© Мовчан О.В., Титкова А.В.
УДК 616–006.04:617–089

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ НЕСПРОМОЖНОСТІ ШВІВ АНАСТОМОЗІВ У ХВОРИХ НА ОНКОПАТОЛОГІЮ*

Мовчан О.В., Титкова А.В.

Харківська медична академія післядипломної освіти

Кафедра клінічної патофізіології, топографічної анатомії та оперативної хірургії Харків, Україна

Следует признать, что создание оптимальных условий для заживления кишечных швов является основным резервом улучшения результатов при хирургическом вмешательстве на органах желудочно-кишечного тракта. Актуальным вопросом патофизиологии, связанная с онкопатологией остается несостоятельность швов анастомозов и стом. Цель работы - определение патофизиологических механизмов и критериально-значимых показателей несостоятельности швов анастомозов. При изучении данного вопроса проведен анализ непосредственных результатов лечения 74 больных, составивших исследовательскую группу, которым оперативное лечение выполнялось в радикальном объеме. Пациентов были разделены в зависимости от наличия несостоятельности анастомозов на две группы: Иа группа - пациенты которых был прооперирован по поводу рака желудка и в которых было установлено несостоятельность анастомозов - 16 Иа группа 58 пациента - каким было проведено оперативное вмешательство и в которых не было установлено несостоятельности. Больные каждой группы были распределены по четырем подгруппам в зависимости от наличия нестабильности микросателлитов в локусах BAT-25 BAT-26. Результаты Наличие у больных раком желудка Streptococcus Bovis, может быть ранним маркером развития заболевания. Ведущим метаболическим профилем микробиоценоза при развитии рака желудка, является значительное накопление биогенных аминов. Анализ результатов исследования показывает, что несостоятельность анастомозов у больных раком желудка сопровождается глубокими нарушениями обмена соединительной ткани и подтверждается повышением активности эластазы, колагенолитичнои активности сыворотки крови и содержания в ней гликозаминогликанов. Показатель активности эластазы и гликозаминогликанов может быть прогностическим критерием для несостоятельности швов при осуществлении лечебных мероприятий.

Ключевые слова: микросателитный нестабильность, несостоятельность швов анастамоза, микробиоциноз.

Вступ

Актуальним питанням патофізіології, що пов'язана з онкопатологією залишається неспроможність швів анастомозів та стом. Данне ускладнення спостерігається в 2-3,5% випадків при оперативних втручань з приводу раку шлунка в 9% при операціях на тонкій і в 5-25% випадків при операціях на товстій кишці [1-4]. Імовірність неспроможності збільшується при формуванні анастомозів в умовах зміненої кишкової стінки, що спостерігається при онкопатології кишково-шлункового тракту. Слід визнати, що створення оптимальних умов для загоєння кишкових швів є основним резервом поліпшення результатів при хірургічному втручанні на органах шлунково-кишкового тракту [5, 6].

Цілісність хірургічних швів залежить від ряду причин як з боку самих органів, так і від позаорганних змін. Можна виділити три основних групи причин, що впливають на порушення цілісності анастомозів та стом при онкопатології: стан і патоморфологічні процеси, що відбувають в органах, що підлягають накладанню анастомозів; несприятливі фактори, при яких ці шви накладаються, або несприятливі фактори, що виникають в післяопераційному періоді; технічні особливості накладення швів.

Перша група причин, безумовно, є провідною з точки зору патофізіології, тому що життєздатність стінки органу в першу чергу впливає на спроможність швів кишки і анастомозів. До них відносяться: активне запалення тканин; внутрістінне і загальне порушення кровообігу; підвищення внутрикишечного тиску; гіпопротеїнемія; локальне інфікування.

В експериментальних роботах [7], присвячених вивченню загоєння анастомозів, була визначена важлива роль колагену при формуванні соустя. Так, в перші дні після хірургічного втручання відбувається масивний лізис колагену в зоні анастомозу, а процеси його синтезу пригнічені. Тому «колагенова рівновага» має вирішальне значення для збереження цілісності та герметичності кишкового шва. Інфікування ж зони шва призводить до істотного посилення процесу лізису колагену і неспроможності.

