пролен 6/0. Затем выполнен эндоваскулярный этап. Пунктирован гомогraft в ране верхней трети бедра. Установлен интродьюсер 6F (INT6F). Затем выполнена рентгенэндоваскулярная дилатация (РЭД) подколенной артерии. (Рисунок 110).

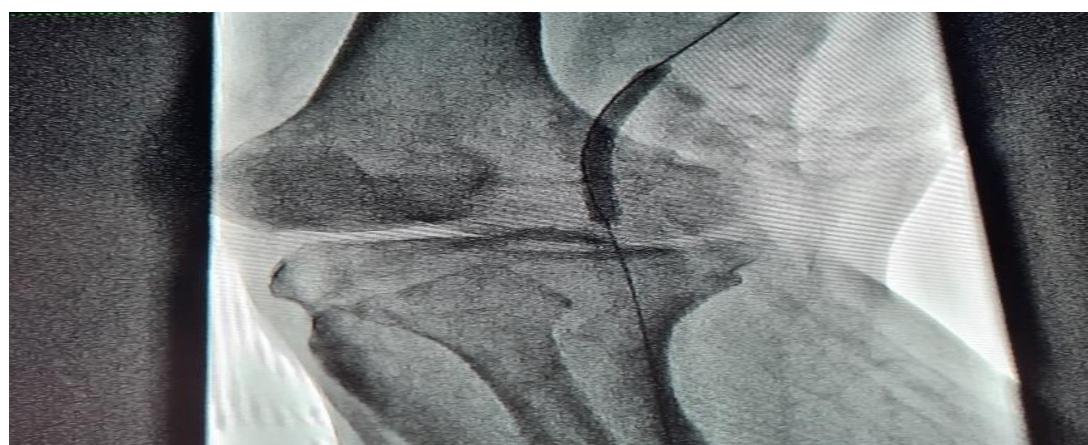


Рисунок 110 – РЭД подколенной артерии

Выполнены РЭД передней большеберцовой артерии и ангиографический контроль. (Рисунок 111).

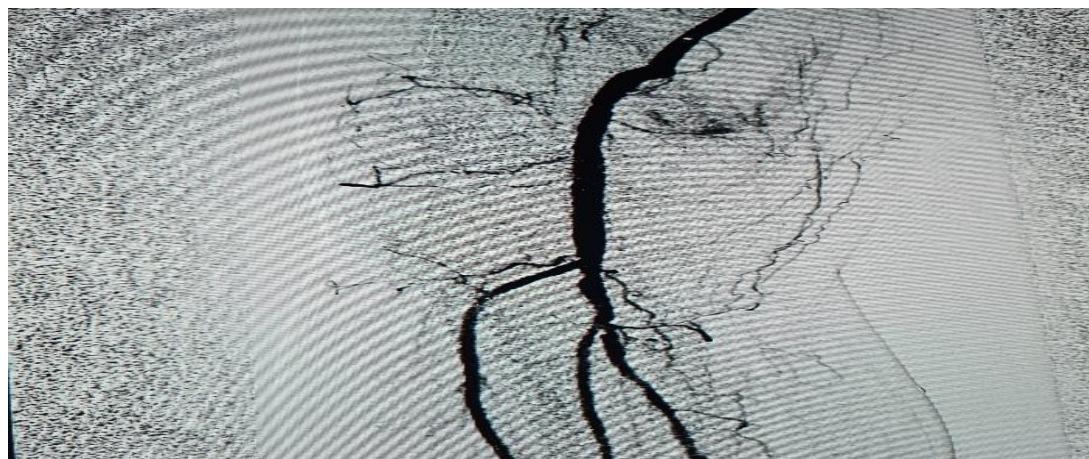


Рисунок 111 – Ангиографический контроль. Просвет артерий восстановлен

Интродьюсер удален. Место пункции гомографта ушито нитью пролен 6/0. Дренажи в послеоперационные раны. Послойный шов ран. Пульс на дорсальной артерии стопы на столе. Протокол послеоперационного ведения соответствовал Российским национальным рекомендациям по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей [8]. Швы сняты на 12-е сутки. Заживление первичным натяжением.

Пациент находится под наблюдением. Осмотрен через 6 месяцев. Кровообращение в правой нижней конечности компенсировано: отчётливый пульс на артерии тыла стопы. Некроз первого пальца зажил. По данным дуплексного сканирования магистральный кровоток в артериях голени.

Пациент наблюдается с апреля 2020 года по настоящее время. Кровообращение в конечности компенсировано, определяется пульсация на артерии тыла стопы справа. Инструментальных и клинических данных за аневризматическую трансформацию гомографта нет.

Данный клинический пример демонстрирует возможность использования гомографтов в хирургическом лечении парапротезной инфекции синтетического кондюита, успешность гибридного подхода при многоуровневом поражении артерий конечности.

### 3.2.5. Алгоритм применения свежезаготовленных гомографтов

При диагностике и в хирургическом лечении хронической ишемии, угрожающей потерей конечности мы в своей практике руководствуемся национальными клиническими рекомендациями [8]. По результатам нашей работы мы не постулируем принципов, противоречащих данному руководству.

Алгоритм использования свежезаготовленных гомографтов артерий и вен для выполнения реконструктивных операций на артериях нижних конечностей и формирования постоянного сосудистого доступа для гемодиализа основан на клиническом опыте с учётом возможности применения свежезаготовленных гомографтов с 2019 года и базируется на проведённом нами исследовании (Рисунок 112).

При установлении диагноза – хроническая ишемия, угрожающая потерей конечности, пациент рассматривается нами с позиции возможного хирургического лечения. Решение по выбору хирургического метода лечения принимается командой, состоящей из сосудистого хирурга, рентгенэндоваскулярного хирурга и кардиолога, исходя из индивидуальных анатомофизиологических особенностей пациентов, данных лабораторных и инструментальных методов исследования. Первично пациент рассматривается с точки зрения возможности применения эндоваскулярных малотравматичных и малоинвазивных технологий, возможностей гибридного подхода. На принципах этих методов мы не останавливаемся. Они хорошо и подробно освещены в клинических рекомендациях. Затем возможно рассмотреть применение открытого сосудистого реконструктивного вмешательства.

Открытые операции выполняются также с использованием синтетических кондуктов (ПТФЕ, дакрон). Позиция выбора – бедренно-проксимально-подколенный и аорто-бедренный сегменты. При локализации дистального анастомоза ниже щели коленного сустава применяются в порядке снижения приоритета аутологичные вены (в том числе малая подкожная вена и подкожные вены верхних конечностей), артериальные и венозные гомографты (в зависимости от наличия на момент необходимости), ксенопротезы.

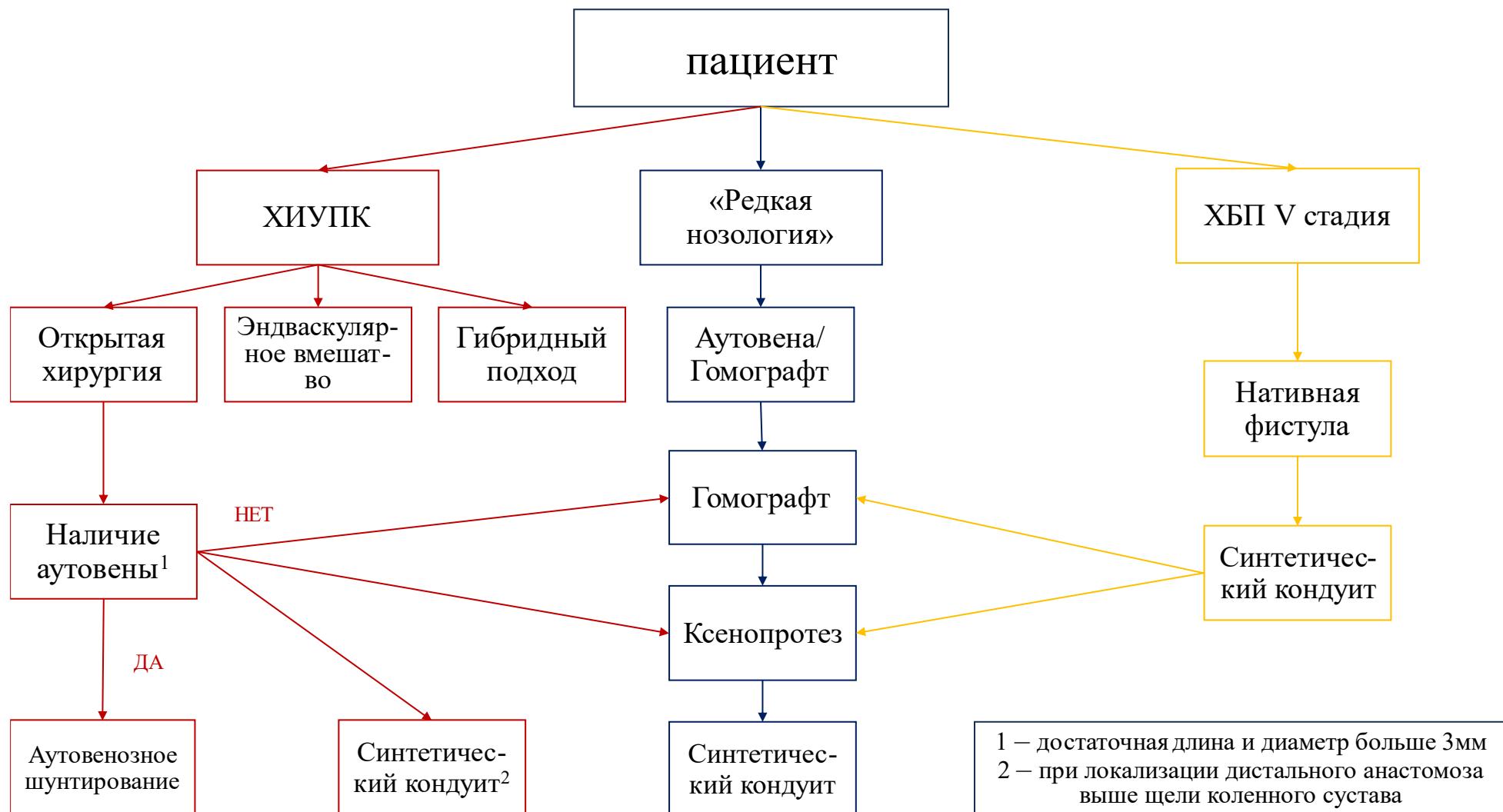


Рисунок 112 – Алгоритм использования свежезаготовленных гомографтов артерий и вен для выполнения реконструктивных операций на артериях нижних конечностей и формирования постоянного сосудистого доступа для гемодиализа

При повторных реконструкциях и обширных трофических расстройствах целесообразнее использовать гомогraftы от посмертного донора.

По результатам нашего исследования показаниями для использования гомогraftов можно считать хроническая ишемию, угрожающую потерей конечности, формирование постоянного сосудистого доступа для гемодиализа при ХБП V стадии, парапротезную сосудистую инфекцию, истинные и ложные аневризмы магистральных артерий, травмы и повреждения артерий в условиях инфицированной раны.

При «редких» нозологиях (парапротезная инфекция, истинные аневризмы периферических артерий и ложные аневризмы анастомозов, повреждение магистральных сосудов) при отсутствии аутологичного пластического материала методом выбора считаем применение гомогraftов. А при парапротезной инфекции аорто-бедренного синтетического кондуита применение артериальных и венозных гомогraftов, безусловно, является предпочтительной методикой.

При формировании ПСД для гемодиализа в порядке убывания приоритета применяется формирование нативных артериовенозных фистул, использование синтетических протезов при исчерпании сосудистого резерва, протезирование венозного колена синтетического протеза в случае его тромбоза (как правило, используется синтетическая «надставка»), затем использование венозных гомогraftов, особенно – при парапротезной инфекции синтетического кондуита.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Более 20% всей сердечно-сосудистой патологии – это хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей [16]. Две трети этих пациентов нуждаются в оперативном лечении.

Бесспорно, на данный момент золотым стандартом, применяемым в хирургии артерий нижних конечностей, является аутовена. Она не требует ни подбора, ни консервации, ни других методик подготовки необходимых для ее применения. По данным Moreira C. с соавторами, ее использование не всегда возможно (15–40%), ввиду различных причин – предшествовавшие оперативные вмешательства с использованием аутовены, недостаточный диаметр и/или длина, варикозное расширение [89]. По данным Покровского А. В. с соавторами она недоступна в 30% случаях [45], а при повторных вмешательствах эта цифра достигает 50% [235]. По данным Albers M. с соавторами, использование синтетических протезов на инфрапоплитеальном сегменте не обеспечивает хорошие результаты, их пятилетняя проходимость составляет 40% [225]. Исследование Masmejan S. с соавторами, показывает хорошие результаты при реконструкции артерий нижних конечностей при критической ишемии криоконсервированными аллографтами с отсутствующей аутовеной у 38 пациентов [290]. Информации в мировых источниках применения гомографтов от посмертного донора достаточно [33, 88, 279, 290, 316]. Возможности применения донорских сосудов от живых родственных доноров в реконструктивных вмешательствах на магистральных артериях при критической ишемии в литературе плохо освещены. Хотя с юридической и морально-этической точки зрения возможно использовать эту методику в практической работе. Согласно закону о трансплантации органов и (или) тканей человека, – это возможность применения только в случае, если другие медицинские средства не могут гарантировать сохранения жизни реципиента либо восстановления его здоровья [15]. Также эти тезисы отражены в 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [34].

Использование синтетических протезов в позиции ниже щели коленного

сустава характеризуется более высокой степенью вероятности развития осложнений [39], в структуре которых тромбоз и рестеноз продолжают быть лидирующими лимитирующими факторами успешности реконструктивных вмешательств [21]. Применение современных антитромботических средств позволяет снизить частоту тромботических осложнений, но проблема остается далекой от решения [24].

В экспериментальной части исследования проанализировано 456 образцов гомогraftов (228 (50%) артериальных препарата и 228 (50%) венозных препарата). 432 образца проанализировано морфогистологически, 24 образца – исследованы с позиции биофизических свойств.

В клиническую часть исследования включено 323 пациента схожего возраста, пола и этнической принадлежности, они были разделены на девять групп:

Группа I: 53 пациента (ХИУПК) с использованием в качестве материала для реконструктивно-восстановительного оперативного вмешательства аутологичной большой подкожной вены по методике *in situ*;

Группа II: 52 пациента (ХИУПК) с использованием в качестве материала для реконструктивно-восстановительного оперативного вмешательства аутологичной большой подкожной вены по реверсивной методике;

Группа III: 53 пациента (ХИУПК) с использованием в качестве материала для реконструктивно-восстановительного оперативного вмешательства биопротеза - «кемангиопротез» - ксенопротез - артерия крупного рогатого скота, обработанные консервантом;

Группа IV: 48 пациентов (ХИУПК) с использованием в качестве материала для реконструктивно-восстановительного оперативного вмешательства аллоартерии, изъятой при мультивисцеральном заборе, и консервированной в растворе для культивации клеточных структур Roswell Park Memorial Institute 1640 с добавлением гентамицина в концентрации 400 мкг/мл и флуконазола в концентрации 20 мкг/мл при температуре +4°C;

Группа V: 47 пациентов (ХИУПК) с использованием в качестве материала для реконструктивно-восстановительного оперативного вмешательства алловены,

изъятой при мультивисцеральном заборе, и консервированной в растворе для культивации клеточных структур Roswell Park Memorial Institute 1640 с добавлением гентамицина в концентрации 400 мкг/мл и флуконазола в концентрации 20 мкг/мл при температуре +4°C;

Группа VI: 22 пациента (ХБП V) и использованием синтетического кондуита для формирования ПСД.

Группа VII: 18 пациентов (ХБП V) и использованием венозного гомографта для формирования ПСД.

Группа VIII: 10 пациентов (ХИУПК), которым выполнена оценка маркеров эндотелиальной дисфункции (IL-6, эндотелин-1, 6-кето-простагландин F<sub>1α</sub>, eNOS) в различные сроки (до оперативного вмешательства, 7 сут, 1 мес, 3 мес, 6 мес, 1 год). В качестве материала для реконструкции использованы артериальные и венозные гомографты.

Группа IX: 20 пациентов с «редкими» нозологиями. Парапротезная инфекция синтетического кондуита (10 – БАБШ, 3 – БПШ), истинные аневризмы подколенных артерий – 3, ложные аневризмы анастомозов – 3, травмы сосудов – 1. В качестве материала для реконструкции использованы артериальные и венозные гомографты.

Доказано, что наиболее «чувствительным» маркером некроза ткани при морфогистологическом методе исследования стенки гraftа является изучение динамики её толщины в различные сроки консервации. Так как, отек клеток и волокон приведут к увеличению толщины стенки, а затем, к последующему тотальному некрозу. К концу 28-х суток консервации выявлены статистически достоверное увеличение стенки артерии относительно показателей 21-х суток, участки разряжения мышечной ткани. Отмечена тенденция увеличения толщины стенки артерии к 42-м суткам. В венозном гомографте выявлено статистически достоверное снижение толщины стенки к концу исследования. Исходя из этих данных, можно говорить о более длительной возможности хранения с целью использования венозного трупного кондуита. Оптимальным сроком применения артериальных гомографтов можно считать срок консервации в растворе RPMI 1640

до 21-х суток. Венозные гомогraftы возможно использовать в срок до 42-х суток.

К концу 42-х суток консервации свежезаготовленных трупных гомогraftов в растворе RPMI 1640 с добавлением гентамицина (400мкг/мл) и флуконазола (20мкг/мл) при температуре +4°C выявлено снижение количества ядер миоцитов в 0,01  $\text{мм}^2$  мышечных порциях стенок артериального и венозного гомогraftов относительно значений 7-х суток. С период 42-84-х суток консервации как в артериях, так и в венах нет статистически значимого уменьшения количества ядер миоцитов мышечной стенки гомогraftов в 0,01  $\text{мм}^2$ , что характеризует максимальный отек мышечной ткани, обуславливающим её структурную целостность.

