

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

СЕВЕРИНОВ ДМИТРИЙ АНДРЕЕВИЧ

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ МЕСТНЫХ
КРОВООСТАНАВЛИВАЮЩИХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ НАТРИЕВОЙ
СОЛИ КАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ С ДОБАВЛЕНИЕМ
ТРАНЕКСАМОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ПОВРЕЖДЕНИЯХ ПЕЧЕНИ**

14.01.17 – ХИРУРГИЯ

ДИССЕРТАЦИЯ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор В.А. Липатов
Научный консультант:
кандидат медицинских наук
Е.С. Мишина

Курск – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	17
1.1 Интраоперационная тактика при повреждениях печени.....	17
1.2 Использование местных кровоостанавливающих средств при повреждениях печени.....	23
1.3 Моделирование травм паренхиматозных органов при исследовании местных кровоостанавливающих средств.....	28
1.4 Механизм кровоостанавливающего действия материалов на основе производных целлюлозы.....	32
1.5 Способы усовершенствования местных кровоостанавливающих средств.....	35
1.6 Применение транексамовой кислоты в хирургии.....	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	45
2.1 Материалы исследования.....	45
2.2 Методы исследования.....	46
2.2.1 Методы исследования физико-механических и химических свойств местных кровоостанавливающих средств.....	48
2.2.2 Методы исследования гемостатической активности местных кровоостанавливающих средств в эксперименте <i>in vitro</i>	50
2.2.3 Методы исследования эффективности местных кровоостанавливающих средств в эксперименте <i>in vivo</i>	52
2.2.4 Методы исследования реакции тканей на применение местных кровоостанавливающих средств в хроническом эксперименте <i>in vivo</i>	53
2.2.5 Методы статистической обработки результатов исследования.....	58
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЧАСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	60
3.1 Результаты исследования физико-механических и химических свойств местных кровоостанавливающих средств.....	60

3.2 Результаты исследования гемостатической активности местных кровоостанавливающих средств в эксперименте <i>in vitro</i>	65
3.3 Результаты исследования эффективности местных кровоостанавливающих средств в эксперименте <i>in vivo</i>	67
3.4 Результаты исследования реакции тканей организма на местные кровоостанавливающие средства в хроническом эксперименте <i>in vivo</i>	70
3.4.1 Результаты исследования динамики показателей общего анализа крови.....	70
3.4.2 Результаты исследования динамики показателей биохимического анализа крови.....	77
3.4.3 Результаты исследования динамики показателей коагулограмм.....	82
3.4.4 Результаты контрольно-диагностической лапароскопии.....	89
3.4.5 Результаты исследования динамики концентрации гидроксипролина.....	96
3.4.6 Сравнительное морфологическое исследование тканей печени.....	98
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	108
ВЫВОДЫ.....	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	119
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	135

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ε-АКК – эписилон-аминокапроновая кислота

СО₂ – диоксид углерода

Na-КМЦ – натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы

p – достоверность отличий между признаками

pH – водородный показатель, мера кислотности растворов

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ГП – гидроксипролин

ДВЛ – диагностическая видеолапароскопия, видеолапароскопическая ревизия

КДЛ – контрольно-диагностическая лапароскопия

КИ – клеточный индекс

КМЦ – карбоксиметилцеллюлоза

МКС – местные кровоостанавливающие средства

ОГП – общий гидроксипролин

ОДС 50% – остаточная деформация сжатия на 50% толщины

ОЦ – окисленная целлюлоза

ПВ – протромбиновое время

ПТИ – протромбиновый индекс

РФ – Российская Федерация

РЭМ – разрывная электромеханическая машина

ТВ – тромбиновое время

ТК – транексамовая кислота

УЗ – ультразвук, ультразвуковой

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭВХТ – эндовидеохирургические технологии (эндовидеохирургия)

ЯЦО – ядерно-цитоплазматическое отношение

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Согласно литературным данным, при закрытых травмах живота повреждения паренхиматозных органов наблюдаются в 32,8% случаев [28, 88]. Таким пострадавшим требуется экстренное оперативное вмешательство, до 41,5% которых выполняются по поводу повреждения печени. Послеоперационная летальность при травме паренхиматозных органов остается высокой и достигает 15-35% [116]. Основной причиной неблагоприятного (летального) исхода травм печени является внутрибрюшное кровотечение, поэтому особое значение имеет выбор адекватного способа его остановки и своевременность выполнения оперативного вмешательства [113]. Выживаемость больных, прооперированных в сроки до 2 часов от момента травмы паренхиматозных органов, равна 90%, у прооперированных в сроки от 6 до 12 часов – 25%, а у прооперированных после 12 часов – выживаемость носит случайных характер [8, 15].