Ще одним важливим фактором, що знижує міцність шлункових і кишкових соустій, є інфікування самої зони тканин, що анастомозують [5, 8, 9]. Інфікування виникає в результаті контакту шовних каналів і шовного матеріалу (лігатурне інфікування) з просвітом органу і його вмістом, що обумовлює проникнення мікрофлори в товщу зшитих тканин з подальшим розвитком в них запальних і некротичних процесів. У зоні накладеного анастомозу на ранніх термінах, завжди є сприятливі умови для розвитку мікрофлори – наявність ішемії, живильне середовище у вигляді залишків крові, зміна pH, окисно-відновних потенціалів. Тому інфікування зони анастомозу є закономірним процесом і залежить від виду кишкового шва і концентрації мікробів, їх виду та взаємодії в просвіті органу.

Мета роботи – визначення патофізіологічних механізмів та крітеріально-значимих показників неспроможності швів анастомозів.

Матеріали та методи дослідження

При вивченні даного питання проведено аналіз безпосередніх результатів лікування 74 хворих, що склали дослідну групу, яким оперативне лікування виконувалося в радикальному обсязі (R0-втручання).

** Цитування при атестації кадрів: Мовчан О.В., Багмут І.Ю., Титкова А.В. Патофізіологічні механізми неспроможності швів анастомозів у хворих на онкопатологію. // Проблеми екології і медицини. – 2018. – Т. 22, № 1-2. – С. 43–47.*

Розподіл хворих в залежності від стадії – T2-3 N0 M0 – 17,5%, T2-3 N1-2M0 – 73,2%, T4 N1-2M0 – 9,3%. У більшості хворих (77%) була аденокарцинома. Плоскоклітинний рак зустрічався в 13,5% випадків. У всіх хворих діагноз раку був верифікований морфологічно до операції.

Пацієнтів було поділено в залежності від наявності неспроможності анастомозів на дві групи: Іа група – пацієнти яких було прооперовано з приводу раку шлунка та у яких було встановлено неспроможність анастомозів – 16, IIа група 58 пацієнта – яким було проведено оперативне втручання та у яких не було встановлено неспроможності. Хворі кожної групи були розподілені за чотирма підгрупами залежно від наявності нестабільності мікросателітів в локусах BAT-25, BAT-26 (табл.. 1.)

Таблиця 1

Розподіл хворих залежно від стабільності мікросателітів BAT-25, BAT-26 та стану швів анастомозу.

Група хворих Кількість хворих, n	Мікросателітна нестабільність, n / Клінічний ефект, n, (P±p,%)							
	BAT-25 - BAT-26 – n=35		BAT 25 – BAT 26 + n=10		BAT 25 + BAT 26 – n=20		BAT 25 + BAT 26 + n=5	
	χ^2=5,85*		χ^2=2,74		χ^2=3,52		χ^2=0,31	
I-ша n=16	8 (62,86%)	3 (14,29%)	1 (10,00%)	2 (20,00%)	1 (5,00%)	0 0	1 (20,00%)	0 0
II-га n=58	8 (8,57%)	14 (14,29%)	17 (60,00%)	6 (10,00%)	0 0	12 (20,00%)	0 0	1 (5,80%)

Дослідження проводили на депарафінізованих зрізах товщиною 4-5 мкм, із попереднім демаскуванням антигенів у цитратному буфері (pH 6,0) в микрохвильовий печі з потужністю 600 Вт протягом 10 хв. Для візуалізації продуктів реакції застосовували систему EnVision (Dako Cytomation, Данія).

Мікросателітну нестабільність оцінювали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції, використовуючи два квазімономорфних мононуклеотидних маркера BAT-25 та BAT-26.