Доказано, что количество ядер миоцитов в 0,01  $\text{мм}^2$  артериального графта при консервации в растворе RPMI 1640 превышает количество ядер миоцитов в 0,01  $\text{мм}^2$  артериального графта при консервации в дистиллированной воде в 2,6 раза ( $p=0.000237$ ) к концу 7-х суток консервации, количество ядер миоцитов в 0,01  $\text{мм}^2$  венозного графта при консервации в растворе RPMI 1640 превышает количество ядер миоцитов в 0,1  $\text{мм}^2$  венозного графта при консервации в дистиллированной воде в 1,96 раза ( $p=0.000457$ ) к концу 7-х суток консервации.

При консервации трупных гомогraftов в растворе RPMI 1640 и в дистиллированной воде по результатам наших исследований выявлены общие закономерности и ряд существенных различий.

К первым можно отнести:

1. Толщины интимо-мускулярного комплекса, мышечной оболочки, внутренней эластической мембранны артериальных гомогraftов сначала уменьшаются, а затем увеличиваются, т. е. выявлена схожая динамика, эта зависимость от сроков консервации имеет линейный характер;

2. Толщина стенки венозного гомогraftа как при консервации в растворе RPMI 1640, так и при консервации в дистиллированной воде к концу 42-х суток уменьшается. Таким образом выявлена также схожая динамика. Причем выявлено статистически достоверное снижение толщины стенки венозного гомогraftа без адвенции в проведенных исследованиях ( $p=0,014$  (RPMI 1640) и

$p=0,001$ (дистиллированная вода) относительно значений 7-х суток);

3. Выявлена схожая динамика изменения количества ядер миоцитов в 0,01  $\text{мм}^2$  артериального гraftа как при консервации в растворе RPMI 1640, так и при консервации в дистиллированной воде. Продемонстрировано статистически значимое снижение к концу 42-х суток ( $p=0,003$  (RPMI 1640) и  $p=0,024$  (дистиллированная вода) относительно значений 7-х суток);

4. Выявлена схожая динамика количества ядер миоцитов в 0,01  $\text{мм}^2$  венозного гraftа как при консервации в растворе RPMI 1640, так и при консервации в дистиллированной воде. Продемонстрировано статистически значимое снижение к концу 42-х суток ( $p=0,024$  (RPMI 1640) и  $p=0,02$  (дистиллированная вода) относительно значений 7-х суток).

По нашему мнению, выявленные общие закономерности консервации трупных гомографтов в разных средах (RPMI 1640 и дистиллированная вода) – это проявление «унифицированной реакции живой ткани» на редуцированную жизнедеятельность. Определение пригодности консервированного гомографта для имплантации является серьёзной проблемой, т. к. недостаточно разработаны модели деградации материала в консервирующих средах, сохраняющих жизнеспособность гraftа. Процессы химического взаимодействия между веществами консерванта и тканями кадавера глубоко изучались для обеспечения визуальной (а не функциональной) сохранности тел, органов или их частей. В случае же гraftа материал изымается с редуцированной жизнедеятельностью (*vita reducta*) и целью консервации является максимально длительное сохранение жизнеспособности для последующего «вживления» материала реципиенту.

В наших исследованиях выявлены также ряд существенных различий:

1. Средние значения толщины интимо-мускулярного комплекса при консервации в дистиллированной воде превышают средние значения толщины интимо-мускулярного комплекса при консервации в растворе RPMI 1640 на 36,9% ( $p=0,117837$ ) к концу 7-х суток; средние значения толщины мышечной оболочки при консервации в дистиллированной воде превышают средние значения толщины мышечной оболочки при консервации в растворе RPMI 1640 на 9,6% ( $p=0,717854$ )

к концу 7-х суток; средние значения толщины внутренней эластической мембранны артериальных гомографтов при консервации в дистиллированной воде превышают средние значения тощины внутренней эластической мембранны при консервации в растворе RPMI 1640 на 4,5% ( $p=0,851134$ ) к концу 7-х суток. Различия не являются статистически значимыми. Но выявленная тенденция показывает увеличение толщин исследуемых показателей при консервации артериальных гомографтов в дистиллированной воде.

2. Средние значения толщины стенки венозного гомографта при консервации в дистиллированной воде уступают средним значениям толщины стенки венозного гомографта при консервации в растворе RPMI 1640 на 35,6% ( $p=0,093944$ ) к концу 7-х суток, т. е. выявлена тенденция более выраженного утончения графта при консервации в дистиллированной воде. Также это обусловлено отслоением венозного эндотелия, выявленного при морфогистологическом исследовании препаратов.

3. Количество ядер миоцитов в  $0,01 \text{ мм}^2$  артериального графта при консервации в растворе RPMI 1640 превышает количество ядер миоцитов в  $0,01 \text{ мм}^2$  артериального графта при консервации в дистиллированной воде в 2,6 раза ( $p=0,000237$ ) к концу 7-х суток консервации.

4. Количество ядер миоцитов в  $0,01 \text{ мм}^2$  венозного графта при консервации в растворе RPMI 1640 превышает количество ядер миоцитов в  $0,01 \text{ мм}^2$  венозного графта при консервации в дистиллированной воде в 1,96 раза ( $p=0,000457$ ) к концу 7-х суток консервации.

5. Существенной особенностью консервации артериального гомографта дистиллированной водой явились наличие препаратов с полным отсутствием ядер миоцитов на 42-е сутки (Рисунок 75).

6. Уже к концу 7-х суток консервации в дистиллированной воде эндотелиоциты отсутствуют, окрашивание волокон очень слабое как в артериальном, так и в венозных гомографтах. К концу же 7-х суток консервации растворе RPMI 1640 эндотелиоциты сохранены, хорошее окрашивание волокон как в артериальном, так и в венозных гомографтах.

Согласно результатам нашего исследования, учитывая роль изменения динами толщин стенок гомографтов и количества ядер миоцитов, как маркеров «жизнеспособности», раствор RPMI 1640 является средой выбора при консервации. В наших исследованиях доказана важнейшая роль этой консервирующей среды.

Можно схематично представить «жизненный путь» гомографта: мультивисцеральный донор – консервант – реципиент (пациент). Рассмотрим каждый этап.

1. Донор. Возраст сосудистого гraftа имеет, вероятно, существенное влияние на его дальнейшую приживаемость и функциональную пригодность. Во многих случаях патология сосудистой стенки как артерий, так и вен не визуализируется макроскопически. Микроскопически в ряде наблюдений мы отмечали диффузный пылевидный кальциноз мышечной оболочки артерий, некрозы интимы артерий и вен, очаги плотной или рыхлой лейкоцитарной инфильтрации в стенках артерий и вен, склероз, отеки и набухания стенок артерий и вен и др. Таким образом, состояние потенциального донора отражается на состоянии гraftа и возможности его дальнейшего использования. В наших исследованиях сосудистые гraftы изымались у пациентов со смертью головного мозга – мультивисцеральных доноров. В строгом соответствии с действующим законодательством [15]. Следствием и проявлением агонального состояния являются глубокие дистрофические изменения, апоптоз, очаги некроза в тканях вообще и в сосудистой стенке, в частности. Соответственно, степень выраженности этих изменений будет прямо пропорциональна тяжести состояния, коморбидности, возрасту и обратно пропорциональна возможности успешной имплантации.

2. Консервант. Если бы гraft помещался в фиксирующий консервант типа формалина, то тканевые изменения сохранились бы на момент извлечения. В нашем же эксперименте консервант сохраняет жизнеспособность ткани и не останавливает процессы метаболизма и межклеточного взаимодействия, хотя замедляет и видоизменяет их. Процесс деградации стенки сосуда в данном случае связан с несколькими моментами:

- клетки сосудистой стенки – гладкие миоциты, фибробласты, эндотелий –

продолжая жизнедеятельность, выделяют продукты метаболизма, которые не элиминируются в связи с отсутствием кровотока, а накапливаются парациеллюлярно, приводя в итоге к интоксикации самих клеток;

- в ближайшем периоде после извлечения гraftа в клетках нарастает гипоксия и дефицит питания в связи с отсутствием кровотока, что запускает процесс апоптоза. Однако, если в естественных условиях образующиеся клеточные фрагменты элиминируются потоками тканевой жидкости и клетками моноцитарного ряда, то в условиях консервации их фрагменты остаются на месте и гипотетически могут подвергаться гидролизу. В дальнейшем развиваются процессы ферментативного аутолиза;

- изменяется внеклеточный матрикс (ВКМ) вследствие: а) резкого снижения возможностей обновления структур из-за клеточной синтетической гипофункции и б) реакции гидролиза, действующей на структуры ВКМ: коллаген, эластин, основное вещество (протеогликаны и гликозаминогликаны);

- в процессе гибели клеток стенки гraftа как структурных, так и всегда присутствующих клеток крови, выделяются матрикные металлопротеиназы, разрушающие структуры ВКМ.

Мы использовали в своих исследованиях консервант – RPMI 1640, позволяющий сохранить водно-солевой и кислотно-щелочной баланс в сохраняемой ткани.

Подробные механизмы деградации стенки гraftа не входили в задачи исследования, и мы касаемся их только с точки зрения гистологической оценки степени проявления этой деградации. Этот показатель, по нашему мнению, связан с биомеханической прочностью гraftа.

3. Реципиент (пациент). Конечная локация гraftа – организм человека с его индивидуальной физиологией кровообращения и системой иммунитета. Следовательно, сосудистый протез должен удовлетворять биомеханические потребности и не быть отторгнутым иммунным воспалением. Отсюда вытекают требования к структурным компонентам, главным из которых является состояние коллагенового каркаса сосуда. Значимость коллагенового каркаса обосновывается

тем, что клетки (в основном - гладкомышечные) донора являются временными и должны заместиться клетками реципиента, одновременно с этим клетки донора являются иммуногенными, что делает их постоянным источником воспаления. Поэтому паренхиматозная часть сосудистого гraftа имеет определенный негативный характер, в то время как стромальные волокна являются матриксом для заселения клеток реципиента и основой прочности протеза. Следовательно, основная оценка пригодности гraftа для пересадки находится в прямой зависимости от состояния коллагеновых волокон. С другой стороны, артерии содержат больше гладкомышечных клеток (ГМК), чем вены, и при их гибели высвобождается больше металлопротеиназ (ММП), что может приводить к более интенсивной деградации внеклеточного матрикса (ВКМ). Эти рассуждения логически наводят на предположение о том, что венозный гомогraft предпочтительнее артериального, однако этот тезис нуждается в практическом подтверждении.

Механизмы деградации охватывают все структурные элементы стенки сосуда: клетки, волокна, межклеточное вещество. Скорость и механизмы их инволюции различны. Клеточный состав включает эндотелиоциты сосуда и эндотелиоциты *vasa vasorum*, перициты, фибробласты и фиброциты, лейомиоциты; волокнистые структуры – базальная мембрана эндотелия, внутренняя эластическая мембрана, коллагеновые и эластические волокна интимы и медии; основное вещество – протеогликаны, гликопротеины и гликозоаминогликаны, а также вода и ионы. Согласно общепринятым представлениям, охлаждение снижает ферментативную активность и замедляет биохимические реакции, но при восстановлении оптимальной температуры в период до 2–3 суток активность возвращается к исходной. Следует отметить, что в задачи нашего исследования не входило подробное изучение механизмов деградации структур стенки, мы касались этой проблемы исключительно с точки зрения сохранения прочности гraftа и возможности его трансплантации в отдаленные сроки (до 6 недель). Именно поэтому гистологическое изучение стенки сосудов мы начали с конца первой недели, а не с первого часа после извлечения.

Клетки. В агональном периоде перед забором материала снижается энергетическое обеспечение клетки, что приводит ее через известные механизмы к дистрофии, тотальному или фокальному некрозу, апоптозу. После извлечения прекращаются все энергозависимые процессы в клетке, в т. ч. апоптоз. Остановка АТФ-зависимых насосов приводит к осмотическому равновесию вне- и внутриклеточной сред, набуханию цитоплазмы и очаговому или тотальному разрушению мембран. Повреждение мембран лизосом приводит к некрозу клетки, объем которого зависит от активности и количества ферментов, различных для разных типов клеток. Разрушение клеточных мембран приводит к выходу ферментов, в т. ч. матриксных металлопротеаз, разрушающих коллаген и эластин. Однако количество фермента ограничено и его активность в условиях гипотермии близиться к нулю. Клетки эндотелия теряют связь с матриксом в связи с деградацией фиксирующих белков, однако отсутствие внутрисосудистого движения создает обманчивую гистологическую картину стабильности эндотелия. Отдельно следует коснуться клеток мононуклеарного ряда, всегда в той или иной степени присутствующих в тканях. При их распаде выделяется большое количество лизосомальных ферментов, вызывающих одномоментный лизис внеклеточного матрикса и клеточных мембран. При понижении температуры активность их резко падает.

Волокнистые структуры. Как уже отмечалось, коллаген и эластин подвергаются действию ММП и лизосомальных ферментов, но короткое время (порядка 3-х суток) и ограниченным количеством. Данный ферментативный выброс, видимо, не может значительно снизить прочностные характеристики волокнистого каркаса. В дальнейшем при снижении температуры гидролитическая деструкция полностью прекращается. Происходит гидратация коллагена с набуханием волокон и изменением его физико-химических характеристик. Эластин, как гидрофобный материал, практически не подвергается действию воды. Таким образом, в течение нескольких недель происходит гидратация коллагена с утолщением интимы и медии, причем в вене более выраженное по сравнению с артерией.

Основное вещество. Действие ММП и лизосомальных ферментов снижает гидрофильность основного вещества и расщепляет клеточно-матриксы связи. Ферментативный гликолиз при низкой положительной температуре замедляется, но не останавливается, однако ферментативная активность убывает до нуля в течение первой недели. Параллельно происходит вымывание протеогликанов и ГАГ (гликозаминогликанов) в окружающий раствор, что сопровождается истончением стенки и уплотнением сохранившихся миоцитов.

Вышеизложенные рассуждения рассматриваются нами с точки зрения возможности прогноза поведения гraftа при трансплантации. Согласно приведенным умозаключениям, использование сосуда в первые несколько суток после его охлаждения и консервации должно привести к «оживлению» ферментов, выделившихся при ишемическом повреждении и вызвать массивный некроз клеток и внеклеточного матрикса с последующим разрушением стенки. В течение первой недели после извлечения гraftа и помещения его в консервант с низкой положительной температурой заканчивается прогрессирующая ферментативная деградация структур стенки. В последующие недели происходит гидратация коллагена при интактности эластических волокон, частичная утрата белково-углеводного комплекса основного вещества, набухание и разобщение лейомиоцитов, набухание и гидратация эндотелиоцитов. Таким образом, биомеханическая прочность гraftа в наибольшей степени определяется оставшимися структурами: мало поврежденными эластическим волокнами и гидратированными коллагеновыми волокнами. Мышечные клетки разобщены и уже не формируют волокон, следовательно, не являются опорной структурой. Сохранившаяся часть белково-углеводного геля выполняет скорее связывающую функцию, нежели опорную. Таким образом, при возникновении функциональной нагрузки можно рассчитывать только на волокнистый каркас. Очевидно, что при трансплантации стенки сосудистого гraftа должны выдерживать продольную нагрузку в месте сшивания и поперечную нагрузку на всем протяжении, особенно при замещении артериального сегмента. Отсюда вытекает, что гистологическим эквивалентом биомеханической прочности на поздних стадиях хранения является

состояние эластических и коллагеновых волокон.

Учитывая наши морфологические исследования оптимальным сроком применения артериальных гомографтов, можно считать срок консервации в растворе RPMI 1640 до 21-х суток. Венозные гомографты возможно использовать в срок до 42-х суток.

Для реализации комплексного подхода в оценки возможности применения трупных гомографтом нами проведено исследование их прочности в продольном и поперечном направлениях в зависимости от сроков консервации в среде RPMI 1640. Показано: продольная растяжимость артериального гомографта на 21-е сутки консервации составила 3,5615 МПа; 8,9367 МПа; 7,20795 МПа. Среднее значение –  $6,569 \pm 2,744$  МПа. Продольная растяжимость венозного гомографта на 21-е сутки консервации составила 13,5681 МПа; 26,285 МПа; 12,2719 МПа. Среднее значение –  $17,37 \pm 7,74592$  МПа. Поперечная (радиальная) растяжимость артериального гомографта на 21-е сутки консервации составила 14,345 МПа; 17,4908 МПа; 13,4409 МПа. Среднее значение –  $15,09 \pm 2,12485$  МПа. Поперечная (радиальная) растяжимость венозного гомографта на 21-е сутки консервации составила 3,57184 МПа; 3,15405 МПа; 3,60242 МПа. Среднее значение –  $3,44 \pm 0,25051$  МПа.

Продольная растяжимость артериального гомографта на 42-е сутки консервации составила 7,11063 МПа; 6,97118 МПа; 8,20795 МПа. Среднее значение –  $7,475 \pm 0,75567$  МПа. Продольная растяжимость венозного гомографта на 42-е сутки консервации составила 28,3308 МПа; 12,498 МПа; 18,0885 МПа. Среднее значение –  $19,64 \pm 8,02952$  МПа. Поперечная (радиальная) растяжимость артериального гомографта на 42-е сутки консервации составила 28,6356 МПа; 13,0091 МПа; 14,9008 МПа. Среднее значение –  $15,09 \pm 8,52848$  МПа. Поперечная (радиальная) растяжимость венозного гомографта на 42-е сутки консервации составила 3,29853 МПа; 4,838 МПа; 3,88807 МПа. Среднее значение –  $4,01 \pm 0,77673$  МПа. По данным литературы среднее значение разрушающего напряжения нативной бедренной артерии составляет 1,32 МПа, нативной большой подкожной вены 3,92 МПа [98]. Основной задачей исследования прочности гомографтов в нашей работе была оценка возможной значимости биодеградации биологического

трупного материала при консервации в растворе RPMI с добавлением гентамицина в концентрации 400 мкг/мл и флуконазола в концентрации 20 мкг/мл при температуре +4°C *in vitro*. Так как при выявлении снижении прочности безопасное применение гомографтов в исследуемые сроки консервации невозможно. Продольная прочность артериального гомографта на 21-е сутки составила  $6,569 \pm 2,744$  мПа. Продольная прочность артериального гомографта на 42-е сутки составила  $7,475 \pm 0,75567$ . Поперечная прочность артериального гомографта на 21-е сутки составила  $15,09 \pm 2,12485$  мПа. Поперечная прочность артериального гомографта на 42-е сутки составила  $18,85 \pm 8,52848$ . Поэтому при консервации до 42-х суток мы не выявили снижения прочности для артериального гомографта. Продольная прочность венозного гомографта на 21-е сутки составила  $17,37 \pm 7,74592$  мПа. Продольная прочность венозного гомографта на 42-е сутки составила  $19,64 \pm 8,02952$ . Поперечная прочность венозного гомографта на 21-е сутки составила  $3,44 \pm 0,25051$  мПа. Поперечная прочность венозного гомографта на 42-е сутки составила  $4,01 \pm 0,77673$ . Поэтому при консервации до 42-х суток мы не выявили снижения прочности для венозного гомографта. Это связано с сохранением «редуцированной жизнедеятельности» и проявлением фиброза гомографтов при консервации в среде RPMI 1640. Выявлены различные закономерности в динамике прочности для артериального и венозного графтов. Если прочность в продольном направлении выше у венозного гомографта, то прочность в поперечном направлении выше у артериального гомографта. Аналогичная тенденция сохраняется и при консервации до 42-х суток. Это связано с различными гемодинамическими характеристиками артерий и вен *in vivo*. В нашем исследовании в сроки до 42-х суток не отмечено снижения показателей прочности трупных гомографтов. Поэтому безопасным сроком применения, учитывая, прочность в продольном и поперечном направлениях, можно считать срок до 42-х суток консервации включительно.