Высокая степень травматического повреждения печени под действием внешних механических факторов с последующим развитием внутрибрюшного кровотечения обусловлена ее анатомо-физиологическими особенностями. К последним можно отнести значительную величину и массу, непосредственное прилегание к костным структурам (ребрам и позвоночнику), незначительную смещаемость органа ввиду плотной его фиксации за счет хорошо развитого связочного аппарата, преобладание паренхимы над стромальным компонентом, значительное кровенаполнение, низкую эластичность ткани [19, 20, 111].

Все вышеперечисленное также является причиной технических сложностей, возникающих при выполнении оперативных вмешательств. Тактика хирурга при повреждениях печени определяется характером травмы и направлена в первую очередь на остановку кровотечения [33]. Однако в открытом доступе отсутствует описание оптимальной интраоперационной тактики в отношении приемов временного и окончательного гемостаза и объема вмешательства в зависимости от тяжести повреждения. Это обусловлено необходимостью индивидуального

подхода к каждому отдельно взятому случаю ввиду высокой вариабельности повреждений и способов остановки кровотечения [47, 62, 90]. С учетом вышесказанного, совершенствование способов остановки кровотечения и выбор тактики при травмах печени имеют весьма актуальное значение.

Применение местных кровоостанавливающих средств (МКС) значительно упрощает технику выполнения хирургической операции и сокращает ее продолжительность. Анализ литературных данных в отношении практического применения различных лекарственных форм МКС, таких как растворы, мягкие гели, пасты, пленки, губки, тканые и нетканые материалы, показал, что наиболее эффективным является губка из-за ее капиллярно-пористой структуры [1, 9, 107, 109].

Активное развитие химии полимеров в середине XX века способствовало широкому внедрению в хирургию новых синтетических материалов. С 1943 г. в литературе начинают появляться сообщения об использовании при хирургических операциях рассасывающихся материалов на основе производных целлюлозы. На сегодняшний день, по мнению многих исследователей, окисленная целлюлоза (модифицированный полимер растительного происхождения) – основной материал для изготовления МКС [23, 112, 124]. Однако, несмотря на широкое распространение информации о положительных качествах данного средства, есть сведения о дополнительной высокой травматизации поврежденного органа за счет разницы рН его паренхимы с МКС в результате чего образуются очаги коагуляционного некроза и возникает высокая вероятность нагноения в послеоперационном периоде [72, 83].

Современное развитие фармацевтической технологии позволяет широко использовать в составе лекарственных препаратов полимеры, которые регулируют биодоступность, увеличивают продолжительность высвобождения лекарственных средств [5, 11]. Среди большого числа полимеров особый интерес для использования в качестве вспомогательного вещества (основы или матрицы) представляет натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (Na-KМЦ) [26, 105]. Данное вещество обладает рядом позитивных свойств, таких как способность

удерживать жидкость, за счет своих выраженных адсорбционных свойств образует прозрачную и плотную пленку, устойчивую к воздействию бактерий и плесени, ферментативно устойчиво, нетоксично даже при длительном нахождении в организме и оказывает стимулирующее влияние на пролиферативную функцию соединительной ткани [44].

Помимо этого, Na-КМЦ может выступать в качестве матрицы для веществ с клинически доказанной кровоостанавливающей активностью, таких как аминокaproновая кислота, транексамовая кислота (ТК) и пр. Локальное применение таких веществ снижает число осложнений, развивающихся после травмы и значительной кровопотери, и увеличивает эффективность терапии.

Степень разработанности темы

В настоящее время нет МКС на основе Na-КМЦ с доказанным кровоостанавливающим эффектом. Не изучены в сравнительном аспекте с официальными препаратами их физико-механические и манипуляционные свойства, эффективность в условиях эксперимента *in vitro et in vivo* (в «остром» опыте). Также на современном рынке изделий медицинского назначения не представлены МКС на основе Na-КМЦ с иммобилизованной ТК.

Требуется разработки экспериментальная модель паренхиматозного кровотечения из раны печени для изучения МКС при выполнении оперативных вмешательств с применением эндовидеохирургических технологий (ЭВХТ). В условиях хронического эксперимента *in vivo* не изучены особенности морфо-функциональных изменений печени лабораторных животных после нанесения травмы и применения МКС на основе Na-КМЦ с добавлением ТК.

Цель исследования – в условиях эксперимента изучить эффективность применения местных кровоостанавливающих средств на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы с добавлением транексамовой кислоты при повреждениях печени.

Задачи исследования:

1. В сравнительном аспекте оценить физико-механические и химические свойства МКС на основе Na-КМЦ и МКС на основе Na-КМЦ с добавлением ТК и имеющих аналогов.
2. В условиях эксперимента *in vitro* в сравнительном аспекте изучить влияние МКС на основе Na-КМЦ и МКС на основе Na-КМЦ с добавлением ТК и имеющих аналогов на время свертывания и концентрацию кальция крови.
3. В условиях «острого» эксперимента *in vivo* в сравнительном аспекте изучить кровоостанавливающую активность МКС на основе Na-КМЦ и МКС на основе Na-КМЦ с добавлением ТК и имеющих аналогов.
4. В условиях «хронического» эксперимента *in vivo* в сравнительном аспекте изучить реакцию ткани печени лабораторного животного на применение МКС на основе Na-КМЦ и МКС на основе Na-КМЦ с добавлением ТК и имеющегося аналога после травмы печени.