Полімеразну ланцюгову реакцію проводили за стандартною схемою на програмуємому термоциклері «Терцик-2» виробництва «НПО ДНК-Технология», Росія.

Використовували наступні праймери для мікросателітної послідовності Bat-26: 5'-TGA CTA CTT' TGG ACT TCA GCC-3';

5'-AAC CAT TCA ACA TTT TTA ACC C-3', та

5'-TCG CCT CCA AGA ATG TAA GT-3' і

5'-TCT GCA TTT TAA CTA TGG CTC-3' для BAT-25:

Результат ПЛР оцінювали в 8% поліакриламідному гелі з наступним забарвленням в розчині бромистого етидія з концентрацією 1 мг/мл. В якості маркеру молекулярної ваги застосовували ДНК плазміди puc19, що гідролізовані ферментом HpaII.

Критерії гіпотези:- статистично значимих розходжень в ефективності препарату й немає: статистично значимі розходження в ефективності препарату і присутні.

Перевірка гіпотез здійснюється порівнянням значення критерію, що розраховується за формулою, з критичним значенням, обумовленим за таблицею при заданому числі ступенів свободи й рівні значимості p<0,05. Якщо при цьому, то гіпотеза про незалежність результатів лікування від терапії з надійністю 95% відхиляється. У противному випадку ця гіпотеза приймається.

В плазмі крові визначався вміст глікозаміногліканів, активність ферменту еластази і колагенолітична активність (КЛА) плазми крові, які здатні дати корисну інформацію про стан структурно-метаболічних і обмінних процесів в сполучній тканині. Оцінку КЛА плазми крові здійснювали по сумарній кількості (при ферментативному гідролізі) вільного і пептидно-зв'язаного оксипроліну в пробі, що діагностувалась. Для цього знаходили по калібрувальній кривій відповідне оптичній щільності значення кількості оксипроліну при довжині хвилі 570 ммк. Величину КЛА плазми крові виражали в мікромолях оксипроліну на 1л плазми крові за 1 годину (мкмоль/л·г) [12-15]. Сумарні глікозаміноглікани (кислі мукополісахариди) визначали в сироватці крові з використанням трихлороцтової кислоти і відомої карбазольної реакції, яка забезпечує фіолетово-рожеве забарвлення. Фотометрування досліджуваних зразків проб здійснювали при довжині хвилі 530нм. Вміст ГАГ в сироватці крові виражали через гексуронові кислоти в микромолях/л. (мкмоль/л) [16].

Еластаза в сироватці крові досліджувалась імуноферментним методом за допомогою моноклональних антитіл і набору реактивів (Human PMN Elastase Elisa RD 191021100) по інструкції фірми «Biovendor», що додавалась, Німеччина.

Для з'ясування ступеня дисбіозу кишечнику загальноприйнятим бактеріологічним методом визначали у фекаліях біфідобактерії, бактероїди, лактобацили, ешеріхії, протеї, синегнійну паличку, стафілококи, ентерококи, клостридії, дріжджові гриби, пептострептококи [11-12]. Метаболіти мікробіоценозу кишечнику (оцтова, пропіонова, масляна, молочна, щавелевооцтова, ά-кетоглутарова кислота, фенілпропіонова кислота, n-крезол, скатол, індол) вивчали методом імуноферментного аналізу з використанням імуноферментних наборах виробництва компанії «Labor Diagnostika Nord» (Німеччина), забезпечує високу специфічність екстракції, що є необхідною умовою специфічності самого аналізу.

Статистичні гіпотези про наявність або відсутність значимих розходжень результатів лікування препаратом для різних варіантів біологічного статусу пацієнтів перевірялися з використанням чотирьохклітинного – критерію [11].

Результати та їх обговорення

На нашу думку важливим патофізіологічним фактором неспроможності анастомозів, що знижує міцність

шлункових і кишкових соустій, є інфікування самої зони тканин, що анастомозують. У зв'язку з цим, метою даного підрозділу роботи було вивчення мікробіологічного профілю кишечнику у хворих на рак шлунка і його прогностичне значення в діагностиці, терапії і профілактиці онкологічної захворюваності населення.

