

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ИЗУЧЕНИЮ
ГЕМОСТАТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ И БИОДЕГРАДИРУЕМОСТИ
ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ «ОКИСЛЕННАЯ
ЦЕЛЛЮЛОЗА» С ОБРАЗЦОМ В КОНТРОЛЕ «СУРГИТАМП»**

*Ославский А.И., Колоцей В.Н., Бычковский П.М., Юркитовч Т.Л.,
Дрепаков Е.Г., Кузич А.А., Юркевич С.В., Глизнуца А.С., Рутко А.А.*

Ославский А.И.

*Кандидат медицинских наук, старший преподаватель 2-й кафедры
хирургических болезней УО «Гродненский государственный медицинский уни-
верситет»,*

*г. Гродно, Беларусь
oslawski.a@mail.ru*

Колоцей В.Н.

*Заведующий 2-й кафедрой хирургических болезней УО «Гродненский государ-
ственный медицинский университет», доцент,*

*г. Гродно, Беларусь
hi2@grsmi.by*

Бычковский П.М.

*Кандидат химических наук, доцент, главный специалист по научной
и научно-инновационной деятельности ООО «ЖивицаФарм»*

buchkovsky@tyt.by

Юркитовч Т.Л.

*Кандидат химических наук, доцент, заведующий лабораторией химии полисахар-
идов Учреждения Белорусского государственного университета*

*«Научно-исследовательский институт
физико-химических проблем» (НИИ ФХП БГУ),*

yurksht@gmail.com

Дрепаков Е.Г.

*Начальник производственного сектора научно-производственного центра фар-
мацевтической деятельности Учебно-научно-производственное республикан-
ское унитарное предприятие «УНИТЕХПРОМ БГУ»*

drepaков.evgeniy@mail.ru

Кузич А.А.

*Научный сотрудник, магистр наук, Учебно-научно-производственное респуб-
ликанское унитарное предприятие «УНИТЕХПРОМ БГУ»*

an-kuzich@mail.ru

Юркевич С.В.

*Заместитель главного врача Учреждения здравоохранения «Городская клиниче-
ская больница скорой медицинской помощи г. Гродно», mail@bsmpgrodno.by*

Глизнуца А.С.

*Студент педиатрического факультета УО «Гродненский государственный
медицинский университет»,*

*г. Гродно, Беларусь
hannagliznutsa@gmail.com*

Рутко А.А.

*Студент педиатрического факультета УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
г. Гродно, Беларусь
Linatop2002@mail.ru*

Аннотация. *Изучены различия в скорости и выраженности гемостатических свойств изделий медицинского назначения «Окисленная целлюлоза» с образцом в контроле «Сургитамп», в ранах печени экспериментальных животных (крыс), а также исследована полнота биodeградируемости вышеперечисленных изделий медицинского назначения на 7-е, 14-е и 21-е сутки после создания ран печени экспериментальным животным путем изучения гистологических микропрепаратов.*

Ключевые слова: *крысы, «окисленная целлюлоза», «Сургитамп», биodeградируемость, гемостатические свойства.*

EXPERIMENTAL STUDIES OF THE HEMOSTATIC PROPERTIES AND BIODEGRADABILITY OF OXIDIZED CELLULOSE MEDICAL DEVICES WITH THE SURGITAMP CONTROL SAMPLE

A. I. Aslauski

*Candidate of Medical Sciences, Senior Lecturer, 2nd Department of Surgical Diseases, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus
oslawski.a@mail.ru*

V. N. Kolotsey,

*Head of the 2nd Department of Surgical Diseases, Grodno State Medical University, Associate Professor, Grodno, Belarus
hi2@grsmu.by*

Bychkovsky P. M.