В нашем исследовании проанализировано 10 пациентов ХИУПК, которым в качестве материала для реконструкции использованы трупные гомографты и оценены маркеры эндотелиальной дисфункции (IL-6, эндотелин-1, 6-кето-

простагландин F<sub>1 $\alpha$</sub> , eNOS) в различные сроки (до оперативного вмешательства, 7 сут, 1 мес, 3 мес, 6 мес, 1 год). Изучаемые в исследовании маркеры эндотелиальной дисфункции (эндотелин-1, интерлейкин-6, эндотелиальная синтаза оксида азота, простациклин) могут быть использованы для диагностики прогрессирования атеросклероза после операций с применением гомографтов при реконструктивных операциях на артериях нижних конечностей. Повышение уровня ЭТ-1 и ИЛ-6 являются предикторами тромботических осложнений после реконструктивных операций на артериях нижних конечностей с использованием гомографтов.

Яркой проблемой применения биологических кондуктов является их возможная аневризматическая трансформация. А. В. Покровский одним из первых опубликовал результаты использования ксенопротезов. Аневризматическая дегенерация отмечена в 13% случаях в отдалённом послеоперационном периоде [54]. Барбара Л.С. сообщает всего о 1,9% аневризм и эктазий ксенопротезов [1]. В исследовании Тищенко И. С. при использовании ксенопротезов аневризматическая дегенерация шунтов отмечена в 21% случаев в среднем через 2 года после операции [12]. По данным Пинчук О.В. значимая дегенеративная трансформация ксенокондуктов в сроки от 2 до 10 лет после операции была отмечена в 6,8% случаев [2].

По данным нашего исследования аневризматическая трансформация ксенопротезов выявлена в 15% случаев их применения в инфраингвинальной позиции при критической ишемии нижних конечностей.

Проходимость ксенопротезов через год составила 58%, через два года – 40%. Сохранение конечности 64% и 62% соответственно. Что сопоставимо по данным Albers M. при использовании синтетических протезов на инфрапоплитеальном сегменте [124]. Такие показатели трудно признать удовлетворительными.

Проходимость артериальных гомографтов через год составила 67%, через два года – 52%. Сохранение конечности при использовании артериальных гомографтов составили 75% и 71% соответственно. Проходимость венозных гомографтов через год составила 66%, через два года – 51%. Сохранение конечности при использовании венозных гомографтов составили 77% и 70% соответственно. Эти

показатели превосходят значения при использовании ксенопротезов, но уступают данным при использовании аутовен. Причём нами не выявлено преимуществ и недостатков использования артериальных гомографтов над венозными трупными кондуктами, так и наоборот. При использовании биологических кондуктов при инфраингвинальном шунтировании отмечено редкое развитие клиники острой ишемии конечности при их тромбозе во всех группах. Что позволяет сохранить конечность при нефункционирующем шунте и ишемии стабилизироваться, перейти в хроническую стадию.

Первые упоминания применения гомографтов для восстановления проходимости сосудистого встречаются в исследованиях Hopfner 1903, S.Watts 1907 [320], A.Carrel и C.Guthrie 1908 [108]. Таким образом, они применяются уже более 100 лет.

По данным нашего исследования аневризматическая трансформация гомографтов выявлена в 1% случаев их применения в инфраингвинальной позиции при критической ишемии нижних конечностей, до 1 года не отмечено аневризм графтов в случае их применения при формировании ПСД.

Это может быть обусловлено способом консервирования, «свежестью» и видовой идентичностью этого биологического кондукта. Мы не использовали трупный материал со сроком консервации более 3 недель. Поэтому:

1. Аутовена по-прежнему остается «золотым стандартом» реконструкции артерий конечностей.
2. При ее недоступности реальной альтернативой можно считать гомографт и ксенопротез.
3. При выборе предпочтение стоит отдавать трупному материалу.
4. Проходимость и сохранение конечности выше при применении гомографтов, чем при использовании ксенопротезов.

По результатам нашего исследования, при формировании ПСД трупная вена является устойчивой альтернативой синтетическому кондукту из PTFE. Она может рассматриваться для пациентов с «трудным доступом». При парапротезной инфекции является методом выбора. При пункции и извлечении игл кровотечения

не отмечено из гомографта при проведении гемодиализа за период наблюдения. Значимого уровня рециркуляции в обеих группах не выявлено к концу исследования ( $14\pm5\%$  в группе ССП и  $16\pm4\%$  в группе гомографтов). Аневризматической трансформации гомографтов при формировании ПСД за 12 месяцев наблюдения не выявлено. Через 12 месяцев функционируют 86% ССП и 96% гомографтов ПСД.

Через 12 месяцев у 5 (50%) пациентов после парапротезной инфекции БАБП бифуркационные графты функционируют. Аневризм кондуктов также не выявлено. Через 24 месяца у 4 (40%) пациентов после парапротезной инфекции БАБП бифуркационные графты функционируют. Аневризм бифуркационных гомографтов не выявлено. Через 12 месяцев у 2 (67%) пациентов после парапротезной инфекции синтетического линейного протеза в бедренно-проксимаотно-подколенной позиции гомографты функционируют. Аневризм бифуркационных гомографтов не выявлено. Через 24 месяца у 2 (67%) пациентов после парапротезной инфекции синтетического линейного протеза в бедренно-проксимаотно-подколенной позиции гомографты функционируют. Аневризм бифуркационных гомографтов также не выявлено. Через 12 месяцев у 3 (100%) пациентов после протезирования подколенной артерии гомографты функционируют. Аневризм бифуркационных гомографтов не выявлено. Через 24 месяца у 2 (67%) пациентов после протезирования подколенной артерии гомографты функционируют. Аневризм бифуркационных гомографтов не выявлено. Через 12 месяцев у 3 (100%) пациентов после протезирования ложных аневризм дитального анастомоза бифуркационного протеза гомографты функционируют. Аневризм не выявлено. Через 24 месяца у 2 (67%) пациентов после протезирования ложных аневризм дитального анастомоза бифуркационного протеза гомографты функционируют. Аневризм гомографтов также не выявлено. Через 24 месяца гомографт после протезирования плечевой артерии функционирует, аневризматической трансформации нет.

По результатам проведенного исследования показаниями для применения свежезаготовленных гомографтов в реконструктивной хирургии артерий можно

считать:

1. хроническая ишемия, угрожающая потерей конечности (ХИУПК);
2. формирование постоянного сосудистого доступа для гемодиализа при ХБП V стадии;
3. парапротезная инфекция;
4. истинные и ложные аневризмы магистральных артерий;
5. травмы и повреждения артерий в условиях инфицированной раны.

## ВЫВОДЫ

1. К концу 28-х суток консервации гомографтов в растворе RPMI 1640 выявлены статистически достоверное утолщение стенки артерии относительно показателей 21-х суток, участки разряжения мышечной ткани. Выявлено уменьшение толщины стенки венозного гомографта без адвентиции ( $p=0,014$ ) в конце 42-х суток на 23,4 % к значению этого показателя на 7-е сутки. При консервации гомографтов в растворе RPMI 1640 выявлено уменьшение количества ядер миоцитов артериальных гомографтов в  $0,01 \text{ мм}^2$  ( $p=0,003$ ) на 56%, венозных гомографтов в  $0,01 \text{ мм}^2$  ( $p=0,024$ ) на 55% в конце 42-х суток, и далее во все контрольные точки относительно значений 7-х суток. При консервации гомографтов в дистиллированной воде уже к концу 7-х суток наблюдается выраженная деградация слоев стенки гомографта: эндотелиоциты отсутствуют, окрашивание эластических и коллагеновых волокон очень слабое как в артериальном, так и в венозных гомографтах.

2. Прочность консервированных в среде RPMI 1640 трупных гомографтов к 42-м суткам хранения сопоставима с прочностью нативных сосудов и составляет: продольная прочность артериального гомографта –  $7,475 \pm 0,75567 \text{ мПа}$ ; поперечная прочность –  $18,85 \pm 8,52848 \text{ мПа}$ ; продольная прочность венозного гомографта –  $19,64 \pm 8,02952 \text{ мПа}$ ; поперечная прочность –  $4,01 \pm 0,77673 \text{ мПа}$ .

3. На основании гистологических и физических исследований оптимальными сроками использования гомографтов при консервации раствором RPMI 1640 можно считать не более 21 суток для артерии и не более 42 суток для вены.

4. Показатели эндотелиальной дисфункции (эндотелин-1, интерлейкин-6, эндотелиальная синтаза оксида азота, простациклин) могут быть использованы для диагностики прогрессирования атеросклероза после операций с использованием гомографтов при реконструктивных операциях на артериях нижних конечностей. Повышение уровня ЭТ-1 ( $>2,54 \text{ нг/мл}$ ) и ИЛ-6 ( $>3,396 \text{ нг/мл}$ ) являются предикторами тромботических осложнений. Применение гомографтов не изменяет

тенденцию повышения уровней эндотелиальной синтазы оксида азота и простациклина при условии рациональной фармакотерапии.

5. Первичная однолетняя проходимость инфраингвинальных реконструкций с использованием аутовен по методике *in situ*, аутовен по реверсивной методике, ксенопротезов, артериальных и венозных гомогraftов составила: 79%, 81%, 58%, 67%, 66% соответственно; двухлетняя проходимость – 70%, 67%, 40%, 52%, 51% соответственно; сохранность конечности к концу 1 года – 89%, 88%, 64%, 75%, 77% соответственно; двухлетняя – 79%, 81%, 62%, 71%, 70% соответственно. Лучшие показатели проходимости установлены в группе использования аутовен по методике *in situ* (Log-rank,  $P=0,00029$ ). Вероятность тромбоза кондукта за период наблюдения при использовании ксенопротеза в 3,59 выше ( $P <0,001$ ) вероятности тромбоза при аутовенозном шунтировании по методике *in situ*. При использовании артериального гомографта – выше в 2,15 раза ( $P=0,037$ ). При применении венозного гомографта – выше в 2,43 раза ( $P=0,013$ ).

6. Результаты применения венозных гомографтов при формировании постоянного сосудистого доступа у пациентов с хронической болезнью почек V стадии сопоставимы с применением синтетических протезов: синдром рециркуляции –  $16\pm4\%$  и  $14\pm5\%$ , соответственно; проходимость через 1 год – 96% и 86% соответственно ( $P=0,82$ ); разница частоты выявления ранних и отдаленных послеоперационных осложнений в исследуемых группах статистически незначима.

7. Применение гомографтов в качестве материала для реконструктивно-восстановительных оперативных вмешательств на магистральных сосудах нижних конечностей и/или при формировании постоянного сосудистого доступа у больных с хронической болезнью почек V стадии показано: при хронической ишемии, угрожающей потерей конечности; парапротезной инфекции; истинных и ложных аневризмах с риском инфицирования; формировании постоянного сосудистого доступа для гемодиализа при риске инфицирования и/или исчерпании резерва сосудистого русла пациента; травме и повреждении артерий в условиях инфицированной раны.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Использования гомографтов при консервации раствором для культивации клеточных структур Roswell Park Memorial Institute 1640 с добавлением гентамицина в концентрации 400 мкг/мл и флуконазола в концентрации 20 мкг/мл при температуре +4°C возможно в срок до 21-х суток для артериального гомографта и до 42-х суток для венозного гомографта. (Рационализаторское предложение № 1459 от 21.09.2023).

2. После выполнения реконструктивных операций пациентам с хронической ишемией, угрожающей потерей конечности с использованием гомографтов рекомендуется выполнять измерения уровня эндотелина-1, интерлейкина-6, эндотелиальной синтазы оксида азота, простациклина в сроки 3, 6, 9 и 12 месяцев с целью оценки риска тромботических осложнений. Повышение уровня ЭТ-1 (выше 2,54 нг/мл) и ИЛ-6 (выше 3,396 нг/мл) являются предикторами тромботических осложнений после реконструктивных операций на артериях нижних конечностей с использованием гомографтов.

3. При недоступности аутовены в хирургическом лечении пациентов с хронической ишемией, угрожающей потерей конечности при выборе биологического кондуита предпочтение стоит отдавать свежезаготовленным гомографтам.

4. Формирование постоянного сосудистого доступа венозным гомографтом можно считать приемлемой альтернативой синтетическому кондуиту, а при парапротезной инфекции – методом выбора (патент РФ на изобретение 2740432 С1, 14.01.2021. Заявка № 2020123704 от 17.07.2020).

5. Свежезаготовленные гомографты рекомендовано использовать при проведении реконструктивных вмешательствах на артериях по следующим показаниям: хроническая ишемия, угрожающая потерей конечности; формирование ПСД для гемодиализа больным с хронической болезнью почек V стадии; парапротезная инфекция после применения синтетических кондуитов в сосудистых реконструкциях; истинные и ложные аневризмы магистральных артерий; травмы и повреждения артерий в условиях инфицированной раны.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВФ – артериовенозная фистула

АД – артериальное давление

АКШ – аортокоронарное шунтирование

БАБШ – бифуркационное аорто-бедренное шунтирование

БазВ – базилярная вена

БПП – бедренно-подколенное протезирование

БПШ – бедренно-подколенное шунтирование

ВКМ – внеклеточный матрикс

ВнЯВ – внутренняя ярёмная вена

ВСА – внутренняя сонная артерия

ВТК – ветвь тупого края (левая краевая (маргинальная) ветвь, артерия тупого края

ГБ – гипертоническая болезнь

ГД – гемодиализ

ГАБ (ГБА) – глубокая артерия бедра

ГАГ – гликозаминонгликаны

ГМК – гладкомышечные клетки

ГолВ – головная вена

ДВ – диагональная ветвь

ДИ – доверительный интервал

ДС – дуплексное сканирование

ДЭ – дисфункция эндотелия

ЗББА – задняя большеберцовая артерия

ЗБВ – заднебоковая ветвь

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЛ-6 – интерлейкин-6

ИМ – инфаркт миокарда

ИМК – интимо-мускулярный комплекс

ИФА – иммуноферментный анализ

КА – коронарные артерии

КАГ – коронароангиография

КИНК – критическая ишемия нижних конечностей

ЛКА – левая коронарная артерия

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

МАГАТЭ – международное агентство по атомной энергетике

МБА – малоберцовая артерия

МКБ – мочекаменная болезнь

ММП – матриксная металлопротеиназа

МРТ – магнитно-резонансный томограф

НарПА – наружная подвздошная артерия

НСА – наружная сонная артерия

ОА – огибающая артерия

ОААНК – облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей

ОБА – общая бедренная артерия

ОПА – общая подвздошная артерия

ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия

ПСД – постоянный сосудистый доступ

ПТФЕ (PTFE) – политетрафторэтилен

ПБА – поверхностная бедренная артерия

ПББА – передняя большеберцовая артерия

ПКА – правая коронарная артерия

ПкА – подколенная артерия

ПлА – плечевая артерия

ПлВ – плечевая вена

ПодмВ – подмышечная вена

ПромВЛ – промежуточная вена локтя

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СД – сахарный диабет

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТПС – тибиоперонеальный ствол

ТЭЛА – тромбоэмболия лёгочной артерии

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

ХБП – хроническая болезнь почек

ХИУПК – хроническая ишемия, угрожающая потерей конечности

ЦВК – центральный венозный катетер

ЭП – эндопротезирование

ЭТ-1 – эндотелин-1

ААТВ – американская ассоциация банков тканей

АРАСТВ – asia pacific association of surgical tissue banking

ВН4 – кофактор тетрагидробиоптерин

BIS – bioimplant Services

ЕАТВ – европейская ассоциация банков тканей

FAD – флавинадениндинуклеотид

FMN – флавинмононуклеотид

еNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота

еPTFE – расширенный политетрафторэтилен

IAEA – international atomic energy agency

FDA – food and drug administration

GCP – good clinical practice

NADPH – никотинамидадениндинуклеотидфосфат

PGI2 – простациклин

РРМІ – roswell park memorial institute

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 12-летний опыт использования биопротезов для замещения инфраингвинальных артерий / Л.С. Барбара, С.В. Иванов, И.Ю. Журавлева [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2006. – Т. 12, № 3. – С. 91–97.
2. Аневризматическая трансформация ксенопротеза в инфраингвинальной позиции / О.В. Пинчук, Е.П. Кохан, А.В. Образцов [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Военно-медицинский журнал. – 2018. – №6. – С. 41-44.
3. Бегун, П.И. Биомеханическое моделирование объектов протезирования: учебное пособие. – СПб.: Политехника, 2011. – 464 с. – Текст (визуальный) : непосредственный.
4. Белик, К.Д. Биомеханика. Основные понятия. Эндопротезирование тканей и органов: учеб. пособие / К.Д. Белик, А.Н. Пель. – Новосибирск: Издательство НГТУ, 2014. – 104 с. – Текст (визуальный) : непосредственный.
5. Беляев, А.Ю. Роль врачей нефрологических и гемодиализных отделений в обеспечении постоянного сосудистого доступа для гемодиализа / А.Ю. Беляев, Е.С. Кудрявцева. – Текст (визуальный) : непосредственный // Нефрология и диализ. – 2007. – Т.9, №3. – С. 224-227.
6. Беляев, А.Ю. Современные тенденции в создании сосудистого доступа для гемодиализа / А.Ю. Беляев. – Текст (визуальный) : непосредственный // Нефрология и диализ. – 2007. – Т. 9, №4. – С. 386-391.
7. Биологический энциклопедический словарь / гл. ред. М. С. Гиляров; редкол.: А.А. Баев, Г.Г. Винберг, Г.А. Заварзин [и др.]. – Москва: Сов. энциклопедия, 1986. – 831 с. – Текст (визуальный) : непосредственный.
8. Бокерия, Л.А. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей / Л.А. Бокерия, А.В. Покровский. – Текст (визуальный) : непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2019. – Т. 25, № 2. – С. 1-110.
9. Гавриленко, А.В. Сосудистые трансплантаты / А.В. Гавриленко. – Текст

(визуальный) : непосредственный // Клиническая ангиология / под ред. А.В. Покровского. – Москва: Медицина, 2004. – Т. 1. – С.335-341.