Результати вивчення мікробіоценозу кишечнику у хворих на рак шлунка, наведених у таблиці 2.

Таблиця 2

Стан мікробіоценозу кишечнику у хворих на рак шлунка в залежності від стану анастомозу.

Види мікроорганізмів КУО на 1г фекалій (Lg)	Дослідна група (n= 74)		Група порівняння умовно-здорових (n=30)
	I-а група – неспроможність швів (n= 16)	II-га група (n= 58)	
Bifidobacterium	3,06±0,31 *	4,27±0,45 *	9,85±0,54
Bacteroides	1,80±0,25 *	3,25±0,50 *	10,22±0,64
Lactobacillus	2,58±0,18 *	4,08±0,20 *	6,95±0,50
Escherichia: лактозонегативні гемолітичні	12,00±0,65	10,04±0,65	9,25±0,61
	9,15±0,38 *	7,63±0,40 *	6,45±0,35
	3,72±0,24 *	2,83±0,27 *	1,15±0,12
Enterobacteriaceae	2,15±0,22 *	2,95±0,21 *	4,27±0,25
Pseudomonas aeruginosa	3,75±0,28 *	1,20±0,17 *	0
Enterococcus: гемолітичні	8,05±0,41 *	6,95±0,54 *	5,67±0,33
	2,80±0,33 *	1,65±0,28 *	0
Staphylococcus: коагулазопозитивні	8,25±0,94 *	6,55±0,53 *	2,54±0,31
	3,55±0,34 *	1,74±0,29 *	0
Streptococcus bovis	4,07±0,20 *	2,22±0,18 *	0
Peptostreptococcus	7,28±0,52 *	6,45±0,37 *	4,37±0,29
Clostridium	8,36±0,78 *	5,12±0,60 *	3,26±0,38
Candida albicans	3,66±0,23 *	2,05±0,21 *	0
Helicobacter pylori	1,97±0,23 *	1,25±0,23 *	0

Примітка: Lg – десятичний логорифм від КУО/г

Було встановлено достовірне (p≤0,05) зниження лакто- та біфідобактерій, бактероїдів і цитратсинтезуючих ентеробактерій (таблиця. 2), відповідно на 6,3%, 19,8%, 65,1% і 53,7%, що утворюють нормальну мікрофлору кишково-шлункового тракту у всіх пацієнтів хворих на рак шлунка.

Така динаміка процесу спотрігається на тлі підвищення загальної кількості escherichia coli на 29,3%, переважною більшість яких склали гемолітичні форми. З неферментуючих мікроорганізмів спостерігалося збільшення кокової флори – Staphylococcus на 185,2%, Peptostreptococcus на 41,4%, Enterococcus на 30,5%; Clostridium на 113,3% і Candida albicans на 273,6%.

У хворих на рак шлунка серед умовно-патогенних мікроорганізмів провідну роль відіграють гриби роду Candida albicans, гемолітичні Enterococcus, Pseudomonas aeruginosa, коагулазопозитивні Staphylococcus (табл.2).

При порівнянні показників мікробіоцинозу у пацієнтів на рак шлунка, яким було проведено оперативне втручання, встановлено достовірну різницю між групами. Так у пацієнтів, I-ї групи встановлено достовірне зниження (p≤0,05) зниження лакто- та біфідобактерій, бактероїдів і цитратсинтезуючих ентеробактерій, та підвищення гемолітичні Enterococcus, Pseudomonas aeruginosa.

На особливу увагу заслуговує той факт, що у хворих на рак шлунка достовірно (p≤0,05) збільшено виявлення Helicobacter pylori на 92,6%. Також визначення у 82,5% пацієнтів на рак шлунка Streptococcus bovis, може бути ранньою ознакою розвитку канцерогенезу та неспроможності анастомозів. Отримані нами данні узгоджуються з дослідженнями, у тому числі клінічними, багатьох вчених, які були спрямовані на виявлення мікроорганізмів, залучених у розвиток раку кишково-шлункового тракту, у результаті чого, вдалося виділити ряд бактерій, потенційно причетних до розвитку захворювання: Streptococcus bovis, Helicobacter pylori та інших.