Научная новизна

Впервые разработаны и апробированы в эксперименте новые образцы МКС на основе Na-КМЦ с добавлением ТК, преимущество применения которых заключается не только в эффективной остановке кровотечения, но и в отсутствии выраженного влияния на окружающие ткани, систему свертывания крови, характеризуется достаточным сроком биodeградации и значительной скоростью регенерации тканей печени в области травмы.

Впервые в сравнительном аспекте изучены их физико-механические, химические и манипуляционные свойства, а также разработаны два способа оценки эффективности МКС в эксперименте *in vitro*: «Способ сравнительного исследования эффективности локальных кровоостанавливающих средств в эксперименте *in vitro*» № 2709517 от 18.12.2019 г., «Способ сравнительного изучения влияния хирургических материалов на процесс образования сгустка крови *in vitro*» № 2700165 от 13.09.2019 г.

В условиях эксперимента *in vivo* (в «остром» опыте) изучена гемостатическая активность МКС на основе Na-КМЦ с добавлением ТК и имеющихся аналогов, а в хроническом опыте *in vivo* изучена реакция паренхимы печени на их имплантацию по результатам исследования показателей общего клинического анализа крови, биохимического анализа крови, коагулограммы и концентрации гидроксипролина в сыворотке крови, выполнения контрольно-диагностической лапароскопии (КДЛ). Для оптимизации техники забора крови у лабораторных животных и стандартизации наносимой травмы были разработаны «Способ катетеризации наружной яремной вены для забора венозной крови у кроликов в хроническом эксперименте» (патент РФ № 2742858, 11.02.2021 г.), «Способ лапароскопического моделирования рваной раны печени у лабораторных животных для исследования гемостатических материалов» (заявка на Евразийский патент № 202000200/25 от 23.07.2020 г.).

Теоретическая и практическая значимость работы

1. По результатам исследования *in vitro et in vivo* было выявлено, что введение ТК в состав МКС на основе Na-КМЦ приводит к уменьшению времени свертывания, снижению объема кровопотери и по данным характеристикам не уступает внедренным в клиническую практику средствам.

2. В хроническом эксперименте *in vivo* обнаружено, что добавление ТК в состав МКС на основе Na-КМЦ не оказывает негативного действия на их биоинертные свойства и лишь вызывает слабовыраженную воспалительную реакцию тканей печени после нанесения травмы, что делает перспективным их дальнейшее применение в клинической практике при повреждениях печени.

Методология и методы исследования

Данная работа представляет собой сравнительное экспериментальное исследование эффективности и безопасности МКС, используемых в клинической

практике и опытных образцов на основе Na-КМЦ с и без добавления ТК, а также с использованием дополнительной обработки МКС прессованием. Исследование выполнялось в нескольких сериях: оценка физико-механических и манипуляционных свойств *in vitro* (остаточная деформация при сжатии на 50%, которая оценивалась непосредственно после сжатия, через 5, 10 и 30 минут, сорбционная способность, полная пористость, кислотность (pH) водной вытяжки раствора с добавлением МКС); влияние МКС на образование сгустка крови и на концентрацию кальция в крови, взятой у 10 доноров-добровольцев в эксперименте *in vitro* по разработанным методикам; исследование кровоостанавливающей активности (время кровотечения, объем кровопотери) МКС в остром опыте *in vivo* на 70 крысах-самцах породы Вистар моделировали краевую резекцию левой доли печени; исследование на 30 кроликах реакции ткани на применение тестируемых образцов МКС посредством оценки показателей общего клинического анализа крови, биохимического анализа крови, коагулограммы и концентрации гидроксипролина в сыворотке крови, выполнения КДЛ, морфологического, морфометрического исследования тканей печени после выведения лабораторных животных.

Положения, выносимые на защиту

1. МКС на основе Na-КМЦ с добавлением ТК обладает значительной впитывающей способностью, обусловленной физическими и химическими свойствами. Прессованные образцы МКС на основе Na-КМЦ имеют меньшую пористость, чем непрессованные образцы и, соответственно, меньшую кровоостанавливающую способность.

2. В эксперименте *in vitro* МКС на основе Na-КМЦ и МКС на основе Na-КМЦ с добавлением ТК статистически значимо ускоряют процессы свертывания крови.

3. Применение МКС на основе Na-КМЦ с добавлением ТК после краевой резекции печени лабораторным животным приводит к статистически значимому, в сравнении с другими группами исследования, уменьшению времени кровотечения.

4. Использование МКС на основе Na-КМЦ с добавлением ТК при остановке кровотечения после травмы печени в хроническом эксперименте вызывает менее выраженные реактивные изменения тканей печени, чем используемый в клинической практике аналог.