*PhD (Chemistry), Associate Professor, Chief Specialist for Research and Innovation, ZhivitsaPharm LLC,
bychkovsky@tyt.by*

T. L. Yurkshtovch

*PhD (Chemistry), Associate Professor, Head of the Polysaccharide Chemistry Laboratory, Research Institute for Physical and Chemical Problems, Belarusian State University,
yurksht@gmail.com*

E. G. Drepaikov

*Head of the Production Sector, Research and Production Center for Pharmaceutical Activities, Educational, Scientific and Production Republican Unitary Enterprise UNITECHPROM BSU
drepaikov.evgeniy@mail.ru*

A. A. Kuzich

Researcher, Master of Science, Educational, Scientific, and Production Republican Unitary Enterprise "UNITEKHPROM BSU"

an-kuzich@mail.ru

S. V. Yurkevich

Deputy Chief Physician, Grodno City Clinical Emergency Hospital,

mail@bsmpgrodno.by

A. S. Gliznutsa

Student, Pediatrics Department, Grodno State Medical University,

Grodno, Belarus

hannagliznutsa@gmail.com

A. A. Rutko

Student, Faculty of Pediatrics, Grodno State Medical University,

Grodno, Belarus

Linatop2002@mail.ru

Abstract. *The differences in the rate and severity of hemostatic properties of the medical device "Oxidized cellulose" and the control sample "Surgitamp" were studied in liver wounds of experimental animals (rats). The completeness of biodegradability of these medical devices was also assessed on days 7, 14, and 21 after liver wounds were created in experimental animals by examining histological micropreparations.*

Key words: *rats, "Oxidized cellulose," "Surgitamp," biodegradability, hemostatic properties.*

На сегодняшний день неконтролируемое посттравматическое кровотечение из паренхиматозных органов остается ведущей предотвратимой причиной летальности. Массивное кровотечение – одно из самых опасных осложнений в операции и после нее [1]. Даже при благоприятном исходе кровопотеря ведет к послеоперационным осложнениям, иммуносупрессии (из-за гемотрансфузий), увеличению сроков госпитализации, стоимости лечения и ухудшению отдаленных результатов [2]. Операции на печени особо опасны из-за риска обильных кровотечений, что связано с ее кровоснабжением, отсутствием гладкой мускулатуры и невозможностью вазоконстрикции [2-7]. Поэтому при резекции печени критически важно снижать интраоперационную кровопотерю и потребность в гемотрансфузиях [7]. Существующие технические приемы облегчают гемостаз, однако после пересечения печени остается обширная рана с множеством источников диффузного кровотечения, не всегда поддающихся ушиванию или коагуляции. В таких случаях оправдано применение местных гемостатических средств [6].

Приоритет современной медицины — разработка и внедрение новых местных гемостатиков с адгезивными свойствами, способных закрывать рану, стимулировать коагуляцию и вызывать вазоконстрикцию. Они должны соответствовать требованиям [6]:

1. Быстро и полностью останавливать кровотечение.

2. Не раздражать окружающие ткани и не оказывать вредного системного действия.

3. Не влиять на общий гемостаз.

4. Быть удобными в применении, равномерно закрывать рану и легко удаляться при отсутствии резорбции.

Профилактика и остановка кровотечений критически важны во многих областях медицины (хирургия, гематология, травматология и др.). В связи с этим поиск новых средств местного гемостаза остается, бесспорно, актуальным [6].

Целью нашего исследования было изучение гемостатических свойств и биодegradируемости изделия медицинского назначения «Окисленная целлюлоза» (далее ОТЦ) с образцом в контроле «Сургитамп» (далее – «СУР»), в эксперименте по договору от 12.04.2022 г. № 30-24/125-22 и договору о сотрудничестве от 21.01.2023 г. между Учебно-научно-производственным республиканским унитарным предприятием «УНИТЕХПРОМ БГУ», и учреждением образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Задачами нашего исследования было:

1. Установление различия в скорости и выраженности гемостатических свойств изделий медицинского назначения «ОТЦ» с образцом в контроле «СУР» и определить из них материал с наиболее выраженными вышеперечисленными качествами.

2. Изучение скорости биодegradации изделий медицинского назначения, «ОТЦ» с образцом в контроле «СУР», в ранах печени экспериментальных животных (крыс).

3. Исследование полноты биодegradируемости изделий медицинского назначения, «ОТЦ» с образцом в контроле «СУР» на 7-е, 14-е и 21-е сутки после создания ран печени экспериментальным животным путем изучения гистологических микропрепаратов.

Материалами и методами было исследование гемостатических и свойств биодegradируемости изделий медицинского назначения «ОТЦ» с образцом в контроле «СУР» выполнены на 45 крысах. Для исследования использовался дизайн гемостатического действия изделий медицинского назначения, разработанный в УП «УНИТЕХПРОМ БГУ».