Визначення метаболічних показників мікробіоценозу у хворих на рак шлунка виявило достовірне (p≤0,05) зниження вмісту карбонових кислот: оцтової, пропіонової, масляної і молочної кислоти відповідно на 72,3%, 57,8%, 64,1% і 75,6%, що узгоджується із зниженням кількості анаеробної кишкової мікрофлори (лакто- та біфідобактерії, бактероїди). Встановлено достовірне (p≤0,05) зниження рівнів ά-кетоглутарової і щавлево-оцтової кислоти на 49,8% і 60,6%, що підтверджує слабку біохімічну активність аеробних та анаеробних бактерій, особливо по відношенню перетравлення вуглеводів (табл. 3).

Таблиця 3

Показники метаболічної активності мікробіоценозу у хворих на рак шлунка

Метаболічні показники (мг/л)	Група спостереження, M±m		
	Дослідна група (n= 74)		Група умовно-здорових пацієнтів, (n-30)
	I-а група – неспроможність швів (n= 16)	II-га група (n= 58)	
Карбонові кислоти: - оцтова	345,62±15,38*	557,65±18,20*	1425,10±19,35
-пропіонова	69,65±5,35*	80,14±8,25*	200,85±15,71
-масляна	54,27±4,52*	60,33±3,54*	151,34±7,23
-молочна	86,33±7,14*	108,11±5,75*	390,45±11,82
Дікарбонові кислоти: -ά-кетоглютарова	68,34±4,92*	80,14±4,23*	145,20±7,92
-щавелевооцтова	8,33±6,15	10,42±5,65	20,05±1,98
Ароматичні сполуки: - n-крезол	5,44±0,16*	3,13±0,12*	1,12±0,05
-індол	6,07±0,13*	4,27±0,15*	1,34±0,04
- скатол	6,53±0,14*	3,60±0,13*	1,29±0,03
-фенілпропіонова кислота	4,96±0,37*	2,85±0,29*	1,15±0,012
Аміни: -метиламін	2,53±0,22*	1,28±0,19*	0,32±0,014
- гістамін	2,66±0,18*	1,17±0,10*	0,28±0,018
-серотонін	8,24±0,57*	4,03±0,36*	1,62±0,15

*Примітка: * різниця вірогідна P< 0,05*

Профіль метаболітів кишкового вмісту, характеризувався збільшенням більш ніж у 3,2 рази загальної кількості індолу, скатолу, n-крезолу, і фенілпропіонової кислоти у пацієнтів I-ї групи. Загальна кількість ароматичних речовин підвищувалася на 278%, n-крезолу на 315%, індолу на 365% і фенілпропіонової кислоти на 254%. Таку динаміку процесу слід враховувати при виборі тактики оперативного втручання, особливо при формуванні тонко-тонкокишкового резервуару або анастомозу, тому що дані зміни можуть призвести до розвитку загальної інтоксикації та виникнення ускладнень, таких як неспроможність швів.

Програма досліджень передбачала вивчення стану сполучної тканини у хворих на рак шлунка для визначення патофізіологічних механізмів формування неспроможності анастомозів враховуючи, що вона відіграє вирішальне значення для збереження цілісності та герметичності кишкового шва.

Вивчення показників сполучної тканини, виявило достовірно вищу активність еластази у хворих I-ї групи на рак шлунка не залежно від мікросателітної нестабільності (94,1±14,4 пг/мл) рівні, що перевищують, умовно-здорової групи спостереження, відповідно у 4,0 рази. Однак при порівнянні рівнів еластази за групами встановлено, що у I-ї групі цей показник був збільшений в 2,8 рази в порівнянні з контрольною групою та мав достовірну різницю при порівнянніи з пацієнтами другої групи в яких не спостерігались явища неспроможності анастомозів (табл.4).