10. Глянцев, С.П. История сосудистой хирургии в России. Часть 5. Хирургия аорты и ее ветвей (1913–2001 гг.) / С.П. Глянцев. – Текст (визуальный) : непосредственный // Angiologia.ru. – 2011. – № 2. – С. 7-14.

11. Готье, С.В. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2018 году XI сообщение регистра Российского трансплантологического общества / С.В. Готье, С.М. Хомяков. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т. 21, №3. – С. 7-32. DOI: 10.15825/1995-1191-2019-3-7-32.

12. Двухлетние результаты инфраингвинальных реконструкций с использованием аутовенозных шунтов и ксенопротезов / И.С. Тищенко, В.Н. Золкин, Н.В. Максимов [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2016. – Т. 22, № 4. – С. 130-135.

13. Динамика некоторых биохимических показателей у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей в различные сроки после реконструктивных операций / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.А. Никифоров [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. – 2012. – №1. – С. 42-45. DOI:10.17816/PAVLOVJ2012142-45.

14. Дудкин, Г.А. Ложные аневризмы после реконструктивных операций на аорте и магистральных артериях / Г.А. Дудкин, А.Л. Александров, О.А. Лебедева. – Текст (визуальный) : непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 1997. – №3. – С. 36-37.

15. Закон РФ от 22 декабря 1992 г. N 4180-І «О трансплантации органов и (или) тканей человека» (с изменениями и дополнениями). – Текст (электронный) : непосредственный. – URL: <https://base.garant.ru/136366/>

16. Зудин, А.М. Эпидемиологические аспекты хронической критической ишемии нижних конечностей / А.М. Зудин, М.А. Засорина, М.А. Орлова. – Текст (визуальный): непосредственный // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2014.

– № 10. – С. 78-82.

17. Ивченко, А.О. Сосудистые протезы, используемые при реконструктивных операциях на магистральных артериях нижних конечностей / А.О. Ивченко, А.Н. Шведов, О.А. Ивченко. – Текст (визуальный) : непосредственный // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 132–139. DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-132–139.
18. Использование ксенопротезов, укреплённых конструкций из никелида титана, в качестве кондуита при бедренно-подколенном шунтировании: рандомизированное контролируемое исследование / А.О. Ивченко, А.Н. Шведов, О.А. Ивченко, И.О. Савельев. – Текст (визуальный) : непосредственный // Acta biomedica scientifica. – 2017. – Т. 2, №6. – С.114-117. DOI: 10.12737/article\_5a0a8a77c92410. 82422845.
19. Калинин, Р.Е. Возможности рентгенэндоваскулярной и гибридной коррекции постоянного сосудистого доступа у диализных пациентов / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.А. Егоров. – Текст (визуальный) : непосредственный // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2018. – Т. 6, № 4. – С. 561-568.
20. Калинин, Р.Е. Коррекция эндотелиальной дисфункции как компонент в лечении облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.С. Пшениников. – Текст (визуальный) : непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2014. – Т. 20, № 3. – С. 17-22.
21. Калинин, Р.Е. Перспективы прогнозирования течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.А. Чобанян. – Текст (визуальный) : непосредственный // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2019. – Т. 7, №2. – С. 274-282. DOI:10.23888/HMJ201972274-282.
22. Калинин, Р.Е. Плечеярмное шунтирование — постоянный сосудистый доступ при окклюзии подключичных вен / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.А. Егоров. – Текст (визуальный) : непосредственный // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2017. – Т. 5, № 3. – С. 428-434.
23. Калинин, Р.Е. Реперфузионное повреждение тканей в хирургии магистральных артерий / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.С. Пшениников. – Текст

(визуальный) : непосредственный // Новости хирургии. – 2015. – Т. 23, № 3. – С. 348-352. DOI: 10.18484/2305-0047.2015.3.348.

24. Кательницкий, И.И. Преимущества современных методов профилактики тромботических осложнений у больных с критической ишемией нижних конечностей после выполнения реконструктивных операций / И.И. Кательницкий, Иг.И. Кательницкий, Е.С. Ливадняя. – Текст (визуальный) : непосредственный // Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. – 2019. – Т. 27, № 4. – С. 487-94.

25. Клиническая ангиология: руководство для врачей : в 2-х т. / А.В. Покровский, М.М. Абакумов, М.М. Алиев [и др.]; под ред. А.В. Покровского. – Москва: Медицина, 2004. – Т. 2. – 888 с. – Текст (визуальный): непосредственный.

26. Кохан, Е.П. Избранные лекции по ангиологии / Е.П. Кохан, И.К. Заварина. – Москва: Наука, 2000. – 382 с. – Текст (визуальный) : непосредственный.

27. Крупаткин, В.В. Сидоров. – Текст (визуальный) : непосредственный // Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно–сосудистой хирургии: материалы Седьмой Всероссийской конференции с международным участием. – Москва, 2015. – С. 221.

28. Крылов, А.А. К вопросу о применении ксенопротезов в реконструктивной хирургии магистральных артерий / А.А. Крылов, С.А. Виноградов, Ю.С. Давыдова. – Текст (визуальный) : непосредственный // Материалы XI Всероссийской Бурденковской студенческой научной конференции. – 2015. – Т. 4, № 1. – С. 29-30.

29. Ксенопротезы на основе децеллюляризованных бычьих перикардов для тканеинженерной реконструкции внутренних выстилок с регулируемыми биомеханическими и функциональными свойствами / Е.А. Ивукина, Л.П. Истронов, Е.В. Истронова [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Материалы III Национального конгресса по регенеративной медицине. – Москва, 2017. – Т. 12, № 3. – С.105.

30. Маслов, А.Л. Балльная оценка сопротивления оттока при поражениях

бедренно-подколенных артерий с помощью МСКТ-ангиографии / А.Л. Маслов, А.Е. Зотиков. – Текст (визуальный): непосредственный // Медицинская визуализация. – 2017. – Т. 21, № 2. – С. 90-102.

31. Можно ли предсказать исход реконструктивной операции у больных с ишемией нижних конечностей на основании дооперационных исследований? / А.В. Покровский, В.Н. Дан, А.В. Чупин, А.Ф. Харазов. – Текст (визуальный): непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2002. – Т. 8, № 3. – С. 102-110.

32. Мойсюк, Я.Г. Постоянный сосудистый доступ для гемодиализа / Я.Г. Мойсюк, А.Ю. Беляев. – Тверь: ООО "Издательство "Триада", 2004. – 152 с. – Текст (визуальный) : непосредственный.

33. Мухамадеев, И.С. Оценка жизнеспособности артериальных и венозных аллографтов *in vitro* в зависимости от сроков консервации / И.С. Мухамадеев, Г.Г. Фрейнд, И.А. Березина. – Текст (визуальный) : непосредственный // Морфологические ведомости. – 2007. – №1-2. – С. 197-201.

34. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ [Электронный ресурс]. – Текст (электронный) : непосредственный. – URL: <http://ivo.garant.ru/#/document/12191967/paragraph/1/doclist/5384/showentries/0/highlight/фз%20323:0>.

35. Окислительное карбонилирование белков при экспериментальной ишемии и реперфузии нижних конечностей / Р.Е. Калинин, А.С. Пшенников, И.А. Сучков [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2017. – Т. 23, № 3. – С. 32.

36. Опыт применения криосохранённых гомографтов в аорто-бедренной позиции при инфекции сосудистых протезов / А.А. Карпенко, В.Б. Стародубцев, П.В. Игнатенко [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2015. – Т. 21, № 3. – С. 129-132.

37. Особенности морфогистологической картины гомографтов в различные сроки консервации. Клиническая и экспериментальная хирургия / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, В.В. Карпов [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный //

Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2023. – Т. 11, № 4. – С. 75-82. DOI: 10.33029/2308-1198-2023-11-4-75-82.

38. Особенности хирургического лечения критической ишемии у лиц пожилого и старческого возраста / М.Д. Дибиров, О.С. Новосельцев, А.А. Дибиров [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Хирургическое лечение и диагностика сосудистых заболеваний : симпозиум. – Москва, 2001. – С.47.

39. Отдалённые результаты бедренно-подколенного шунтирования выше щели коленного сустава протезом «экофлон» у пациентов с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей / А.В. Покровский, В.Н. Дан, А.Е. Зотиков [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2007. – Т.13, №2. – С. 143-149.

40. Патологическая анатомия: учебник / А. И. Струков, В. В. Серов. – 5-е изд., стер. – М.: Литтерра, 2010. – 848 с. – Текст (визуальный) : непосредственный.

41. Первый опыт бедренно-подколенного шунтирования по методике *insitu* с использованием оригинального способа перевязки притоков аутовены / Н.В. Крепкогорский, И.М. Игнатьев, Р.А. Бредихин [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2021. – Т. 14, № 5. – С. 386-391. DOI: 10.17116/kardio 202114051386.

42. Первый опыт применения аллографтов в хирургии магистральных артерий нижних конечностей / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, В.В. Карпов [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. – 2020. – Т. 9, № 3. – С. 442-448. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-3-442-448>

43. Перспективы применения цилостазола в комплексном лечении больных облитерирующими атеросклерозом артерий нижних конечностей / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Е.В. Поршенева, А.А. Крылов. – Текст (визуальный) : непосредственный // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2021. – Т. 9, № 4. – С. 619–630. <https://doi.org/10.23888/HMJ202194619-630>.

44. Покровский, А.В. Заболевания аорты и ее ветвей / А.В. Покровский. – Москва, 1979. – 324 с. – Текст (визуальный) : непосредственный.

45. Покровский, А.В. Значение венозных манжет при бедренно-тибимальном шунтировании / А.В. Покровский, Д.И. Яхонтов. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник Национального Медико-Хирургического Центра им Н.И. Пирогова. – 2013. – Т. 8, № 4. – С. 18-24.
46. Покровский, А.В. Значение оценки путей оттока при бедренно-тибимальных реконструкциях / А.В. Покровский, Д.И. Яхонтов. – Текст (визуальный): непосредственный // Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. – 2013. – Т. 21, № 4. – С. 104-112.
47. Покровский, А.В. Избранные страницы истории сосудистой хирургии в России (вклад отечественных хирургов в мировую сосудистую хирургию) / А.В. Покровский, С.П. Глянцев. – Текст (визуальный) : непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2014. – Т. 20, № 2. – С. 10–20. URL: <http://www.angiolsurgery.org/en/magazine/2014/2/1.htm>
48. Покровский, А.В. Критическая ишемия нижних конечностей. Инфраингвинальное поражение / А.В. Покровский, Ю.И. Казаков, И.Б. Лукин. – Тверь: Редакционно-издательский центр Тверского государственного мед. университета, 2018. – 225 с. – Текст (визуальный): непосредственный.
49. Покровский, А.В. Результаты использования комбинированных шунтов с дистальным анастомозом ниже щели коленного сустава / А.В. Покровский, Д.И. Яхонтов. – Текст (визуальный) : непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2014. – Т. 20, №2. – С. 140–147.
50. Поршенева, Е.В. Эффективность применения цилостазола у пациентов с перемежающейся хромотой / Е.В. Поршенева, Л.В. Никифорова, В.О. Поваров. – Текст (визуальный) : непосредственный // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2022. – Т.10, №2. – С. 175–186. <https://doi.org/10.23888/HMJ2022102175-186>.
51. Приказ Министерства здравоохранения РФ и Российской академии наук от 4 июня 2015 г. N 306н/3 «Об утверждении перечня объектов трансплантации» (с изменениями и дополнениями). – Текст (электронный) : непосредственный. – URL: [https://base.garant.ru/71096134/53f89421bbdaf741eb2d1ecc4ddb4c33/#block\\_1000](https://base.garant.ru/71096134/53f89421bbdaf741eb2d1ecc4ddb4c33/#block_1000)
52. Приложение к Приказу Министерства здравоохранения Российской

Федерации и Российской академии наук от 20 февраля 2019 г. N 73н/2. – Текст (электронный) : непосредственный. – URL: [https://base.garant.ru/72196668/53f89421bbda f741eb2d1ecc4ddb4c33/#block\\_1000](https://base.garant.ru/72196668/53f89421bbda f741eb2d1ecc4ddb4c33/#block_1000).

53. Применение аортального аллографта при инфицировании протеза аорты у больного с многоэтажным поражением артериального русла нижних конечностей / О.В. Дмитриев, А.Ю. Итальянцев, Д.А. Черновалов [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2023. – Т. 182, № 4. – С. 53-59. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2023-182-4-53-59>

54. Применение биологических трансплантатов в бедренно-подколенно-берцовой позиции / А.В. Покровский, В.Н. Дан, А.В. Чупин [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 1996. – Т. 2, № 3. – С. 91–100.

55. Примеры нестандартных реконструкций постоянного сосудистого доступа у диализных пациентов / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.А. Егоров [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Новости хирургии. – 2017. – Т. 25, № 1. – С. 87-92.

56. Прогнозирование результатов реваскулязирующих операций на артериях нижних конечностей / Ю.В. Белов, О.А. Виноградов, Н.Д. Ульянов [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2002. – Т. 8, №4. – С. 15-210.

57. Протезирование аорты трупным гомографтом при инфицировании бифуркационного синтетического сосудистого протеза / О.В. Дмитриев, А.Ю. Итальянцев, Д.А. Черновалов [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2021. – Т. 27, № 3. – С. 132-139. DOI:10.33529/ANGIO2021315.

58. Протезы кровеносных сосудов / Л.В. Лебедев, Л.Л. Плоткин, А.Д. Смирнов [и др.]. – 4-е изд., перераб. и доп. – СПб. : Изд. дом. «Адмиралтейство», 2001. – 291 с. – Текст (визуальный) : непосредственный. ISBN 5-7559-0053-1.

59. Пуриня, Б.А. Биомеханические свойства стенок сосудов человека и их биологических заменителей / Б.А. Пуриня. – Текст (визуальный) :

непосредственный // Проблемы инженерной биомедицины. – Москва: Изд-во МГТУ им. Н.Э. Баумана, 1985. – С.105-112.

60. Результаты инфраингвинальных реконструкций с дистальным анастомозом ниже щели коленного сустава у пациентов с критической ишемией при использовании различных протезных материалов / В.А. Луценко, Р.В. Султанов, А.В. Евтушенко, Л.С. Барбараши. – Текст (визуальный) : непосредственный // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2021. – Т. 10, № 2(С). – С. 45-49. DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-2S-45-49.

61. Результаты инфрапоплитеальных реконструкций при критической ишемии нижних конечностей с использованием биологических кондуктов / В.В. Карпов, Р.Е. Калинин, Д.В. Карпов [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2024. – Т. 66, № 5. – С. 690–698. DOI: 10.24022/0236-2791-2024-66-5-00-00.

62. Ресурс сети Интернет: <https://alloplant.ru/ru/index.php?pageIndex=38>

63. Ресурс сети Интернет: <https://lyoplast.com/ckfinder/userfiles/files/Лиопласт%20технология%20получения%20материалов.pdf>

64. Ресурс сети Интернет: <https://medbe.ru/materials/biomaterialy/sorokaletniy-opyt-tkanevogo-banka-rosniiito-im-r-r-vredena/>

65. Саврасов, Г.В. Биомеханические свойства артерий человека при их различных состояниях / Г.В. Саврасов, О.С. Нарайкин. – Текст (визуальный) : непосредственный // Проблемы инженерной биомедицины. – Москва: Изд-во МГТУ им. Н.Э. Баумана, 1985. – С. 122-132.

66. Саврасов, Г.В. Физико-механические свойства биоматериалов при различных видах нагружения: методические указания / Г.В. Саврасов. – Москва: Изд-во МГТУ им. Н.Э. Баумана, 1999. – 18 с. – Текст (визуальный) : непосредственный.

67. Сравнительный анализ непосредственных и среднесрочных результатов бедренно-подколенного шунтирования эпоксиобработанными линейными

ксенопротезами и стентирующей процедуры при атеросклеротической болезни нижних конечностей / Н.К. Согоян, Р.С. Тарасов, Р.В. Султанов, Ф.Р. Ализада. – Текст (визуальный) : непосредственный // Горизонты современной ангиологии, сосудистой и рентгенэндоваскулярной хирургии: материалы XXXIX Международной конференции. – Москва, 2024. – С. 426-427.

68. Староверов, И.Н. Риски тромбоза постоянного сосудистого доступа / И.Н. Староверов, Н.С. Нощенко, Л.Б. Шубин. – Текст (визуальный) : непосредственный // Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. – 2019. – Т. 27, №2. – С. 203-208. DOI:10.23888/PAVLOVJ 2019272203-208.

69. Суковатых, Б.С. Сравнительная характеристика раневого процесса в артериальной стенке после имплантации синтетического и биологического эндопротезов / Б.С. Суковатых, Ю.И. Веденев, А.О. Родионов. – Текст (визуальный) : непосредственный // Новости хирургии. –2013. – Т. 21, № 3. – С. 9-15.

70. Тактические ошибки в хирургическом лечении больных с критической ишемией нижних конечностей при поражении артерий бедра и голени / А.В. Гавриленко, А.Э. Котов, Я.Ю. Муравьева [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2011. – № 5. – С. 10-14.