Личный вклад автора

Для достижения поставленной цели автор лично участвовал во всех этапах диссертационного исследования: планирование научно-исследовательской работы, написание литературного обзора на основании актуальных источников отечественной и зарубежной литературы, проведение и написание экспериментальных исследований, анализ полученных данных, их систематизация, объяснение и статистическая обработка, написание и публикации статей, формулирование, изложение выводов и практических рекомендаций по диссертационной работе.

Реализация и внедрение результатов исследования

Результаты работы послужили обоснованием дальнейшей разработки, экспериментального изучения, выпуска малых партий МКС на основе производных целлюлозы с добавлением ТК на базе научно-производственной лаборатории компании ООО «Линтекс» (г. Санкт-Петербург). Материалы диссертации используются на практических занятиях и лекциях со студентами 2, 3, 4, 5 и 6 курсов на кафедрах федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России) оперативной хирургии и

топографической анатомии им. профессора А.Д. Мясникова; гистологии, эмбриологии, цитологии; общей хирургии; детской хирургии и педиатрии Института непрерывного образования (ИНО), хирургических болезней ИНО, хирургических болезней № 1, хирургических болезней № 2.

Полученные результаты и разработанные методики изучения различных свойств хирургических материалов внедрены в научно-исследовательскую практику кафедры общей хирургии федерального бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедры госпитальной хирургии Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», а также в работу научно-исследовательского института экспериментальной медицины ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность полученных результатов исследования, сформулированных в диссертации, обусловлена анализом большого объема данных, полученных в ходе экспериментальных работ. Обработка полученного материала выполнена с использованием современных методов статистического анализа. Для определения уровня достоверности отличий применяли непараметрический критерий Манна-Уитни. При сравнении данных, полученных в ходе выполнения КДЛ, учитывая их качественный характер, использовали критерий χ^2 .

По теме диссертации опубликованы 34 научные работы, в том числе 12 работ в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для опубликования результатов диссертационных исследований («Современные проблемы науки и образования», г. Москва; «Медицина экстремальных ситуаций», г. Москва; «Вестник новых медицинских технологий», г. Тула; Курский научно-практический вестник «Человек и его

здоровье», г. Курск; «Наука молодых (*Eruditio Juvenium*)», г. Рязань; «Вестник экспериментальной и клинической хирургии», г. Воронеж; «Исследования и практика в медицине», г. Москва), 2 работы в журналах, индексируемых в международных базах цитирования Scopus – «Новости хирургии», г. Витебск, Республика Беларусь; «Современные технологии в медицине», г. Нижний Новгород, Россия.

Получены патенты РФ на полезную модель № 184617 от 01.11.2018 г. (зарегистрирован в государственном реестре полезных моделей Российской Федерации 1 ноября 2018 г. «Устройство для исследования физико-механических характеристик швов и шовного материала, степени деформации паренхимы органов»), на изобретения: № 2709517 от 18.12.2019 г. (зарегистрирован в государственном реестре Российской Федерации 18 декабря 2019 г. «Способ сравнительного исследования эффективности локальных кровоостанавливающих средств в эксперименте *in vitro*»), № 2700165 от 13.09.2019 г. (зарегистрирован в государственном реестре Российской Федерации 13 сентября 2019 г. «Способ сравнительного изучения влияния хирургических материалов на процесс образования сгустка крови *in vitro*»), № 2742858 от 11.02.2021 г. (зарегистрирован в государственном реестре Российской Федерации 11 февраля 2021 г. «Способ катетеризации наружной яремной вены для забора венозной крови у кроликов в хроническом эксперименте»). Подана заявка на Евразийский патент № 202000200/25 от 23.07.2020 г. «Способ лапароскопического моделирования рваной раны печени у лабораторных животных для исследования гемостатических материалов».

Результаты, полученные в ходе данного исследования, были представлены на следующих конференциях и конгрессах: XXIX Российской молодежной научной конференции с международным участием, посвященной 150-летию Периодической таблицы химических элементов (г. Екатеринбург, 2019 г.) «Проблемы теоретической и экспериментальной химии», на Международном молодежном форуме «Неделя науки-2019» (г. Ставрополь, 2019 г.), на Международной научно-практической конференции, посвященной памяти

профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого «От фундаментальных знаний к тонкому владению скальпелем» (г. Курск, 2019 г.), научно-практической конференции «Второй Всероссийский педиатрический форум студентов и молодых ученых с международным участием» (г. Москва, 2020 г.), Международном молодежном научном форуме «Ломоносов-2020» (г. Москва, 2020 г.), 82-м международном медицинском конгрессе молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» (г. Донецк, 2020 г.), 85-й Международной научной конференции студентов и молодых ученых «Молодежная наука и современность», посвященной 85-летию КГМУ (г. Курск, 2020 г.), 74-й межвузовской (IX Всероссийской) итоговой научной студенческой конференции с международным участием (г. Челябинск, 2020 г.), Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (г. Донецк, 2020 г.), Международном молодежном форуме «Неделя науки – 2020» (г. Ставрополь, 2020 г.), VI Форуме детских хирургов России (г. Москва, 2020 г.), Всероссийской конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты абдоминальной хирургии» (г. Оренбург, 2021 г.).