Разом з тим, слід зазначити, що ГАГ великою мірою були підвищені в плазмі крові хворих I-ї групи хворих на рак шлунка (72,9±4,0 мкмоль/л), що у 2,2 рази перевищувало, відповідно значення групи умовно-здорових пацієнтів. У пацієнтів II-ї групи з онкозахворюванням шлунка, рівні ГАГ підвищувались не так значно, хоча і були достовірно різними в порівнянні з умовно-здоровою групою.

Колагенолітична активність плазми крові мала схожу динаміку і не залежала від рівнів кріоглобулінів та мікросателітної нестабільності. Вона мала прямий сильний коррелятивний зв'язок з показниками активності еластази. Значення КЛА у пацієнтів з раком шлунка становив (68,5±3,4 мкмоль оксипроліну/л/г), рівні КЛА в плазми крові перевищували дані умовно-здорових пацієнтів більш ніж у 5 разів, що забезпечує цьому показнику важливе діагностичне і прогностичне значення.

Таблиця 4

Динаміка біохімічних показників стану сполучної тканини у хворих на рак шлунка в залежності від стану швів анастомозів.

Група спостереження	Показники, M±m		
	Еластаза (пг/мл)	ГАГ (мкмоль/л)	КЛА(мкмоль оксипроліна/л·г)
I-а група – наявність неспроможність швів (n= 16)	94,1±14,4 *	72,9±4,0 *	68,5±3,4*
II-га група – з відсутністю ознак неспроможності швів (n= 58)	71,6±4,8*	42,9±2,2*	49,7±3,2*
Умовно-здорові (n=30)	27,3±1,8	35,84±1,2	чол. – 7,3±0,56* жін. – 7,6±0,43*

*Примітка: * вірогідність достовірна P<0,05*

Висновки

Враховуючи вищезазначене, можна зробити висновок що у хворих на рак шлунка спостерігається дисбактеріоз кишечнику, який характеризується пригніченням захисної і активацією умовно-патогенної мікрофлори на фоні порушення процесів травлення вуглеводів, жирів, білків і накопичення токсичних продуктів обміну, що є важливим патогенетичним фактором активації, індукції, проліферації і метаплазії пухлинної тканини. Наявність у хворих на рак шлунка Streptococcus Bovis, може бути раннім маркером розвитку захворювання. Провідним метаболічним профі-

лем мікробіоценозу при розвитку раку шлунка, є значне накопичення біогенних амінів, що в свою чергу може мати прогностичне значення для діагностики, та визначенню патогенетичної терапії у хворих рак шлунка. Результати дослідження мікробіоценозу кишечнику у хворих на рак шлунка свідчать про порушення міжвидових співвідношень мікрофлори, що заселяють кишечник у нормі. Зниження рівня лакто- та біфідобактерій і бактероїдів, які у процесі життєдіяльності утворюють молочну, оцтову, мурашину, янтарну кислоти, може являтися однією з найважливіших причин зміни трофічної, захисної, метаболічної і імунологічної функції кишково-шлункового тракту, у зв'язку із зміною в кишечнику pH-середовища.

Аналіз результатів дослідження свідчить, що неспроможність анастомозів у хворих на рак шлунка супроводжується глибокими порушеннями обміну сполучної тканини і підтверджується підвищенням активності еластази, колагенолітичної активності сироватки крові і вмісту в ній глікозаміногліканів. Показник активності еластази та глікозаміногліканів може бути прогностичним критерієм для неспроможності швів при здійсненні лікувальних заходів. Високий кореляційний зв'язок між динамікою активності еластази і колагенолітичною активністю плазми крові при різних по наявності мікросателітної нестабільності ступеню вираженості кріоглобулінемії, дозволяють використовувати їх як моніторингові критерії ефективності патогенетичної терапії.