Для исследований гемостатических свойств были использованы половозрелые крысы-самцы (таблица 1). Проведены сравнительные исследования гемостатического действия изделий медицинского назначения «ОТЦ» производства УП «Унитехпром БГУ», с образцом в контроле «СУР».

Все крысы были разделены на следующие группы:

1 — крысы, кровотечение из резецированного фрагмента печени которых остановлено применением изделия медицинского назначения «СУР», далее группа «СУР», группа контроля (20 крыс).

2 — крысы, кровотечение из резецированного фрагмента печени которых остановлено применением изделия медицинского назначения «ОТЦ», далее — группа «ОТЦ» (20 крыс);

5 — интактных крыс выведены из эксперимента с целью контроля забора лабораторных показателей.

Для оценки скорости биодеградации изделий медицинского назначения, в ранах печени экспериментальных животных (крыс) из опыта выводились животные путем передозировки тиопентала натрия на 3,7,14 и 21 сутки от начала эксперимента. Оценка проводилась макроскопически.

Для оценки **полноты биодеградации** забирались участки печени крыс, выведенных из опыта на 3,7,14 и 21 сутки от начала эксперимента, фиксировались в фиксирующей среде Буэна (фиксатор для экспериментальных исследований; состав: насыщенный раствор пикриновой кислоты 75мл; нейтральный 40 % формалин 25мл; ледяная уксусная кислота 5мл) и доставлялись в патологоанатомическое отделение, для дальнейшей морфологической верификации. Продолжительность фиксации составила 24 часа, затем образцы отмывались в 70 % спирте от избытка пикриновой кислоты, с последующей заливкой в парафин, изготовлением срезов толщиной 4-6 мкм с окрашиванием гематоксилином и эозином, по Массону и Ван-Гизону.

Вид животного: *Rattus norvegicus f. Domesticus*. Линия: беспородные крысы. Пол: самцы. Возраст к исследованию: 4 – 6 месяцев. Вес тела к исследованию: 280 - 300 грамм. Количество животных в каждой группе - 20. Общее количество животных 45. Наркоз: внутрибрюшинное ведение тиопентала натрия. После анестезии крысам производили срединную лапаротомию, для наилучшей визуализации и доступа к печени брюшную стенку пересекали поперек на 1 см в каждую сторону от срединного разреза. Проводили гепатопексию проводят путем рассечения серповидной связки печени, между диафрагмой и левой долей печени помещали марлевую турунду, которая оттесняет рану. Затем под левую боковую долю печени подводили стерильную марлевую салфетку с известной массой и выполняли резекцию доли, отступив от ее края 10 мм (размеры резецированного фрагмента 10x10x5 мм). Тестируемые образцы размером 2,0x1,0 см с известной массой накладывали на кровоточащую поверхность. Время остановки кровотечения регистрировали визуально с помощью секундомера.

Массу кровопотери определяли гравиметрическим методом с помощью аналитических весов, по разнице массы крови впитанной салфеткой с известной массой.

Результаты исследования.

При **сравнении времени наступления гемостаза** получены следующие данные: в 1-й группе – у крыс, кровотечение из резецированного фрагмента печени которых остановлено применением изделия медицинского назначения «СУР» время кровотечения составило 73.2 ± 2.3 секунды ($M \pm m$).

У крыс группы «ОТЦ», кровотечение из резецированного фрагмента печени которых остановлено применением изделия медицинского назначения «ОТЦ», время кровотечения составило 104 ± 4.8 секунды ($M \pm m$); Пик кровотечения - во 2-й группе ($p < 0,05$), спад – в 1-й.

При сравнении **времени кровотечения** в группах, установлено, что все исследованные материалы соответствуют стандарту ISO-10993-4-2020 времени кровотечения, и не превышают 4 минут). Также установлено, что нетканые материалы превосходят по скорости остановки кровотечения тканевые изделия медицинского назначения ($p < 0,05$).

При сравнении **объема кровопотери** получены следующие данные:

В группе «СУР» - объем кровопотери был равен $1388,7 \pm 66,7$ мг, в группе «ОТЦ» - 992 (910;1030) мг, ($p < 0,05$).

При макроскопической оценке биодеградации исследуемых материалов установлено, полное отсутствие их в макропрепаратах на 21 сутки исследования.