Апробация работы состоялась 18 марта 2021 года на совместном заседании кафедр общей хирургии, оперативной хирургии и топографической анатомии, хирургических болезней № 1, хирургических болезней № 2, хирургических болезней ИНО, детской хирургии и педиатрии ИНО, гистологии, эмбриологии, цитологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения соответствуют специальности 14.01.17 – Хирургия. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследований специальности – разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний, а также экспериментальная разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 135 страницах машинописного текста; состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы (132 литературных источника: 88 – отечественных, 44 – зарубежных) и приложения. Текст содержит 8 таблиц и 39 рисунков.

Выражаю искреннюю благодарность д.м.н., доценту заведующему кафедрой детской хирургии и педиатрии ИНО ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России В.П. Гаврилюку, заведующему экспериментально-биологической клиникой К.А. Михайлову за поддержку и содействие в проведение диссертационных исследований. Глубоко благодарен д.т.н., профессору кафедры наноструктурных, волокнистых и композиционных материалов им. А.И. Меоса, научному руководителю лаборатории полимерных материалов, Санкт-Петербургский государственный университет промышленных технологий и дизайна, г. Санкт-Петербург В.А. Жуковскому, а также за консультативную и методологическую помощь заведующему клинико-диагностической лабораторией ОБУЗ «Курская областная детская больница № 2» Н.В. Захаровой, заведующему лабораторией биохимической генетики и метаболомики НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии КГМУ, к.м.н., доценту Ю.Э. Азаровой, младшему научному сотруднику лаборатории экспериментальной хирургии и онкологии НИИ экспериментальной медицины М.Д.З. Наимзада.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Интраоперационная тактика при повреждениях печени

При повреждениях паренхиматозных органов тактика хирурга определяется характером травмы и в первую очередь должна быть направлена на обеспечение эффективной остановки кровотечения. Однако в литературе отсутствует описание четкой интраоперационной тактики в отношении приемов хирургического гемостаза и объема вмешательства в зависимости от тяжести повреждения. Совершенствование способов остановки кровотечения и выбор тактики при травмах печени и последующей операции имеет весьма актуальное значение, так как, несмотря на значительные достижения в хирургии, летальность при травмах паренхиматозных органов остается высокой [65, 66, 95].

Диагностика повреждения печени затруднена ввиду полиморфности симптомов поражения паренхимы и требует большого числа методов обследования для всесторонней оценки тяжести состояния пациента. Так, разработан и внедрен в клиническую практику протокол FAST-диагностики, основанной на оценке наличия/отсутствия жидкости в брюшной полости посредством ультразвукового исследования, применяют также компьютерную томографию, а для оценки объема кровопотери – формулу Moore и шоковый индекс Альговера [56, 57, 78].

В случаях когда контакт с пациентом затруднен ввиду тяжести его состояния (сочетанная травма, травма грудной клетки, тяжелые переломы костей таза и/или позвоночника, состояние комы при черепно-мозговой травме, когда выяснение жалоб и анамнеза невозможны, а механизм травмы не исключает возможность повреждения органов брюшной полости, показано выполнение инвазивных диагностических методик, таких как диагностическая видеолапароскопическая (ДВЛ) ревизия брюшной полости [42, 63]. Конечно, показания к ДВЛ не ограничиваются указанным выше перечнем состояний, также иногда к ним можно отнести и проникающие ранения передней брюшной стенки; кровопотерю менее 500 мл крови и др. [94, 115].

Современные клиницисты ориентируются на классификацию травм паренхиматозных органов, принятую в 1994 году американской ассоциацией хирургов и травматологов – American Association for the Surgery of Trauma (AAST), а также на сокращенную шкалу повреждений – Abbreviated Injury Scale (AIS), которая была разработана ранее (в 1971 году) [82, 93].

Более того, за последние тридцать лет благодаря совершенствованию диагностических методик и аппаратов, а также средств лечения отмечается существенное изменение алгоритма ведения травм печени со значимым улучшением исходов, особенно при закрытых механических травмах. В процессе принятия решения о выборе оптимальной тактики вместе с определением степени тяжести по классификации AAST необходимо оценить гемодинамический статус пациента и сочетанные повреждения [108].

В клинической практике принятие решения об оперативном или неоперативном лечении основывается на клиническом состоянии пострадавшего и наличии сочетанных повреждений, и в меньшей степени на степени тяжести по шкале травм печени AAST. Более того, в некоторых случаях состояние пациентов определяет их немедленную доставку в операционную, в отсутствие возможности до операции определить степень тяжести повреждения печени; тем самым подтверждается первостепенная важность оценки клинического состояния пациента. В конечном счете лечение травмы требует выявления морфологии повреждения и оценки его последствий [40, 41, 117].