71. Формирование постоянного сосудистого доступа для программного гемодиализа донорской алловеной / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.А. Егоров [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2021. – Т. 14, № 1. – С. 98-103. <https://doi.org/10.17116/kardio20211401198>

72. Хирургическое лечение ложных аневризм анастомозов после аортобедренного шунтирования / В.И. Жариков, Л.Н. Иванов, В.В. Катынов, Н.А. Куропкина. – Текст (визуальный) : непосредственный // Человек и сердце: международный форум. – Н. Новгород, 2000. – С. 64-66.

73. Хорев, Н.Г. Некоторые клинические лабораторные предикторы

структурных изменений биологического шунта после бедренно-подколенного шунтирования / Н.Г. Хорев, В.И. Котов, В.О. Конькова. – Текст (визуальный) : непосредственный // Амбулаторная хирургия. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 44-49. DOI:10.21518/1995-1477-2022-19-1-44-49.

74. Экстраанатомическое оперативное лечение инфекции бифуркационного аортального сосудистого протеза с использование трупных артерий / И.А. Хомчук, А.Б. Курилов, С.А. Платонов [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Неотложная хирургия им. И.И. Джанелидзе. – 2023. – № 2 (11). – С. 56–61. DOI 10.54866/27129632\_2023\_2\_56.

75. Эффективность биологического протеза в лечении травматических дефектов бедренных артерий / Б.С. Суковатых, З.Н. Аптаров, М.Б. Суковатых [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2024. – Т. 13, № 1. – С. 46-53. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-46-53.

76. Эффективность биологического протеза при подмышечно-бедренном шунтировании у лиц с высоким операционным риском / Б.С. Суковатых, Л.Н. Беликов, О.А. Родионов, А.О. Родионов. – Текст (визуальный) : непосредственный // Хирургия. – 2014. – №6. – С.8-12.

77. Эффективность цилостазола в профилактике рестеноза зоны реконструкции после эндоваскулярных вмешательств / Е.В. Поршенева, Р.Е. Калинин, Л.В. Никифорова [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2022. – Т. 28, № 3. – С. 23-31. DOI 10.33029/1027-6661-2022-28-3-23-31.

78. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) / V. Aboyans, J.B. Ricco, M.L.E.L. Bartelink [et al.]. – Text: visual // European Heart Journal. – 2018. – Vol. 39, № 9. – P. 763-816.

79. A comparison of aortic valve replacement with viable cryopreserved and fresh allograft valves, with a on chromosomal studies / M.F. O'Brien, E.G. Stafford, M.A. Gardner [et al.]. – Text: visual // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. –

1987.– Vol. 21, №94. – P. 812-23.

80. A comparison of distal end-to-side and end-to-end anastomoses in femoropopliteal bypasses / C.H.A. Wittens, H. Van Urk, W.C.J. Hop, A. Van der Lugt. – Text: visual // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. – 2001. – Vol. 21, № 3. – P. 266-270.

81. A prospective study of vascular access infections at seven outpatient hemodialysis centers / J.I. Tokars, P. Light, J. Anderson [et al.]. – Text: visual // American Journal of Kidney Diseases. – 2001. – Vol.37, №6. – P. 1232-40.

82. A subcutaneous arteriovenous fistula for use in intermittent haemodialysis / M. Sperling, W. Kleinschmidt, A. Wilhelm [et al.]. – Text: visual // German medical monthly. – 1967. – Vol. 12, № 7. – P. 314-315.

83. A systematic review and meta-analysis of revascularization outcomes of infrainguinal chronic limb-threatening ischemia / J. Almasri, J. Adusumalli, N. Asi [et al.]. – Text: visual // Journal of Vascular Surgery. – 2019. – Vol. 69, № 6. – P. 126-136. DOI: 10.1016/j.jvs.2018.01.071.

84. Abrahimi, P. Blood Vessels in Allotransplantation / P. Abrahimi, R. Liu, J.S. Pober. – Text: visual // American Journal of Transplantation. – 2015. – Vol. 21, 15. – P.1748–1754.

85. Akoh, J.A. Prosthetic arteriovenous grafts for hemodialysis / J.A. Akoh. – Text: visual // Journal of Vascular Access. – 2009. – Vol. 10, № 3. – P. 137-147.

86. Akoh, J.A. Vascular access infections: epidemiology, diagnosis, and management / J.A. Akoh. – Text: visual // Current Infectious Disease Reports. – 2011. – Vol. 13, № 4. – P. 324-332.

87. Alexander, J. Non-greater saphenous vein grafting for infrageniculate bypass / J. Alexander, C. Gutierrez, S. Katz. – Text: visual // The American Surgeon. – 2002. – Vol. 68, № 7. – P. 611-614.

88. Allograft replacement for infrarenal aortic graft infection: early and late results in 179 patients / E. Kieffer, D. Gomes, L. Chiche [et al.]. – Text: visual // Journal of Vascular Surgery. – 2004. – Vol. 39, № 5. – P.1009–17. PMID:15111853

89. Alternative conduit for infrageniculate bypass in patients with critical limb

ischemia / C. Moreira, A. Leung, A. Farber [et al.]. – Text: visual // Journal of Vascular Surgery. – 2016. – Vol. 64. – P.131–139.e1

90. Ambler, G.K. Graft type for femoro-popliteal bypass surgery / G.K. Ambler, C.P. Twine. – Text: visual // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2018. – Vol. 2. – P. CD001487.

91. An evaluation of inflammatory and endothelial dysfunction markers determinants of peripheral arterial disease in those with diabetes mellitus / Sumera Zaib, Shabbir Ahmad, Imtiaz Khan [et al.]. – Text: visual // Scientific Reports. – 2024. – Vol. 14, № 1. – P. 15348. DOI: 10.1038/s41598-024-65188-w.

92. An Outcomes Comparison of Native Arteriovenous Fistulae, Polytetrafluoroethylene Grafts, and Cryopreserved Vein Allografts / C.C. Jadlowiec, M. Lavallee, E.M. Mannion, M.G. Brown. – Text: visual // Journal of Vascular Surgery. – 2015. – Vol. 29, № 8. – P. 1642-7. Doi: 10.1016/j.avsg.2015.07.009.

93. Angiographic runoff score as a predictor of outcome following femorocrural bypass surgery / F. Biancari, A. Albäck, L. Ihlberg [et al.]. – Text: visual // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. – 1999. – Vol. 17, № 6. – P. 480-485.

94. Applications of intraoperative Duplex ultrasound in vascular surgery: a systematic review / P. Normahani, B. Khan, V. Sounderajah [et al.]. – Text: visual // The Ultrasound Journal. – 2021. – Vol. 13, № 8. – P. 1-17.

95. Arm vein conduit vs prosthetic graft in infrainguinal revascularization for critical leg ischemia / E. Arvela, M. Sderstrm, A. Albck [et al.]. – Text: visual // Journal of Vascular Surgery. – 2010. – Vol. 52, № 3. – P. 616-623.

96. Arteries from human beings are less infectible by *Staphylococcus aureus* than polytetrafluoroethylene in an aortic dog model / F. Koskas, O. Goeau-Brissonniere, M.H. Nicolas [et al.]. – Text: visual // Journal of Vascular Surgery. – 1996. – Vol. 23, № 3. – P. 472–6.

97. Arteriovenous fistulae vs. arteriovenous grafts: a retrospective review of 1,700 consecutive vascular access cases / A.F. Schild, E. Perez, E. Gillaspie [et al.]. – Text: visual // Journal of Vascular Access. – 2008. – Vol. 9, № 4. – P. 231- 235.

98. Asymptomatic popliteal aneurysm: elective operation versus conservative

follow-up / I. Dawson, R. Sie, J.M. van Baalen, J.H. van Bockel. – Text: visual // British Journal of Surgery. – 1994. – Vol. 81. – P. 1504-1507.

99. Autogenous composite vein bypass graft for infrainguinal arterial reconstruction / D.K.W. Chew, M.S. Conte, M.C. Donaldson [et al.]. – Text: visual // Journal of Vascular Surgery. – 2001. – Vol. 33, № 2. – P. 259-265.

100. Barker, T.H. The provisional matrix: setting the stage for tissue repair outcomes / T.H. Barker, A.J. Engler. – Text: visual // Matrix Biology. – 2017. – Vol. 60-61. – P. 1-4.

101. Basic data related to surgical infrainguinal revascularization procedures: A twenty-year update / K.R. Ziegler, A. Muto, S.D.D. Eghbalieh, A. Dardik. – Text: visual // Annals of Vascular Surgery. – 2011. – Vol. 25, № 3. – P. 413-422.

102. Bishop, M.C. Infections associated with dialysis and transplantation / . – Text: visual // Curr Opin Urol. – 2001. – Vol.11, №1. – P. 67-73.

103. Boren, C.H. Maintenance of viable arterial allografts by cryopreservation / C.H. Boren, A.J. Roon, W.S. Moore. – Text: visual // Surgery. – 1978. – Vol. 83. – P. 382-391.

104. Bovine mesenteric vein graft (ProCol) in critical limb ischaemia with tissue loss and infection / J. Schmidli, H. Savolainen, G. Heller [et al.]. – Text: visual // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. – 2004. – Vol. 27, № 3. – P. 251-3. DOI: 10.1016/j.ejvs.2003.12.001.

105. Butterly, D.W. Dialysis access infections / D.W. Butterly, S.J. Schwab. – Text: visual // Current Opinion in Nephrology and Hypertension. – 2000. – Vol. 9, № 6. – P. 631–5.

106. Bypass in the absence of ipsilateral greater saphenous vein: Safety and superiority of the contralateral greater saphenous vein / D.K.W. Chew, C.D. Owens, M. Belkin [et al.]. – Text: visual // Journal of Vascular Surgery. – 2002. – Vol. 35, № 6. – P. 1085-1092.

107. Cahane, M. European Association of Tissue Banks / M. Cahane, J. van Baare. – Text: visual // Developments in ophthalmology. – 2009. – Vol. 43. – P. 131–135. PMID: 19494645 <https://doi.org/10.1159/000223847>

108. Carrel, A. Results of transplantation of blood vessels, organs and limbs / A. Carrel. – Text: visual // JAVA. – 1908. – Vol. 51. – P. 1662.
109. Chandrasekar, P. Infections of the aorta / P. Chandrasekar, A. Poddar. – Text: visual // Indian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2022. – Vol. 38 (Suppl 1). – P. 101-114. DOI: 10.1007/s12055-021-01173-6.
110. Chirkov, Y.Y. Impairment of Anti-Aggregatory Responses to Nitric Oxide and Prostacyclin: Mechanisms and Clinical Implications in Cardiovascular Disease / Y.Y. Chirkov, T.H. Nguyen, J.D. Horowitz. – Text: visual // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23, № 3. – P. 1042. DOI: 10.3390/ijms23031042.
111. Chronic haemodialysis with PTFE arterio-venous grafts / K.H. Chia, H.S. Ong, M.K. Teoh [et al.]. – Text: visual // Singapore Medical Journal. – 1999. – Vol. 40, № 11. – P. 685–90.
112. Cinat, M.E. A prospective evaluation of PTFE graft patency and surveillance techniques in hemodialysis access / M.E. Cinat, J. Hopkins, S.E. Wilson. – Text: visual // Annals of Vascular Surgery. – 1999. – Vol.13, №2. – P. 191–8.
113. Clinical Outcomes of Cryopreserved Arterial Allograft Used as a Vascular Conduit for Hemodialysis / Tae-Yong Ha, Young Hoon Kim, Jai Won Chang [et al.]. – Text: visual // Journal of Korean Medical Science. – 2016. – Vol. 31, № 8. – P. 1266-72. DOI: 10.3346/jkms.2016.31.8.1266.
114. Clinical results of autologous infrainguinal revascularization using grafts originating distal to the femoral bifurcation in patients with mild inflow disease / H. Probst, F. Saucy, M. Dusmet [et al.]. – Text: visual // The Journal of Cardiovascular Surgery. – 2006. – Vol. 47, № 4. – P. 437-443.
115. Clinical studies of hemodialysis access through formaldehyde-fixed arterial allografts / Z. Liu, B. Zhu, X. Wang [et al.]. – Text: visual // Kidney International. – 2007. – Vol. 72, Is. 10. – P. 1249-1254. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002474>
116. Comparison of Autologous Vein and Bovine Carotid Artery Graft as a Bypass Conduit in Arterial Trauma / B. Reilly, S. Khan, H. Dosluoglu [et al.]. – Text: visual // Annals of Vascular Surgery. – 2019. – Vol. 61. – P. 246-253. DOI: 10.1016/j.avsg.2019.05.017.

117. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral arthritis disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis / F.G. Fowkes, D. Rudan, I. Rudan [et al.]. – Text: visual // Lancet. – 2013. – Vol. 382, № 1. – P. 1329-40. DOI: org/ 10.1016/s0140-6736(13)61249-0.
118. Comparison of long occlusive femoropopliteal de novo versus previous endovascularly treated lesions managed with in situ saphenous bypass / N. Troisi, S. Michelagnoli, D. Adami [et al.]. – Text: visual // Journal of Vascular Surgery. – 2022. – Vol. 76, № 3. – P. 797-805.
119. Comparison of mid-term graft patency in common femoral versus superficial femoral artery inflow for infra-geniculate bypass in the vascular quality initiative / K. Tran, V.T. Ho, N.K. Itoga, J.R. Stern. – Text: visual // Vascular. – 2020. – Vol. 28, № 6. – P. 722-730.
120. Construction of fibronectin conditional gene knock-out mice and the effect of fibronectin gene knockout on hematopoietic, biochemical and immune parameters in mice / X. Yuan, S. Yang, W. Li [et al.]. – Text: visual // Peer J. – 2020. – Vol. 8. – P. e10224.
121. Contemporary management and outcomes of complex vascular surgical groin wound infections / S.T. Scali, S. Lala, K.A. Giles [et al.]. – Text: visual // Journal of Vascular Surgery. – 2021. – Vol. 73, № 3. – P. 1031-1040.
122. Contemporary outcomes for arterial reconstruction with non-saphenous vein cryo-preserved conduits / G.D. Sanin, U. Negmadjanov, J.W. Patterson [et al.]. – Text: visual // Journal of Vascular Surgery. – 2024. – Vol. 79, № 6. – P. 1457-1465. DOI: 10.1016/j.jvs.2024.01.201.
123. Cooley, D.A. Resection of entire ascending aorta in fusiform aneurysm using cardiac bypass / D.A. Cooley, M.E. DeBakey. – Text: visual // Journal of the American Medical Association. – 1956. – Vol. 162, № 12. – P. 1158-9. <http://dx.doi.org/10.1001/>
124. Correlation of intimal hyperplasia development and shear stress distribution at the distal end-side-anastomosis, in vitro study using particle image velocimetry / M. Heise, U. Krüger, R. Rückert [et al.]. – Text: visual // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. – 2003. – Vol. 26, № 4. – P. 357-366.

125. Coutinho, T. Arterial dysfunction and functional performance in patients with peripheral artery disease: a review / T. Coutinho, T.W. Rooke, I.J. Kullo. – Text: visual // Vascular Medicine. – 2011. – Vol. 16, № 3. – P. 203-11. DOI: 10.1177/1358863X11400935.
126. Cronenwett, J. Rutherford's Vascular Surgery / J. Cronenwett, J.K. Wayne. – 7th edn. – London: Saunders Elsevier, 2010. – 2448 p. – Text: visual.
127. Cronenwett, J.L. Popliteal artery aneurysms / J.L. Cronenwett, K.W. Johnston. – Text: visual // Rutherford's Vascular Surgery. – 2014. – Vol. 23, № 8. – P. 2196-2205.
128. Cryopreservation prevents arterial allograft dilation / J.S. Giglia, J.D. Ollerenshaw, P.E. Dawson [et al.]. – Text: visual // Annals of Vascular Surgery. – 2002. – Vol. 16, № 6. – P. 762-767.
129. Cryopreserved Allograft in the Management of Native and Prosthetic Aortic Infections / K. Masabni, M.R. Weaver, P. Kandagatla [et al.]. – Text: visual // Annals of Vascular Surgery. – 2019. – Vol. 56. – P. 1-10. DOI: 10.1016/j.avsg.2018.09.010.
130. Cryopreserved Allograft Use in Vascular Surgery / J. Lee, M.C. Chan, C. James, J.C. Lantis. – Text: visual // Surgical Technology International. – 2020. – Vol. 37. – P. 237-243. PMID: 32715447
131. Cryopreserved Allografts for Arterial Reconstruction after Aorto-Iliac Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis / N. Antonopoulos, A. Papakonstantinou, D. Hardy [et al.]. – Text: visual // Journal of Vascular Surgery. – 2019. – Vol. 58, № 1. – P. 120-128.
132. Cryopreserved arterial allografts for in situ reconstruction of abdominal aortic native or secondary graft infection / S. Ben Ahmed, A. Louvancourt, G. Daniel [et al.]. – Text: visual // Journal of Vascular Surgery. – 2018. – Vol. 67, № 2. – P. 468-477. DOI: 10.1016/j.jvs.2017.06.088.
133. Cryopreserved arterial allografts in the treatment of major vascular infection: a comparison with conventional surgical techniques / P.R. Vogt, H.P. Brunner-La Rocca, T. Carrel [et al.]. – Text: visual // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 1998. – Vol. 116. – P. 965-972.
134. Cryopreserved Homografts in Infected Infrainguinal Fields Are Associated

with Frequent Reinterventions and Poor Amputation-Free Survival / S.K. Wang, A.R. Gutwein, N.A. Drucker [et al.]. – Text: visual // Annals of Vascular Surgery. – 2018. – Vol. 49. – P. 24-29. DOI: 10.1016/j.avsg.2017.10.032.

135. Cryopreserved human aortic root allografts arterial wall: structural changes occurring during thawing / R. Novotny, D. Slizova, J. Hlubocky [et al.]. – Text: visual // PLOS ONE. – 2017. – Vol. 12, № 4. – P. e0175007. DOI: 10.1371/journal.pone.0175007.