Полноту биодеградируемости изделий оценили микроскопическим методом - морфологически, для этого были выбраны интервалы на 3 сутки, 7 сутки, 14 сутки, 21 сутки:

В 1-й группе – «СУР» на ранние сутки материал представлен крупными частицами толщиной 35-85 мкм. Визуализировался на протяжении всего периода наблюдения без тенденции к фрагментации и деградации, окруженный фиброцеллюлярной капсулой. Гематома также оставалась без тенденции к организации, к 14-ым суткам нарастала гранулематозная воспалительная реакция с зоной некроза гепатоцитов в отдельных полях зрения на месте приложения материала, в центре гематомы образовывались микроабсцессы. К 21-ым суткам началась медленная фрагментация материала с частичной деградацией.

Во 2-й группе – «ОТЦ» на третьи, седьмые сутки материал представлен мелкими нитями сетчатого вида, меньше 5 мкм. На 14 сутки материал не визуализируется, что показывает высокую скорость биодеградации. К 21-ым суткам гематома рассосалась более чем на 90 %, из-за высокой скорости деградации материала отсутствовала бурная сосудисто-мезенхимальная реакция, которая наблюдалась в другой исследуемой группе. На дополнительных наблюдениях, проведенных на 28 сутки, наблюдалось 100%-ная организация гематомы.

Также проводилась сравнительная оценка между группами во временном интервале: На 3-и сутки признаки частичной биодеградации наблюдались – «ОТЦ» и без признаков деградации в группе «СУР». На 7-ые сутки наилучшая скорость биодеградации наблюдалась – «ОТЦ», без тенденции к деградации в контрольной группе 1 «СУР». На 14 сутки в группе 2 «ОТЦ» полностью произошла биодеградация материала, единичные обрывки материала и с фрагментацией материала в контрольной группе 1 «СУР». Во всех исследуемых образцах наблюдалась сосудисто-мезенхимальная реакция разной выраженности: гранулематозная воспалительная реакция на инородное тело, которая на прямую была связана с размером частиц. Прямая связь между биодеградацией материала и организацией гематомы не было выявлено, тем не менее в исследуемой группе «ОТЦ» мы наблюдали, не только высокую скорость деградации, но и организации гематомы. Наибольшая скорость биодеградации наблюдается в исследуемой группе № 2 «ОТЦ», наименьшая в группе «СУР». На 21 сутки биодеградация материала была 100 % во всех группах, кроме 1-й группы – «СУР».

Были сделаны следующие выводы.

Изучены различия в скорости и выраженности гемостатических свойств изделий медицинского назначения «Окисленная целлюлоза» с образцом в контроле «Сургитамп» в ранах печени экспериментальных животных (крыс), а также исследована полнота биодеградируемости вышеперечисленных изделий медицинского назначения на 7-е, 14-е и 21-е сутки после создания ран печени экспериментальным животным путем изучения гистологических макропрепаратов.

Список литературы

1. World Health Organization. Cause-specific mortality and morbidity. 2009. URL: http://www.who.int/whosis/whostat/EN_WHS_09_Table2.pdf. Accessed 30 Jan 2015.
2. Kooby D, Stockman J, Ben-Porat L et al. Influence of transfusions on perioperative and long-term outcome in patients following hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2003; 237: 860–70.
3. Capussotti L, Ferrero A, Vigano L et al. Bile leakage and liver resection. Where is the risk? *Arch Surg* 2006; 141: 690–4.
4. Патютко Ю.И., Пылев А. Л., Сагайдак И.В., Котельников А.Г. Расширенные резекции печени при злокачественных опухолях. *Хирургия*. 2009; 2: 16–21.
5. Boonstra EA, Molenaar IQ, Porte RJ, de Boer MT. Topical haemostatic agents in liver surgery: do we need them? *HPB* 2009; 11: 306–10. 13. Berrevoet F, de Hemptinne B. Use of topical hemostatic agents during liver resection. *Dig Surg* 2007; 24: 288–93
6. Гемостатические средства местного действия (обзор) / Г.Г. Белозерская [и др.] // *Хим-фарм. журн.* – 2006. – № 7. – С. 9–15.
7. Nakajima Y, Shimamura T, Kamiyama T et al. Control of intraoperative bleeding during liver resection: analysis of a questionnaire sent to 231 Japanese hospitals. *Surg Today* 2002; 32 (1): 48–52.