Однако, согласно протоколам Всемирного общества неотложной хирургии (WSES) от 2016 года, у некоторых пациентов с высоким баллом по шкале AAST (т.е. разрывами IV-V степени с повреждением более 75% паренхимы доли печени или более трех сегментов по Куино в пределах одной доли печени) может сохраняться стабильность гемодинамики, и таких пострадавших можно успешно лечить неоперативно. В действительности такая тактика очень рискованна и требует постоянного наблюдения за пациентом в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии с мониторингом артериального давления и показателями биохимического анализа крови, коагулограммы, уровня гемоглобина, а также

массивной инфузионной терапией, в том числе переливанием крови и ее компонентов [132].

Пострадавшие с травмой печени I, II или III степени тяжести зачастую не требуют оперативного вмешательства и поддаются консервативному лечению. Абсолютными показаниями для проведения консервативной терапии являются стабильность гемодинамики, отсутствие перитонита и возможность динамического обследования органов брюшной полости [19, 42].

С другой стороны, пациенты с «легкими» повреждениями печени, сопровождающимися нестабильностью гемодинамики, должны быть прооперированы. «Нестабильный» пациент характеризуется такими критериями как: артериальное давление <90 мм рт. ст. и частота пульса >120 уд. в мин., признаки вазоконстрикции кожи (холодные, влажные кожные покровы, уменьшение времени капиллярного ответа), нарушение уровня сознания и/или одышка [116]. Ведение таких пациентов осуществляется по протоколу «Damage control», когда во время проведения оперативных вмешательств показано тампонирование раны печени, лигирование крупных сосудов [96, 102]. Повышение эффективности тампонады печени также возможно за счет использования МКС [57, 66, 94].

Но почти 2/3 пострадавших с IV-V степенью повреждения показано оперативное лечение в объеме лапаротомии с дальнейшим определением тактики и необходимых приемов на основе интраоперационной картины [78, 124]. В настоящее время существует обширный выбор интраоперационных способов остановки кровотечения, которые представлены ниже.

При поверхностных надрывах печени I класса повреждений, согласно классификации AAST, достаточно применить МКС (авторы описывают применение коллагеновой губки «Tachocomb»), при глубоких разрывах с повреждением паренхимы печени следует применить П- или Z-образное ушивание только рассасывающимся шовным материалом (кетгутом или викрилом), при обширных повреждениях III класса можно применить гемостатические швы и марлевую тампонаду типа «сигары» [18, 110, 127].

А. Л. Чарышкин и М. Р. Гафиуллов разработали способ ушивания ран печени, особенность которого заключается в наложении глубоких и поверхностных П-образных швов, перекрещивающихся между собой через середины расстояний между выколами. После наложения швов все концы нитей глубоких П-образных швов связывают между собой с одной стороны, с другой стороны – все концы нитей поверхностных П-образных швов. Данный способ предупреждает прорезывание швов, обеспечивает надежное сопоставление раневых поверхностей [80].

При центральных разрывах печени и гематоме выполняется ее ревизия доступом по одному из ближайших портальных щелей (по К. Г. Кубачеву). При этом производится тщательный гемо- и желчестаз, тампонирующее полость гематомы без ушивания сальником и дренирование. По мнению автора, при плоскостных поверхностных повреждениях печени достаточно провести аргоноплазменную коагуляцию или наложить МКС [33].

Ушивание (тампонирующее) сальником является еще одним способом интраоперационной остановки кровотечения из печени, который предотвращает прорезывание гемостатических швов. Суть метода заключается в укутывании раневой поверхности печени участком большого сальника на ножке. При этом сальник должен натягиваться по всей площади раневой поверхности печени до полного соприкосновения с ней. Далее накладывают косые П-образные гемостатические швы на поверхность печени, отступая от края на 1 см и производя вкол иглой с выколом на середину раневой поверхности печени через подведенный большой сальник [28, 34, 98].

Одним из вариантов способа остановки кровотечения при глубоких или сквозных ранениях печени неогнестрельного характера является экономное иссечение разрушенных тканей, прошивание кровоточащих сосудов и желчных протоков, введение пряди большого сальника на ножке в сформированный канал. В случае технических затруднений при выполнении тампонады сальником необходимо проводить дренирование раневой полости полихлорвиниловой трубкой и отграничить ее от свободной брюшной полости выполнением гепатопексии [40]. При локализации раны печени на диафрагмальной ее

поверхности уместным считается выполнение передней гепатопексии по Хиари-Алферову-Николаеву (с подшиванием переднего края печени узловыми швами к париетальной брюшине по реберной дуге); при повреждении дорзальной поверхности печени – задней гепатопексии по Шапкину с подшиванием заднего листка париетальной брюшины к нижней поверхности печени [19, 20, 56, 86].