Література

1. Бердов Б.А. Комбинированное лечение рака желудка с предоперационным и инпраоперационным облучением / Б.А. Бердов., В.Ю. Скоропад., К.В. Пахоменко [и др.] // Практ. онкология. – 2001.- № 33. – С. 35-44.
2. Давыдов М.И. Современная стратегия хирургического лечения рака желудка / М.И. Давыдов, М.Д. Тер-Ованесов // Современ. Онкол. – 2010. –№ 3 1. – С. 4-10.
3. Духанина Е.А. Сравнительный анализ выделение метастатического маркера S100A4 иммунными и опухолевыми клетками / Е.А. Духанина, Т.И. Лукьянова, Е.А. Романова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.- 2008. –Т.145, №1. – С.85-87.
4. Martling A.L. Stockholm colorectal cancer study group. The Stockholm II trial. Preoperative radiotherapy in rectal carcinoma. Long-term follow-up of a population based study / A.L. Martling, T. Holm, H. Johansson et al. // Cancer. – 2001. – Vol. 92. – P. 896-902.
5. Юрченко А.А. Клиническое значение некоторых тканевых маркеров метастазирования при раке желудка: Автореферат диссертации на соискание ученой степени к.м.н. – М. – 2007.
6. Гаврилов В.Б., Лобко Н.Ф., Конев С.В. Определение тирозин- и триптофансодержащих пептидов в плазме крови по поглощению в УФ-области спектра // Клин. лаб. диаг. – 2004. – № 3. – С. 12-16.
7. Bressan A., Marini L., Michelotto M. Risk factors including the presence of inflammation at the resection margins for colorectal anastomotic stenosis following surgery for diverticular disease. // Colorectal Dis. 2018 Apr 28. doi: 10.1111/codi.14240. [Epub ahead of print].
8. Desantis M., Bernard J.L., Casanova V. Morbidity, mortality, and oncological outcomes of 401 consecutive cytoreductive procedures with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). // Langenbecks Arch Surg. – 2015. – T.400. P. 37–48.
9. Bartlett E.K., Meise C., Roses R.E. Morbidity and mortality of cytoreduction with intraperitoneal chemotherapy: outcomes from the ACS NSQIP database. // Ann Surg Oncol. – 2014. – T.21. – P.1494–500.
10. Levine E.A., Stewart J.H., Shen P., Russell G.B. Intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy: experience with 1000 patients. // J Am Coll Surg. – 2014. – T.218. – P.573–585.
11. Collins, M.J., Li, X., Lv, W., Yang, C., Protack, C.D., Muto, A. et al. Therapeutic strategies to combat neointimal hyperplasia in vascular grafts. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2012. - № 10. – P. 635–647.
12. Jain, M., Singh, A., Singh, V., and Barthwal, M.K. Involvement of interleukin-1 receptor-associated kinase-1 in vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal formation after rat carotid injury. Arterioscler Thromb Vasc Biol. -2015 - № 35. - P 1445–1455
13. Sato A., Kawamoto S., Watanabe M. A novel biodegradable external mesh stent improved long-term patency of vein grafts by inhibiting intimal-medial hyperplasia in an experimental canine model. // Gen Thorac Cardiovasc Surg. – 2016. – T. 64. – P. 1–9.
14. Whitbeck M.G. and Applegate, R.J. Second generation drug-eluting stents: a review of the everolimus-eluting stents: a review of the everolimus-eluting platform.// Clin Med Insights Cardiol. – 2013. – T. 7. – P. 115–126.
15. Ghilagavathi, G. and Viju, S. Silk as a suture material. in: A. Basu (Ed.) Advances in silk science and technology. // Woodhead Cambridge. – 2015. – P. 220–232.
16. Seedial S.M., Ghosh S., Saunders R.S. Local drug delivery to prevent restenosis. // J Vasc Surg. – 2013. – T. 57. – P. 1403–1414.

Матеріал надійшов до редакції 06.03.2018