136. Cryopreserved venous allograft is an acceptable conduit in patients with current or prior angioaccess graft infection. Vascular Low-Frequency Disease Consortium / M.P. Harlander-Locke, P.F. Lawrence, A. Ali [et al.]. – Text: visual // Journal of Vascular Surgery. – 2017. – Vol. 66, № 4. – P. 1157-1162. DOI: 10.1016/j.jvs.2017.03.450. Epub 2017 Jun 21.

137. Current outcomes and indications for cryopreserved vein allografts in hemodialysis access surgery / C.C. Jadlowiec, M. Lavallee, E.M. Mannion [et al.]. – Text: visual // The Journal of Vascular Access. – 2016. – Vol. 17, № 1. – P. 47 -54. DOI: 10.5301/jva.5000405.

138. Current vascular allograft procurement, cryopreservation and transplantation techniques in the Czech Republic / M. Špaček, P. Měřička, L. Janoušek [et al.]. – Text: visual // Advances in Clinical and Experimental Medicine. – 2019. – Vol. 28, № 4. – P. 529-534. DOI: 10.17219/acem/90037.

139. DeBakey, M.E. Aneurysm of thoracoabdominal aorta involving the celiac, superior mesenteric, and renal arteries. Report of four cases treated by resection and homograft replacement / M.E. DeBakey, O. Creech, Jr., G.C. Morris, Jr. – Text: visual // Annals of Surgery. – 1956. – Vol. 144, № 4. – P. 549-72. PMCID: PMC1465510.

140. DeBakey, M.E. Occlusive disease of the aorta and its treatment by resection and homograft replacement / M.E. DeBakey, O. Creech, Jr. – Text: visual // Annals of Surgery. – 1954. – Vol. 140. – P. 290–310.

141. DeBakey, M.E. Successful resection of aneurysm of thoracic aorta and replacement by graft / M.E. DeBakey, D.A. Cooley. – Text: visual // J Am Med Assoc. – 1953. – Vol. 152, № 8. – P. 673-6. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1953.03690080017005>

142. DeBakey, M.E. Surgical considerations of dissecting aneurysm of the aorta / M.E. DeBakey, D.A. Cooley, O. Creech, Jr. – Text: visual // Annals of Surgery. – 1955. – Vol.142, № 4. – P. 586-610. <http://dx.doi.org/10.1097/00000658-195510000-00005>.
143. Decellularized Cadaver Vein Allografts Used for Hemodialysis Access Do Not Cause Allosensitization or Preclude Kidney Transplantation / R. Madden, G. Lipkowitz, B. Benedetto [et al.]. – Text: visual // Am J Kidney Dis. – 2002. – Vol. 40, № 6. – P. 1240-3. Doi: 10.1053/ajkd.2002.36892
144. Deneuville, M. Infection of PTFE grafts used to create arteriovenous fistulas for hemodialysis access / M. Deneuville. – Text: visual // Ann Vasc Surg. – 2000. – Vol. 14, № 5. – P. 473–9.
145. Determinants of type and timing of initial permanent hemodialysis vascular access / C.O. Stehman-Breen, D.J. Sherrard, D. Gillen, M. Caps. – Text: visual // Kidney Int. – 2000. – Vol.57, №2. – P. 639-45.
146. Dubost, C. A propos du traitement des anévrismes de l'aorte: Ablation de l aneurysme et retablissement de la continuaté par greffe d aorte humaine conserver / C. Dubost, M. Allary, N. Oeconomos. – Text: visual // Mémoiresl'Académie Chir. – 1951. – Vol. 77. – P. 381-3.
147. Dubost, C. Resection of ananeurysm of the abdominal aorta. Reestablishment of the continuity by a preserved human arterial graft, with result after five months / C. Dubost, M. Allary, N. Oeconomos. – Text: visual // AMA Arch Surg. – 1952. – Vol. 64, № 3. – P. 405-8. <http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.1952.01260010419018>
148. Dubost, C. The first successful resection of an aneurysm of the abdominal aorta followed by re-establishment of continuity using a preserved human arterial graft / C. Dubost. – Text: visual // Annals of Vascular Surgery. – 1986. – Vol. 1, № 1. – P. 147-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0890-5096\(06\)60718-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0890-5096(06)60718-8)
149. Early thrombosis in bovine mesenteric vein grafts after infrainguinal reconstruction / S. Manduz, N. Katrancioglu, E. Ozker, K. Dogan. – Text: visual // Int J Angiol. – 2008. – Vol.17, № 1. – P. 37-9. DOI: 10.1055/s-0031-1278278.
150. Edwards, W.S. Exclusion and saphenous vein bypass of popliteal aneurysms / W.S. Edwards. – Text: visual // Surg. Gynecol. Obstet. – 1969. – Vol. 128. – P. 829-

830.

151. Effect of uraemia on endothelial cell damage is mediated by the integrin linked kinase pathway / A. García-Jérez, A. Luengo, J. Carracedo [et al.]. – Text: visual // J Physiol. – 2015. – Vol.593, №3. – P. 601-18.
152. Effectiveness of haemodialysis access with an autologous tissue-engineered vascular graft: a multicentre cohort study / T.N. McAllister, M. Maruszewski, S.A. Garrido [et al.]. – Text: visual // Lancet. – 2009. – Vol. 373, № 9673. – P. 1440-1446.
153. Effects of n-3 PUFA on endothelial function in patients with peripheral arterial disease: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial / A. Hammer, D. Moertl, O. Schlager [et al.]. – Text: visual // Br J Nutr. – 2019. – Vol.122, № 6. – P. 698-706. DOI: 10.1017/S0007114519001582.
154. Eight-year experience with cryopreserved arterial homografts for the in situ reconstruction of abdominal aortic infections / T. Bisdas, M. Bredt, M. Pichlmaier [et al.]. – Text: visual // Journal of Vascular Surgery. – 2010. – Vol.52, № 2. – P. 323-30. DOI: 10.1016/j.jvs.2010.02.277.
155. Eknayan, G. The wonderful apparatus of John Jacob Abel called the "artificial kidney" / G. Eknayan. – Text: visual // Semin.Dial. – 2009. – Vol. 22, № 3. – P. 287-296.
156. Endothelial Dysfunction of Patients with Peripheral Arterial Disease Measured by Peripheral Arterial Tonometry / K. Igari, T. Kudo, T. Toyofuku, Y. Inoue. – Text: visual // Int. J. Vasc. Med. – 2016. – Vol. 2016. – P. 3805380.
157. Endothelin-1 over expression exacerbates atherosclerosis and induces aortic aneurysms in apolipoprotein E knockout mice / M.W. Li, M.O. Rehman Mian, T. Barhoumi [et al.]. – Text: visual // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2013. – Vol.33, № 10. – P. 2306-15. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.302028.
158. Endothelium-restricted overexpression of human endothelin-1 causes vascular remodeling and endothelial dysfunction / F. Amiri, A. Virdis, M.F. Neves [et al.]. – Text: visual // Circulation. – 2004. – Vol.110, № 15. – P. 2233-40. DOI: 10.1161/01.CIR.0000144462. 08345.B9.
159. Endovascular treatment of popliteal artery aneurisms: result of a prospective cohort study / I.F. Tielliu, E.L. Verhoeven, C.J. Zeebregts [et al.]. – Text: visual // Journal

of Vascular Surgery. – 2005. Vol. 42, № 5. – P. 1040 – 1041.

160. End-to-end versus end-to-side distal anastomosis in femoropopliteal bypasses; results of a randomized multicenter trial / O. Schouten, M.T.C. Hoedt, C.H.A. Wittens [et al.]. – Text: visual // Eur J Vasc Endovasc Surg. – 2005. – Vol. 29, № 5. – P. 457-462.

161. Erdoes, L.S. Encouraging results with endoscopic vein harvest for infrainguinal bypass / L.S. Erdoes, T.P. Milner. – Text: visual // Journal of Vascular Surgery. – 2005. – Vol. 42, № 3. – P. 442-448.

162. European quality system for tissue banking / M. Manyalich, A. Navarro, J. Koller [et al.]. – Text: visual // Transplant Proc. – 2009. – Vol. 41, № 6. – P. 2035–2043. PMID: 19715826 <https://DOI.org/10.1016/j.transproceed.2009.06.157>

163. Evaluation of Long-Term Outcomes of Femoropopliteal Bypass Surgery in Patients With Chronic Limb-Threatening Ischemia in an Endovascular Era / T. Betz, T. Ingolf, S. Markus [et al.]. – Text: visual // Annals of Vascular Surgery. – 2022. – Vol. 79. – P. 191-200.

164. Examination of Difference in the Proximal Anastomotic Site for Crus, Ankle Bypass: Common Femoral Artery vs Below the Knee Popliteal Artery / T. Shibuya, T. Shinntani, S. Edogawa, H. Satoh. – Text: visual // Ann Vasc Dis. – 2012. – Vol. 5, № 1. – P. 30-35.

165. External Iliac Artery to Tibial Arteries Vein Graft for Inaccessible Femoral Artery / P. Sapienza, A. Mingoli, A.V. Sterpetti [et al.]. – Text: visual // Annals of Vascular Surgery. – 2019. – Vol. 60. – P. 293-300.

166. Factors Affecting Patency of In Situ Saphenous Vein Bypass: Two Year Results from LIMBSAVE (Treatment of critical Limb Ischaemia with infragenicular Bypass adopting in situ Saphenous VEin technique) Registry / N. Troisi, D. Adami, S. Michelagnoli [et al.]. – Text: visual // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. – 2022. – Vol. 64, № 4. – P. 350-358.

167. Fate of the contralateral leg after infrainguinal bypass / W.C. Tarry, D.B. Walsh, N.J.O. Birkmeyer [et al.]. – Text: visual // Journal of Vascular Surgery. – 1998. – Vol. 27, № 6. – P. 1039-1048.

168. Femoropopliteal bypass: In situ or reversed vein grafts? Ten-year results of a randomized prospective study / J. Watelet, P. Soury, J.F. Menard [et al.]. – Text: visual // Ann Vasc Surg. – 1997. – Vol. 11, № 5. – P. 510-519.

169. Fifteen years of infrapopliteal arterial reconstructions with cryopreserved venous allografts for limb salvage / C. Randon, B. Jacobs, F. De Ryck [et al.]. – Text: visual // Clinical research study. – 2010. – Vol. 51, Is.4. – P.869-877. DOI: 10.1016/j.jvs.2009.11.062

170. First non-autologous vascular access for hemodialysis: PTFE fistula / P. Jimenez-Almonacid, J.V. Del Rio, M. Lasala [et al.]. – Text: visual // Nefrologia. – 2004. – Vol. 24, № 6. – P. 559-563.

171. Foster, J.H. Experience with ethylene oxide treated freeze-dry arterial homograft's in 110 consecutive patients / J.H. Foster, E.M.A. Lance, H.W. Scott. – Text: visual // Annals of Surgery. – 1958. – Vol. 148. – P. 230-8.

172. Fresh arterial homograft transplantation: A novel concept for critical limb ischaemia / M. Prager, Th. Holzenbein, E. Aslim [et al.]. – Text: visual // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. – 2002. – Vol. 24, № 4. – P. 314-321.

173. Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic Limb-Threatening Ischemia / M.S. Conte, A.W. Bradbury, P. Kohl [et al.]. – Text: visual // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. – 2019. – Vol. 69, № 6. – P. S1-S109.e33.

174. Go, Ph. The International Atomic Energy Agency (IAEA) Programme in radiation and tissue banking: Past, present and future / Ph. Go, P.J. Morales. – Text: visual // Cell Tissue Bank. – 2003. – Vol. 4, № 2-4. – P. 69-76. PMID: 15256842 <https://doi.org/10.1023/B:CATB.0000007021.81293>.

175. Gradman, W.S. Arteriovenous fistula construction in the thigh with transposed superficial femoral vein: our initial experience / W.S. Gradman, W. Cohen, M. Haji-Aghaii. – Text: visual // Journal of Vascular Surgery. – 2001. – Vol. 33, № 5. – P. 968–75.

176. Grebe, A. NLRP3 Inflammasome and the IL-1 Pathway in Atherosclerosis / A. Grebe, F. Hoss, E. Latz. – Text: visual // Circulation Research. – 2018. – Vol. 122, №

12. – P. 1722-1740. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311362.

177. Greenhalgh, R.M. Popliteal artery aneurism, outcomes / R.M. Greenhalgh. – Text: visual // Vascular and endovascular challenges update 1978-2016 / R.M. Greenhalgh, M. Chir. – FRCS, 2016.

178. Gross, R.E. Treatment of certain aortic coarctations by homologous grafts / R.E. Gross. – Text: visual // Annals of Surgery. – 1951. – Vol. 134. – P. 753-68.

179. Guevara-Noriega, K. Cryopreserved Allografts for Treatment of Chronic Limb-Threatening Ischemia in Patients Without Autologous Saphenous Veins / K. Guevara-Noriega, G. Lucar-Lopez, J. Pomar. – Text: visual // Annals of Vascular Surgery. – 2019. – Vol. 60. – P. 379-387.

180. Guvendik, L. Popliteal aneurysm: sinister harbinger of sudden catastrophe / L. Guvendik, K. Bloor, D. Charlesworth. – Text: visual // British Journal of Surgery. – 1980. – Vol. 67. – P. 294-296.

181. Harish, A. Arteriovenous graft infection: a comparison of thigh and upper extremity grafts / A. Harish, M. Allon. – Text: visual // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2011. – Vol. 6, № 7. – P. 1739- 1743.

182. Hartman, J. Inflammation and atherosclerosis: a review of the role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis and the potential for targeted drug therapy / J. Hartman, W.H. Frishman. – Text: visual // Cardiology in Review. – 2014. – Vol. 22, № 3. – P. 147-51. DOI:10.1097/crd.000000000000021.

183. Haruguchi, H. Intimal hyperplasia and hemodynamic factors in arterial bypass and arteriovenous grafts: A review / H. Haruguchi, S. Teraoka. – Text: visual // Journal of Artificial Organs. – 2003. – Vol. 6, № 4. – P. 227-235.

184. Heikkinen, M. Projected workload for a vascular service in 2020 / M. Heikkinen, J.P. Salenius, O. Auvmen. – Text: visual // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. – 2000. – Vol.19, №4. – P. 351-355.

185. Hentschel, M. Vascular Access for Hemodialysis / M. Hentschel. – Text: visual // Nephrology rounds. – 2008. – Vol. 6, № 1. – P.504-513.

186. Hufnagel, C.A. Method for the preservation of the arterial homo- and heterografts / C.A. Hufnagel, P.J. Rabil, L.A. Reed. – Text: visual // Surgical forum, IV.

– Philadelphia: WB Saunders, 1953. – P. 162-8.

187. Human coronary vascular smooth muscle and endothelium-dependent responses after storage at -75 degrees C / D.D. Ku, M.J. Winn, T. Grigsby, J.B. Caulfield.

– Text: visual // Cryobiology. – 1992. – Vol. 29, № 2. – P. 199–209.

188. Humphries, A.L. Jr. Elevated basilic vein arteriovenous fistula / A.L. Humphries, Jr., G.L. Colborn, J.J. Wynn. – Text: visual // The American Journal of Surgery. – 1999. – Vol. 177, № 6. – P. 489-91.

189. Impact of Bypass Flow Assessment on Long-Term Outcomes in Patients with Chronic Limb-Threatening Ischemia / I. Cinara, P. Zlatanovic, M. Sladojevic [et al.]. – Text: visual // World Journal of Surgery. – 2021. – Vol. 45, № 7. – P. 2280-2289.

190. Impact of tibial bypass conduit on long-term amputation-free survival and primary patency in the Vascular Quality Initiative / V. Dalmia, M. Carnevale, P. Friedmann [et al.]. – Text: visual // Journal of Vascular Surgery. – 2022. – Vol. 75, № 4. – P. 1351-1357. DOI: 10.1016/j.jvs.2021.10.057.

191. In Situ Vein Bypass Is Superior to Endovascular Treatment of Femoropopliteal Lesions in Chronic Limb-Threatening Ischemia / M. Lawaetz, L. Fisker, L. Lönn [et al.]. – Text: visual // Annals of Vascular Surgery. – 2020. – Vol. 67. – P. 437-447.

192. Influence of vein size (diameter) on infrapopliteal reversed vein graft patency / K.R. Wengerter, F.J. Veith, S.K. Gupta [et al.]. – Text: visual // Journal of Vascular Surgery. – 1990. – Vol. 11, № 4. – P. 525-531.

193. Inhibition of transforming growth factor- $\beta$  restores endothelial thromboresistance in vein grafts / N.K. Kapur, C. Bian, E. Lin [et al.]. – Text: visual // Journal of Vascular Surgery. – 2011. – Vol. 54, № 4. – P. 1117-1123.

194. Interleukin-6 correlates with endothelial dysfunction in young post-myocardial infarction patients / B. Erzen, M. Sabovic, M. Sebestjen [et al.]. – Text: visual // Cardiology. – 2007. – Vol. 107, № 2. – P. 111-6. DOI: 10.1159/000094588

195. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) / L. Norgren, W.R. Hiatt, J.A. Dormandy [et al.]. – Text: visual // Journal of Vascular Surgery. – 2007. – Vol. 45, № 1 (Suppl.). – P. 5-67.