На базе клиники военно-полевой хирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (г. Санкт-Петербург), специалисты которой имеют значительный опыт в лечении повреждения печени, проведено исследование различных способов остановки кровотечения при обширных повреждениях печени. По мнению коллектива авторов, в случае повреждения III ст. рекомендовано выполнение атипичной резекции печени с последующей остановкой кровотечения на поверхности резецированного участка бесконтактной коагуляцией. А в случае повреждений печени IV ст. методом выбора может быть использована тугая тампонада или передняя гепатопексия, если источником кровотечения являлись множественные поверхностные разрывы на ее диафрагмальной поверхности [66].

Зачастую, используя механические способы интраоперационной остановки кровотечения из паренхиматозных органов брюшной полости, хирурги сталкиваются с ишемическим повреждением тканей печени, как правило, проявляющимся уже на этапе послеоперационного ведения пациента. Вопросам улучшения перфузии печени, профилактике и защиты паренхимы органа от кислородного «голодания» посвящены исследования В. А. Лазаренко, А. И. Бежина – в экспериментах *in vivo* были изучены эффекты средств, обладающих гепатопротекторным действием (гептрал, мексикор, актовегин и пр.) [7, 34].

Отдельно рассмотрим использование такого метода, как электрокоагуляция (диатермокоагуляция), которая широко используется практикующими хирургами фактически при любом виде кровотечения (особенно паренхиматозном) ввиду ее доступности и эффективности. Несмотря на выраженный гемостатический эффект, использование электрокоагуляции имеет негативные последствия для травмированного органа, так как наносит дополнительное повреждение паренхимы и вызывает развитие воспаления в области контакта бранш коагулятора и тканей

органа [78, 120]. В послеоперационном периоде сформировавшийся струп ввиду своей непрочности может разрушиться или деформироваться вследствие наличия перистальтики или контакта с близлежащими органами, а также стать основой формирования внутрибрюшных/органных абсцессов, и как следствие, это может привести к ухудшению прогноза для пациента. Для предотвращения развития таких грозных осложнений в настоящее время ведутся работы по внедрению новых инструментов в хирургические стационары, например, таких как монополярный электрохирургический инструмент с оксид-циркониевым и нитрид-титановым нанотехнологическим напылением [27].

Таким образом, интраоперационная остановка кровотечения из печени представляет собой сложную задачу для врача-клинициста. Это обусловлено особенностями строения органа, зависит во многом от доступности методик хирургического гемостаза и степени освоении мануальных навыков хирурга. Также в настоящее время широко внедряются МКС, основным показанием для использования которых являются преимущественно поверхностные паренхиматозные кровотечения. В таких случаях не требуется дополнительного ушивания ткани органа, остановка кровотечения достигается аппликацией МКС. А в случаях с травмирующими операциями, когда имеет место значительная площадь кровоточащей паренхимы, применение таких средств также является важной частью оперативного вмешательства, но скорее относится к дополнительному приему, а не к основному способу остановки кровотечения. При закрытых травмах живота и последующих лечебных мероприятиях, направленных на окончательную остановку кровотечения, важным остается наличие в лечебно-профилактическом учреждении специальных МКС, таких как коллагеновая пластина, гемостатическая губка и пр. Выбор способа остановки кровотечения должен определяться интраоперационной ситуацией и быть строго персонифицированным.

1.2 Использование местных кровоостанавливающих средств при повреждениях печени

Отдельно хотелось бы остановиться на таком способе остановки кровотечения, как использование МКС. Несмотря на то что большинство МКС были разработаны для применения вне полостей организма, наибольшее применение они получили в абдоминальной хирургии в качестве дополнительного средства остановки паренхиматозного кровотечения. Спектр применения данных препаратов достаточно узок (поверхностные ранения, диффузные неактивные кровотечения и пр.) [4, 10, 24, 30, 52]. Остается открытым вопрос о трудности в использовании МКС для укрытия площади травмированной поверхности значительных размеров при ЭВХТ без дополнительного расширения троакарных отверстий и/или с выполнением минилапаротомного разреза для введения МКС [48].

Современные аппликационные гемостатические материалы – довольно широкий спектр изделий медицинского назначения, которые подразделяют на несколько групп на основании следующих критериев:

- по форме выпуска (губки, порошки, гели-клеи, пасты, растворы и пудры);
- по материалу изготовления (в зависимости от формы выпуска (коллаген, хитозан, желатин, целлюлоза, альгинаты, воск и пр.);
- по наличию дополнительных химически активных веществ/лекарственных средств;
- по области применения (травмы и ранения паренхиматозных органов, остановка кровотечений в гинекологии, сосудистой хирургии, оториноларингологии и пр.) [70, 73, 118, 119].