196. Intimal hyperplasia and wall shear in arterial bypass graft distal anastomoses: An in vivo model study / R.S. Keynton, M.M. Evancho, R.L. Sims [et al.]. – Text: visual // Journal of Biomechanical Engineering. – 2001. – Vol. 123, № 5. – P. 464-473.
197. Intraoperative duplex monitoring of infrainguinal vein bypass procedures / B.L. Johnson, D.F. Bandyk, M.R. Back [et al.]. – Text: visual // Journal of Vascular Surgery. – 2000. – Vol. 31, № 4. – P. 678-690.
198. Intravascular ultrasound imaging before and after angioplasty for stenosis of arteriovenous fistula in hemodialysis is patients / T. Higuchi, N. Okuda, K. Aoki [et al.]. – Text: visual // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2001. – Vol.16, №1. – P. 151-5.
199. Involvement of the Restoration of Cerebral Blood Flow and Maintenance of eNOS Expression in the Prophylactic Protective Effect of the Novel Ferulic Acid Derivative FAD012 against Ischemia/Reperfusion Injuries in Rats / T. Asano, M. Xuan, N. Iwata [et al.]. – Text: visual // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24, № 11. – P. 9663. DOI: 10.3390/ijms24119663.
200. Izumi, Y. The results of in situ saphenous vein bypass for infrainguinal arterial reconstruction: Comparison between two types of valvulotomes / Y. Izumi, K. Magishi, N. Shimizu. – Text: visual // International Journal of Angiology. – 2010. – Vol. 19, № 04. – P. 126-128.
201. Joyce, M.J. American Association of Tissue Banks: a historical reflection upon entering the 21st century / M.J. Joyce. – Text: visual // Cell Tissue Bank. – 2000. – Vol. 11. – P. 5–8. PMID: 15256964 <https://doi.org/10.1023/A:1010136408283>
202. Kalter, E.S. Tissue banking programmes in Europe / E.S. Kalter, T.M. de By. – Text: visual // British Medical Bulletin. – 1997. – Vol. 53, № 4. – P. 798–816. PMID: 9536529 <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a011649>.
203. Kamyar, M.M. Limb complaints after autogenous arteriovenous fistula creation in chronic hemodialysis patients / M.M. Kamyar, M.H. Saeed Modaghegh, G. Kazemzadeh. – Text: visual // Seminars in Vascular Surgery. – 2016. – Vol. 29, №4. – P. 172–177.
204. Klen, R. Establishment of the 1st European tissue bank and a vision of the future of tissue banking / R. Klen. – Text: visual // Cell Tissue Bank. – 2004. – Vol. 5, №

3. – P. 185-189. PMID: 15509907 <https://doi.org/10.1023/B:CATB.0000046064.37862.b0>

205. Knox, W.G. Long-term appraisal of aortic and arterial homografts implanted in years 1954-1957 / W.G. Knox, R.E. Miller. – Text: visual // Annals of Surgery. – 1970. – Vol. 172, № 6. – P. 1076–1078.

206. Konner, K. History of vascular access for haemodialysis / K. Konner. – Text: visual // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2005. – Vol. 20, № 12. – P. 2629-2635.

207. Kovalic, A.J. Outcome of ProCol, a bovine mesenteric vein graft, in infrainguinal reconstruction / A.J. Kovalic, D.K. Beattie, A.H. Davies. – Text: visual // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. – 2002. – Vol. 24, № 6. – P. 533-4. DOI: 10.1053/ejvs.2002.1710.

208. Leighton, F. A central role of eNOS in the protective effect of wine against metabolic syndrome / F. Leighton, S. Miranda-Rottmann, I. Urquiaga. – Text: visual // Cell Biochemistry and Function. – 2006. – Vol. 24, № 4. – P. 291-8. DOI: 10.1002/cbf.1269.

209. Lewis, P.J. Clinical pharmacology and potential of prostacyclin / P.J. Lewis, C.T. Dollery. – Text: visual // British Medical Bulletin. – 1983. – Vol. 39, № 3. – P. 281-4. DOI: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a071834.

210. Libby, P. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis / P. Libby, P.M. Ridker, G.K. Hansson. – Text: visual // Nature. – 2011. – Vol. 473(7347). – P. 317-25. DOI: 10.1038/nature10146.

211. Lindsay, R.M. Monitoring vascular access flow / R.M. Lindsay, J.K. Leypoldt. – Text: visual // Advances in Renal Replacement Therapy. – 1999. – Vol. 6, № 3. – P. 273-7.

212. Longest, P.W. Numerical Simulation of Wall Shear Stress Conditions and Platelet Localization in Realistic End-to-Side Arterial Anastomoses / P.W. Longest, C. Kleinstreuer. – Text: visual // Journal of Biomechanical Engineering. – 2003. – Vol. 125, № 5. – P. 671-681.

213. Long-term follow-up of last autogenous option arm vein bypass / D.R. Robinson, R.L. Varcoe, W. Chee [et al.]. – Text: visual // ANZ Journal of Surgery. –

2013. – Vol. 83, № 10. – P. 769-773.

214. Long-Term Results and Risk Analysis of Redo Distal Bypass for Critical Limb Ischemia / T. Kobayashi, M. Hamamoto, M. Ozawa [et al.]. – Text: visual // Annals of Vascular Surgery. – 2020. – Vol. 68. – P. 409-416.

215. Long-term results of cryopreserved allografts in aortoiliac graft infections / S. Weiss, B. Bachofen, M.K. Widmer [et al.]. – Text: visual // Journal of Vascular Surgery. – 2021. – Vol. 74, № 1. – P. 268-275. DOI: 10.1016/j.jvs.2020.12.070.

216. Long-term results of endoscopic versus open saphenous vein harvest for lower extremity bypass / W. Julliard, J. Katzen, M. Nabozny [et al.]. – Text: visual // Annals of Vascular Surgery. – 2011. – Vol. 25, № 1. – P. 101-107.

217. Long-term results of infrainguinal arterial reconstruction with spliced veins are equal to results with non-spliced veins / T. Eugster, P. Stierli, G. Fischer, L. Gürke. – Text: visual // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. – 2001. – Vol. 22, № 2. – P. 152-156.

218. Lower Extremity Arterial Bypass with Arm Vein Conduits and Literature Review / D.-J. Park, Y.-J. Park, K.W. Yoon [et al.]. – Text: visual // Vascular Specialist International. – 2016. – Vol. 32, № 4. – P. 160-165.

219. Lower Extremity Bypass Using Bovine Carotid Artery Graft (Artegraft): An Analysis of 124 Cases with Long Term Results / P. Lindsey, A. Echeverria, M. Cheung [et al.]. – Text: visual // World Journal of Surgery. – 2018. – Vol. 42, № 1. – P. 295–301. DOI: 10.1007/s00268-017-4161-x.

220. Mamode, N. Graft type for femoro-popliteal bypass surgery / N. Mamode, R.N. Scott. – Text: visual // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2000. – № 2. – P. CD001487.

221. Management of infected hemodialysis access grafts using cryopreserved human vein allografts / P.H. Lin, W.T. Brinkman, T.T. Terramani, A.B. Lumsden. – Text: visual // The American Journal of Surgery. – 2002. – Vol. 184, № 1. – P. 31-6. DOI: 10.1016/s0002-9610(02)00894-2.

222. Masood, I. Endothelin-1 is a mediator of intimal hyperplasia in organ culture of human saphenous vein / I. Masood, K.E. Porter, N.J.M. London. – Text: visual //

British Journal of Surgery. – 1997. – Vol. 84, № 4. – P. 499-503.

223. Matsushita, M. Relationship between the diameter of the vein graft and postoperative ankle brachial pressure index following femoro-popliteal bypass / M. Matsushita, T. Ikezawa, H. Banno. – Text: visual // International Angiology. – 2008. – Vol. 27, № 4. – P. 329-332.

224. McBride, O.M.B. Follow-up and surveillance of vein grafts: When and how to intervene to prevent complications / O.M.B. McBride, R.T.A. Chalmers. – Text: visual // The Journal of Cardiovascular Surgery. – 2017. – Vol. 58, № 2. – P. 284-292.

225. Meta-analysis of polytetrafluoroethylene bypass grafts to infrapopliteal arteries / M. Albers, V.M. Battistella, M. Romiti [et al.]. – Text: visual // Journal of Vascular Surgery. – 2003. – Vol. 37. – P. 1263-1269

226. Mettl14 mediates the inflammatory response of macrophages in atherosclerosis through the NF-κB/IL-6 signaling pathway / Y. Zheng, Y. Li, X. Ran [et al.]. – Text: visual // Cellular and Molecular Life Sciences. – 2022. – Vol. 79, № 6. – P. 311. DOI: 10.1007/s00018-022-04331-0.

227. Minimum Internal Diameter of the Greater Saphenous Vein Is an Important Determinant of Successful Femorodistal Bypass Grafting that Is Independent of the Quality of the Runoff / Y. Ishii, J.A. Gossage, R. Dourado [et al.]. – Text: visual // Vascular. – 2004. – Vol. 12, № 4. – P. 225-233.

228. Molecular cloning and characterization of human nitric oxide endothelial synthase / P.A. Marsden, C.T. Schappert, H.S. Chen [et al.]. – Text: visual // FEBS Lett. – 1992. – Vol. 307, № 3. – P. 287-93. DOI:10.1016/0014-5793(92)80697-F.

229. Moody, A.P. In situ versus reversed femoropopliteal vein grafts: Long-term follow-up of a prospective, randomized trial / A.P. Moody, P.R. Edwards, P.L. Harris. – Text: visual // British Journal of Surgery. – 1992. – Vol. 79, № 8. – P. 750-752.

230. Morales, P.J. The evolution and impact of the International Atomic Energy Agency (IAEA) program on radiation and tissue banking in Asia and the Pacific region / P.J. Morales, Ph. Go. – Text: visual // Cell Tissue Bank. – 2009. – Vol. 10, № 2. – P. 87-91. PMID: 18575961 <https://doi.org/10.1007/s10561-008-9089-9>

231. Morales, P.J. The future role of the professional associations in the promotion

of tissue banking activities in Asia and the Pacific and in the Latin America regions / P.J. Morales, Y. Vajardul, I. Alvarez. – Text: visual // Cell Tissue Bank. – 2011. – Vol. 12, № 4. – P. 319-327. PMID: 20714808 <https://doi.org/10.1007/s10561-010-9214-4>

232. Morrissey, M. Willem J. Kolff (1911-2009): physician, inventor and pioneer: father of artificial organs / M. Morrissey. – Text: visual // Journal of Medical Biography. – 2012. – Vol. 20, № 3. – P. 136-138.

233. Multicenter evaluation of the bovine mesenteric vein bioprostheses for hemodialysis access in patients with an earlier failed prosthetic graft / H.E. Katzman, M.H. Glickman, A.F. Schild [et al.]. – Text: visual // Journal of the American College of Surgeons. – 2005. – Vol. 201, № 2. – P. 223–230. DOI: [10.1016/j.jamcollsurg.2005.03.040](https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2005.03.040).

234. Munjal, A. Atherosclerosis: orchestrating cells and biomolecules involved in its activation and inhibition / A. Munjal, R. Khandia. – Text : visual // Advances in Protein Chemistry and Structural Biology. – 2020. – Vol. 120. – P. 85-122.

235. Neville, R.F. Tibial bypass for limb salvage using polytetrafluoroethylene and a distal vein patch / R.F. Neville, B. Tempesta, A.N. Sidway. – Text: visual // Journal of Vascular Surgery. – 2001. – Vol. 33, № 2. – P. 266-71; discussion 271-2. DOI: [10.1067/mva.2001.113131](https://doi.org/10.1067/mva.2001.113131).

236. New ultrasound approaches to dialysis access monitoring / M. Paun, K. Beach, S. Ahmad [et al.]. – Text: visual // American Journal of Kidney Diseases. – 2000. – Vol.35, №3. – P. 477-81.

237. Newby, A.C. Molecular mechanisms in intimal hyperplasia / A.C. Newby, A.B. Zaltsman. – Text: visual // The Journal of Pathology. – 2000. – Vol. 190, № 3. – P. 300-309.

238. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Recommendations: update 2006. – 2006. – 406 p. – Text: visual.

239. Non-HLA antibodies targeting vascular receptors enhance alloimmune response and microvasculopathy after heart transplantation / N.E. Hiemann, R. Meyer, E. Wellnhofer [et al.]. – Text: visual // Transplantation. – 2012. – Vol. 94. – P. 919–924. DOI: [10.1097/TP.0b013e3182692ad2](https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3182692ad2).

240. Novel cardiovascular biomarkers associated with peripheral arterial disease in men screened for abdominal aortic aneurysm / A. Dakhel, A.A. Memon, M. Zarrouk [et al.]. – Text: visual // *Vasa*. – 2022. – Vol. 51, № 3. – P. 167-173. DOI: 10.1024/0301-1526/a000999.
241. Nucleotide-Binding Oligomerization Domain-Like Receptor Protein 3 Deficiency in Vascular Smooth Muscle Cells Prevents Arteriovenous Fistula Failure Despite Chronic Kidney Disease / X. Ding, J. Chen, C. Wu [et al.]. – Text: visual // *Journal of the American Heart Association*. – 2019. – Vol. 8, №1. – P. e011211.
242. Open versus endoscopic great saphenous vein harvest for lower extremity revascularization of critical limb ischemia / V.J. Santo, P.T. Dargon, A.F. Azarbal [et al.]. – Text: visual // *Journal of Vascular Surgery*. – 2014. – Vol. 59, № 2. – P. 427-434.
243. Optimal conduit choice in the absence of single-segment great saphenous vein for below-knee popliteal bypass / J.T. McPhee, N.R. Barshes, C.K. Ozaki [et al.]. – Text: visual // *Journal of Vascular Surgery*. – 2012. – Vol. 55, № 4. – P. 1008-1014.
244. Optimizing infrainguinal arm vein bypass patency with duplex ultrasound surveillance and endovascular therapy / P.A. Armstrong, D.F. Bandyk, J.S. Wilson [et al.]. – Text: visual // *Journal of Vascular Surgery*. – 2004. – Vol. 40, № 4. – P. 724-731.
245. Orexin A protects against cerebral ischemia-reperfusion injury by enhancing reperfusion in ischemic cortex via HIF-1 $\alpha$ -ET-1/eNOS pathway / M. Zhu, X. Li, J. Guo [et al.]. – Text: visual // *Brain Research Bulletin*. – 2024. – Vol. 218. – P. 111105. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2024.111105.
246. Outcome of infrainguinal single-segment great saphenous vein bypass for critical limb ischemia is superior to alternative autologous vein bypass, especially in patients with high operative risk / E. Arvela, M. Venermo, M. Söderström [et al.]. – Text: visual // *Annals of Vascular Surgery*. – 2012. – Vol. 26, № 3. – P. 396-403.
247. Outcomes of vascular allograft transplants in the autonomous community of Catalonia, Spain / K.A. Guevara-Noriega, M.A. Villamizar, J.G. Castro-Rios, J.L. Pomar. – Text: visual // *Circulation*. – 2021. – Vol. 89, № 6. – P. 797-805. DOI: 10.1161/CIRU.1.20001069.
248. Outflow resistance and early occlusion of infrainguinal bypass grafts / G.G.

Cooper, C. Austin, E. Fitzsimmons [et al.]. – Text: visual // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. – 1990. – Vol. 4, № 3. – P. 279-283.

249. Pantelias, K. Vascular access today / K. Pantelias, E. Grapsa. – Text: visual // World Journal of Nephrology. – 2012. – Vol. 1, № 3. – P. 69-78.

250. Patency and limb salvage after infrainguinal bypass with severely compromised («Blind») outflow / T.R. Desai, S.L. Meyerson, C.L. Skelly [et al.]. – Text: visual // Archives of Surgery. – 2001. – Vol. 136, № 6. – P. 635-642.

251. Patency of ePTFE Arteriovenous Graft Placements in Hemodialysis Patients: Systematic Literature Review and Meta-Analysis / R.J. Halbert, G. Nicholson, R.J. Nordyke [et al.]. – Text: visual // Kidney360. – 2020. – Vol. 1, № 12. – P. 1437-1446. DOI: 10.34067/KID.0003502020.

252. Peripheral artery reconstructions using cryopreserved arterial allografts in infected fields / C.L. Furlough, A.K. Jain, K.J. Ho [et al.]. – Text: visual // Journal of Vascular Surgery. – 2019. – Vol. 70, № 2. – P. 562-568. DOI: 10.1016/j.jvs.2018.10.111.

253. Peritoneal dialysis reduces the use of non-native fistula access in dialysis programs / D.J. Hirsch, K.K. Jindal, D.E. Schaubel, S.S. Fenton. – Text: visual // Advances in Peritoneal Dialysis. – 1999. – №15. – P. 121-4.

254. Phenotypic modulation of smooth muscle cells after arterial injury is associated with changes in the distribution of laminin and fibronectin / J. Thyberg, K. Blomgren, J. Roy [et al.]. – Text: visual // Journal of Histochemistry and Cytochemistry. – 1997. – Vol. 45, № 6. – P. 837-846.

255. Podlaha, J. Twenty years operating experience for popliteal artery aneurysm / J. Podlaha. – Text: visual // Acta Chirurgica Belgica. – 2007. – Vol. 107, № 5. – P. 540-3. DOI: 10.1080/00015458.2007.11680118

256. Poredoš, P. Relationship between endothelial function of micro- and macrocirculation in patients with peripheral arterial disease / P. Poredoš, H. Bešić, L. Jeraj. – Text: visual // Vasa. – 2017. – Vol. 46, № 1. – P. 17-22. DOI: 10.1024/0301-1526/a000587.

257. Preoperative angiographic score and intraoperative flow as predictors of the mid-term patency of infrapopliteal bypass grafts / A. Albäck, W.D. Roth, L. Ihlberg [et

al.]. – Text: visual // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. – 2000. – Vol. 20, № 5. – P. 447-453.

258. Preservation for Future use of the Autologous Saphenous Vein during femoropopliteal Bypass Surgery is Inexpedient / M. Dirven, D.M. Scharn, J.D. Blankensteijn, J.A. van der Vliet. – Text: visual // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. – 2008. – Vol. 36, № 4. – P. 420-423.

259. Preservation of endothelium-dependent relaxation in atherosclerotic mice with endothelium-restricted endothelin-1 overexpression / M.O.R. Mian, N. Idris-Khodja, M.W. Li [et al.]. – Text: visual // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. – 2013. – Vol. 347, № 1. – P. 30-7. DOI: 10.1124/jpet.113.206532.

260. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with peripheral artery disease / N. Schahab, S. Mansuroglu, C. Schaefer [et al.]. – Text: visual // Vascular. – 2021. – Vol. 29, № 3. – P. 363-371. DOI: 10.1177/1708538120957491.

261. Prospective randomized comparison of in situ and reversed infrapopliteal vein grafts / P.L. Harris, F.J. Veith, G.P. Shanik [et al.]. – Text: visual // British Journal of Surgery. – 1993. – Vol. 80, № 2. – P. 173-176.

262. Prospective randomized multicenter comparison of in situ and reversed vein infrapopliteal bypasses / K.R. Wengerter, F.J. Veith, S.K. Gupta [et al.]. – Text: visual // Journal of Vascular Surgery. – 1991. – Vol. 13, № 2. – P. 189-199

263. Prospective randomized study on reversed saphenous vein infrapopliteal bypass to treat limb-threatening ischemia: Common femoral artery versus superficial femoral or popliteal and tibial arteries as inflow / E. Ballotta, L. Renon, A. De Rossi [et al.]. – Text: visual // Journal of Vascular Surgery. – 2004. – Vol. 40, № 4. – P. 732-740.

264. Prostacyclin, atherothrombosis, and cardiovascular disease / E. Arehart, S. Gleim, Z. Kasza [et al.]. – Text: visual // Current Medicinal Chemistry. – 2007. – Vol. 14, № 20. – P. 2161-9. DOI: 10.2174/092986707781389637.

265. Prosthetic above-knee femoropopliteal bypass grafting: five-year results of a randomized trial / R.M. Green, W.M. Abbott, T. Matsumoto [et al.]. – Text: visual // Journal of Vascular Surgery. – 2000. – Vol. 31, № 3. – P. 417-425.

266. Protective effect of eNOS overexpression against ischemia/reperfusion injury

in small-for-size liver transplantation / Bo Zhang, Qiu-Hua Liu, Cui-Jie Zhou [et al.]. – Text: visual // Experimental and Therapeutic Medicine. – 2016. – Vol. 12, № 5. – P. 3181-3188. DOI: 10.3892/etm.2016.3762.

267. Protective Effect of Resveratrol against Ischemia-Reperfusion Injury via Enhanced High Energy Compounds and eNOS-SIRT1 Expression in Type 2 Diabetic Female Rat Heart / N. Fourny, C. Lan, E. Sérée [et al.]. – Text: visual // Nutrients. – 2019. – Vol. 11, № 1. – P. 105. DOI: 10.3390/nu11010105.

268. Protective Effect of Vaccinium myrtillus Extract on X-Ray Irradiation-Induced Retinal Toxicity via eNOS and 8-OHdG expression / H. Fındık, M. Gökhan Aslan, M. Okutucu [et al.]. – Text: visual // Cells Tissues Organs. – 2024. – Vol. 213, № 3. – P. 255-264. DOI: 10.1159/000532011.

269. Protective Effects of Shenfu Injection against Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury via Activation of eNOS in Rats / Yan-Yan Wang, Yan-Yan Li, Lin Li [et al.]. – Text: visual // Biological and Pharmaceutical Bulletin. – 2018. – Vol. 41, № 9. – P. 1406-1413. DOI: 10.1248/bpb.b18-00212.

270. Qian, J. Post-translational regulation of endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelium / J. Qian, D. Fulton. – Text: visual // Frontiers in Physiology. – 2013. – Vol. 4. – P. 347. DOI:10.3389/fphys.2013.00347. PMC 3861784. PMID 24379783.

271. Recent Results of In Situ Abdominal Aortic Reconstruction with Cryopreserved Arterial Allograft / S.-H. Heo, Y.-W. Kim, S.-Y. Woo [et al.]. – Text: visual // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. – 2017. – Vol. 53, № 2. – P. 158-167. DOI: 10.1016/j.ejvs.2016.07.090.

272. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: Revised version / R.B. Rutherford, J.D. Baker, C. Ernst [et al.]. – Text: visual // Journal of Vascular Surgery. – 1997. – Vol. 26. – P. 516-538.

273. Release of thrombomodulin from endothelial cells by concerted action of TNF-alpha and neutrophils: in vivo and in vitro studies. / M.W. Boehme, Y. Deng, U. Raeth [et al.]. – Text: visual // Immunology. – 1996. – Vol. 87, № 1. – P. 134-140.

274. Results of cryopreserved arterial allograft replacement for thoracic and

thoracoabdominal aortic infections / T. Couture, J. Gaudric, J.-M. Davaine [et al.]. – Text: visual // Journal of Vascular Surgery. – 2021. – Vol. 73, № 2. – P. 626-634. DOI: 10.1016/j.jvs.2020.05.052.

275. Results of Infrageniculate Bypasses Using the Profunda Femoris Artery as Inflow Source / G. Illuminati, F.G. Calio, G. Pizzardi [et al.]. – Text: visual // Annals of Vascular Surgery. – 2018. – Vol. 47. – P. 188-194.

276. Ridker, P.M. Interleukin-6 Signaling and Anti-Interleukin-6 Therapeutics in Cardiovascular Disease / P.M. Ridker, M. Rane. – Text: visual // Circulation Research. – 2021. – Vol. 128, № 11. – P. 1728-1746. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319077.

277. Role of ATP-Sensitive Potassium Channel (KATP) and eNOS in Mediating the Protective Effect of Nicorandil in Cyclophosphamide-Induced Cardiotoxicity / M. M. Refaie, S. Shehata, M. El-Hussieny [et al.]. – Text: visual // Cardiovascular Toxicology. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 71-81. DOI: 10.1007/s12012-019-09535-8.

278. Roles of eNOS in atherosclerosis treatment / F.F. Hong, X.Y. Liang, W. Liu [et al.]. – Text: visual // Inflammation Research. – 2019. – Vol. 68, № 6. – P. 429-441. DOI: 10.1007/s00011-019-01229-9.

279. Saphenous Vein Versus PTFE for Above-Knee Femoropopliteal Bypass. A Review of the Literature / P. Klinkert, P.N. Post, P.J. Breslau, J.H. van Bockel. – Text: visual // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. – 2004. – Vol. 27, № 4. – P. 357-362.

280. Sex, Endothelial Cell Functions, and Peripheral Artery Disease / S.P. Cartland, Ch.P. Stanley, C. Bursill [et al.]. – Text: visual // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24, № 24. – P. 17439. DOI: 10.3390/ijms242417439.

281. Shiba, Y. Prostacyclin: a potential new target for endothelial progenitor cell-mediated angiogenesis / Y. Shiba, U. Ikeda.. – Text: visual // Circulation Journal. – 2013. – Vol. 77, № 4. – P. 906-7. DOI: 10.1253/circj. cj-13-0143. Epub 2013 Feb 14.

282. Sidawy, A.P. Rutherford's Vascular Surgery and Endovascular Therapy / A.P. Sidawy, B.A. Perler. – 9th ed. – Glazgo : Elsevier, 2018. – Vol. 2. – 2832 p. – Text: visual.

283. Spliced Arm Vein Grafts Are a Durable Conduit for Lower Extremity Bypass

/ K.L. McGinigle, L. Pascarella, C.K. Shortell [et al.]. – Text: visual // Annals of Vascular Surgery. – 2015. – Vol. 29, № 4. – P. 716-721.

284. Stone, P.A. Inflammatory biomarkers in peripheral arterial disease / P.A. Stone, M. Yacoub. – Text: visual // Seminars in Vascular Surgery. – 2014. – Vol. 27, № 3-4. – P. 148-51. DOI: 10.1053/j.semvascsurg.2015.01.009.

285. Successful resection of a large aneurysm of the upper abdominal aorta and replacement with homograft / S.N. Etheredge, J. Yee, J.V. Smith [et al.]. – Text: visual // Surgery. – 1955. – Vol. 38, № 6. – P. 1071-81. PMID: 13274266.

286. Successful resection of fusiform aneurysm of aortic arch with replacement by homograft / M.E. DeBakey, E.S. Crawford, D.A. Cooley [et al.]. – Text: visual // Surgery gynecology & obstetrics. – 1957. – Vol. 105, № 6. – P. 657-64. PMID: 13495827.

287. Surovi, H. Biomarkers and Genetics in Peripheral Artery Disease / H. Surovi, B.H. Annex. – Text: visual // Clinical Chemistry. – 2017. – Vol. 63, № 1. – P. 236-244. Doi: 10.1373/clinchem.2016.263798.

288. Technical factors affecting autogenous vein graft failure: Observations from a large multicenter trial / A. Schanzer, N. Hevelone, C.D. Owens [et al.]. – Text: visual // Journal of Vascular Surgery. – 2007. – Vol. 46, № 6. – P. 1180-1190.

289. Technical modifications in endoscopic vein harvest techniques facilitate their use in lower extremity limb salvage procedures / J.C. Jimenez, P.F. Lawrence, D.A. Rigberg, W.J. Quinones-Baldrich. – Text: visual // Journal of Vascular Surgery. – 2007. – Vol. 45, № 3. – P. 549-553.

290. Ten-Year Experience of Using Cryo-preserved Arterial Allografts for Distal Bypass in Critical Limb Ischaemia / S. Masmejan, C. Deslarzes-Dubuis, S. Petitprez [et al.]. – Text: visual // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. – 2019. – Vol. 57, № 6. – P. 823-831.

291. The effect of graft configuration on 30-day failure of infrapopliteal bypasses / B.N. Nguyen, R.F. Neville, M. Abugideiri [et al.]. – Text: visual // Journal of Vascular Surgery. – 2014. – Vol. 59, № 4. – P. 1003-1008.

292. The effect of vein diameter on patency of in situ grafts / J.B. Towne, D.D. Schmitt, G.R. Seabrook, D.F. Bandyk. – Text: visual // The Journal of Cardiovascular

Surgery. – 1991. – Vol. 32, № 2. – P. 192-196.

293. The function of permanent vascular access / J.A. Rodriguez, L. Armadans, E. Ferer [et al.]. – Text: visual // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2000. – Vol. 15, № 3. – P. 402-408.

294. The impact of the International Atomic Energy Agency (IAEA) program on radiation and tissue banking in Cuba / P.J. Morales, E.O. Sanchez Noda, R.L. Rodriguez Cardona, I. Otero. – Text: visual // Cell and Tissue Banking. – 2009. – Vol. 10, № 2. – P. 149-152. PMID: 18575959 <https://DOI.org/10.1007/s10561-008-9098-8>.

295. The importance of graft blood flow and peripheral outflow resistance for early patency in infrainguinal arterial reconstructions / K.D. Wölfle, H. Bruijnen, A. Morski [et al.]. – Text: visual // Vasa. Journal of Vascular Diseases. – 1999. – Vol. 28, № 1. – P. 34-41.

296. The importance of the nitric oxide-cGMP pathway in age-related cardiovascular disease: Focus on phosphodiesterase-1 and soluble guanylate cyclase / K. Golshiri, E.A. Ataabadi, E.C. Portilla Fernandez [et al.]. – Text: visual // Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. – 2020. – Vol. 127, № 2. – P. 67-80. DOI: 10.1111/bcpt.13319.

297. The myth of the in situ graft: Superiority in infrainguinal bypass surgery? / J.A. Lawson, M.J.D. Tangelander, A. Algra, B.C. Eikelboom. – Text: visual // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. – 1999. – Vol. 18, № 2. – P. 149-157. DOI: 10.1053/ejvs.1999.0865

298. The Role of Circulating Biomarkers in Peripheral Arterial Disease / G. Saenz-Pipaon, E. Martinez-Aguilar, J. Orbe [et al.]. – Text: visual // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22, № 7. – P. 3601. DOI: 10.3390/ijms22073601

299. The Society for Vascular Surgery: clinical practice guidelines for the surgical placement and maintenance of arteriovenous hemodialysis access / A.N. Sidawy, L.M. Spergel, A. Besarab [et al.]. – Text: visual // Journal of Vascular Surgery. – 2008. – Vol. 48, № 5. – P. 2S-25S.

300. The use of cryopreserved aortoiliac allograft for aortic reconstruction in the United States / M.P. Harlander-Locke, L.K. Harmon, P.F. Lawrence [et al.]. – Text: visual

// Journal of Vascular Surgery. – 2014. – Vol. 59, № 3. – P. 669-674.

301. Thomas, G. The Bakerian lecture: Osmotic force / G. Thomas. – Text: visual // Philosophical Transactions of the Royal Society. – 1854. – Vol. 144. – P. 111-128.

302. Tissue banking in Asia Pacific region: past, present and future / A. Nather, F.S.Y. Mandy, T. Ning, W. Kaiying. – Text: visual // Cell and Tissue Banking. – 2018. – Vol. 19, № 2. – P. 229-240. PMID: 29696489 <https://DOI.org/10.1007/s10561-018-9697-y>.

303. Tissue banking in South Africa: a 19-year history / B.G.P. Lindeque, A.M. Lindeque, H. Hausner, T.L.B. Le Roux. – Text: visual // Cell and Tissue Banking. – 2005. – Vol. 6, № 1. – P. 65-70. PMID: 15735902 <https://DOI.org/10.1007/s10561-005-5887-5>.

304. Tracking and Therapeutic Value of Human Adipose Tissue-derived Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Reducing Venous Neointimal Hyperplasia Associated with Arteriovenous Fistula / B. Yang, A. Brahmbhatt, E. Nieves Torres [et al.]. – Text: visual // Radiology. – 2016. – Vol. 279, № 2. – P. 513-22.

305. Treatment of popliteal artery aneurysms by means of cryopreserved homograft / L. Mezzetto, L. Scorsone, R. Pacca [et al.]. – Text: visual // Annals of Vascular Surgery. – 2015. – Vol. 29, № 6. – P. 1090-6. DOI: 10.1016/j.avsg.2015.02.007. Epub 2015 May 19. DOI: 10.1016/j.avsg.2015.02.007.

306. Tyrrell, D.J. Ageing and atherosclerosis: vascular intrinsic and extrinsic factors and potential role of IL-6 / D.J. Tyrrell, D.R. Goldstein. – Text: visual // Nature Reviews Cardiology. – 2021. – Vol. 18, № 1. – P. 58-68. DOI: 10.1038/s41569-020-0431-7.

307. United States food and drug administration regulation of gene and cell therapies / A.M. Bailey, J. Arcidiacono, K.A. Benton [et al.]. – Text: visual // Advances in Experimental Medicine and Biology. – 2015. – Vol. 871. – P. 1–29. PMID: 26374210 [https://DOI.org/10.1007/978-3-319-18618-4\\_1](https://DOI.org/10.1007/978-3-319-18618-4_1)

308. Unmet Needs in Cryopreserved Arterial Allograft Implantation for Peripheral Vascular Graft Infections / A.R. Tatar, L. Derycke, F. Cochennec [et al.]. – Text: visual // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. – 2020. – Vol. 60, № 5. – P.

788-789. DOI: 10.1016/j.ejvs.2020.08.001.

309. Upregulation of eNOS and unchanged energy metabolism in increased susceptibility of the aging type 2 diabetic GK rat heart to ischemic injury / M. Desrois, K. Clarke, C. Lan [et al.]. – Text: visual // American Journal of Physiology-Heart and Circulatory. – 2010. – Vol. 299, № 5. – P. H1679-86. DOI: 10.1152/ajpheart.00998.2009.

310. Use of bovine mesenteric vein in rescue vascular access surgery / F. Benedetto, G. Carella, S. Lentini [et al.]. – Text: visual // The Journal of Vascular Access. – 2010. – Vol. 11, № 2. – P. 112-4. DOI: 10.1177/112972981001100205.

311. Use of cryopreserved cadaveric vein allograft for hemodialysis access precludes kidney transplantation because of allosensitization / B. Benedetto, G. Lipkowitz, R. Madden [et al.]. – Text: visual // Journal of Vascular Surgery. – 2001. – Vol. 34, № 1. – P. 139-42. DOI: 10.1067/mva.2001.114206.

312. Value of the deep femoral artery as alternative inflow source in infrainguinal bypass surgery / B. Dorweiler, T. Friess, F. Duenschede [et al.]. – Text: visual // Annals of Vascular Surgery. – 2014. – Vol. 28, № 3. – P. 633-639.

313. Vascular access for hemodialysis: postoperative evaluation and function monitoring / K. Leivaditis, S. Panagoutsos, A. Roumeliotis [et al.]. – Text: visual // International Urology and Nephrology. – 2014. – Vol. 46, № 2. – P. 403-409.

314. Vascular Aging Detected by Peripheral Endothelial Dysfunction Is Associated With ECG-Derived Physiological Aging / T. Toya, A. Ahmad, Z. Attia [et al.]. – Text: visual // Journal of the American Heart Association. – 2021. – Vol. 10, № 3. – P. e018656. DOI: 10.1161/JAHA.120.018656.

315. Vascular gene expression in mice overexpressing human endothelin-1 targeted to the endothelium / S.M. Simeone, M.W. Li, P. Paradis, E.L. Schiffrin. – Text: visual // Physiological Genomics. – 2011. – Vol. 43. – P. 148–160. DOI:10.1152/physiolgenomics.00218.2009.

316. Vascular Low-Frequency Disease Consortium. The use of cryopreserved aortoiliac allograft for aortic reconstruction in the United States / M.P. Harlander-Locke, L.K. Harmon, P.F. Lawrence [et al.]. – Text: visual // Journal of Vascular Surgery. – 2014. – Vol. 59. – P. 669–674.

317. Vita, J.A. Does endothelial dysfunction contribute to the clinical status of patients with peripheral arterial disease? / J.A. Vita, N.M. Hamburg. – Text: visual // Canadian Journal of Cardiology. – 2010. – Vol. 26 (Suppl. A). – P. 45A-50A. DOI: 10.1016/s0828-282x(10)71062-x.
318. Wagrowska-Danilewicz, M. Immunohistochemical study of endothelin-1 (ET-1) in human acute renal allograft rejection / M. Wagrowska-Danilewicz, M. Danilewicz. – Text: visual // Polish Journal of Pathology. – 2003. – Vol. 54, № 2. – P. 95-100.
319. Walking-induced endothelial dysfunction predicts ischemic cardiovascular events in patients with intermittent claudication / R. Migliacci, G. Guglielmini, C. Busti [et al.]. – Text: visual // Vascular Medicine. – 2021. – Vol. 26, № 4. – P. 394-400. DOI: 10.1177/1358863X211001927.
320. Watts, S.H. The suture of blood vessels. Implantation and transplantation of vessels and organs. An historical and experimental study / S.H. Watts. – Text: visual // Annals of Surgery. – 1907. – Vol. 46. – P. 373-404. DOI: 10.1097/00000658-190709000-00008.
321. Why patencies of femoropopliteal bypass grafts with distal end-to-end anastomosis are comparable with end-to-side anastomosis / M. Hoedt, T. How, P. Poyck, C. Wittens. – Text: visual // Annals of Cardiothoracic Surgery. – 2015. – Vol. 21, № 2. – P. 157-164.
322. Wilson, S. E. Vascular access: principles and practice / S.E. Wilson. – 5th ed. – LWW, 2010. – 317 p. – Text: visual.