Использование хирургами МКС (в частности, губчатых) при ликвидации кровотечения из паренхиматозных органов во время оперативного вмешательства связано как с удобством в использовании данных форм МКС, так и с их видоспецифическими особенностями, а именно:

- необходимая по размеру часть губки или материала легко отделяется (моделируется) от основной фабричной пластинки и помещается на раневую поверхность, что значительно экономит время хирургов;
- высокие адсорбционные свойства губки (за счет пористой структуры);
- возможность проводить местную терапию, благодаря комбинированию основного вещества губки с лекарственными препаратами, не только ускоряющими остановку кровотечения, но и обладающими антибактериальными, противоспаечными и другими свойствами;
- отсутствие токсического влияния на организм продуктов распада;
- высокая степень деградации (как правило, следы применения исчезают уже на 7-й день после проведения операции) [68, 126].

Эти свойства способствуют уменьшению продолжительности контакта структур органа с инородным объектом, что обеспечивает минимальную реакцию тканей на имплантацию чужеродного агента. Кроме этого, использование деградируемых материалов при остановке кровотечения не требует проведения релапаротомий для извлечения МКС. Необходимо добавить, что скорость биodeградации в той или иной степени можно контролировать добавлением к основному веществу губки других лекарственных средств [5, 54, 103].

Активно применяемые в абдоминальной хирургии МКС на основе факторов свертывания крови («Tissucol Kit»), коллагена («Губка гемостатическая коллагеновая», «Tachocomb», «Avitene», «D-Stat»), желатина («Surgifoam», «FloSeal»), целлюлозы («Surgicel») предназначены для остановки капиллярных или паренхиматозных кровотечений и неэффективны при травмах печени с повреждением крупных сосудов в качестве основного способа и средства остановки кровотечения, но уместны в качестве дополнительного [8, 53, 60].

К сожалению, в настоящее время накоплен незначительный опыт применения МКС, что, по мнению исследователей, связано с некоторыми недостатками, такими как:

— не все образцы губок, материалов или порошков обладают необходимыми адгезивными свойствами, что приводит к их смещению и началу повторного кровотечения в раннем послеоперационном периоде;

— несовершенство форм выпуска проявляется в неудобстве использования тех или иных форм в определенных условиях операции. Примером служат трудности в использовании губок в эндоскопической хирургии, нанесение гемостатического порошка при сквозных ранениях печени и пр. [84, 97].

В настоящее время МКС изготавливают на основе различных полимеров. Наибольший интерес представляют те вещества, которые способны к полной биodeградации, не вызывают выраженного иммунного ответа и не влияют на систему гемостаза в целом, например, карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ) и ее натриевая соль, которая получается при действии на целлюлозу монохлоруксусной кислоты в присутствии щелочи [39].

Впервые получил, а затем и запатентовал КМЦ ученый-химик Barend Coenraad Petrus Jansen (Голландия, 1918 год). Основа дальнейших исследований в области получения и изучения свойств эфиров целлюлозы была положена в академических институтах Союза Советских Социалистических Республик еще в 30-е годы XX века [45].

На сегодняшний день в Российской Федерации (РФ) созданы новые производства КМЦ во Владимире, Краснокамске, Казани, Бийске, Нижнем Новгороде, Екатеринбурге и Ростове-на Дону [55]. На практике в различных отраслях промышленности чаще всего используют Na-КМЦ, которая представляет собой белое твердое вещество плотностью 1,59 г/см³. Концентрированные растворы Na-КМЦ являются неньютоновскими жидкостями. КМЦ и ее соли не подвергаются воздействию животных/растительных масел, а также воздействию яркого света [77]. Одним из основных свойств Na-КМЦ является ее способность образовывать очень вязкий коллоидный раствор, который не утрачивает вязкости в течение длительного периода времени [83].

В фармацевтической практике Na-КМЦ находит самое широкое применение в производстве различных лекарственных форм: мазей, линиментов, суспензий,

эмульсий, таблеток, глазных лекарственных пленок и т.д. Na-КМЦ применяется в качестве загустителя, эмульгатора, стабилизатора, пролонгатора, пленкообразователя и т.д. [104].

Основными характеристиками Na-КМЦ, определяющими разнообразие ее свойств и, главным образом, растворимость, являются: средняя степень замещения, равномерность распределения заместителей и степень полимеризации [17]. Одна из наиболее важных характеристик производных целлюлозы – размер макромолекулы, от которого зависят такие свойства, как вязкость растворов, механические свойства волокон и пленок [26].

Na-КМЦ обладает следующими свойствами, на которых основано применение в медицине и фармации: легко растворяется в воде; увеличивает вязкость водных растворов; удерживает жидкость за счет своих выраженных адсорбционных свойств; обладает стабилизирующими и связывающими свойствами; образует прозрачную и плотную пленку без запаха и вкуса, устойчивую к воздействию бактерий и плесени; ферментативно устойчива; не изменяет величины pH окружающей среды; нетоксична даже при длительном введении в организм; не влияет на иммунологическую реактивность организма; оказывает стимулирующее влияние на пролиферативную функцию соединительной ткани [77, 83].

Экспериментально было выяснено, что Na-КМЦ в качестве вспомогательного вещества в лекарственных препаратах не представляет мутагенной опасности. Также в литературе представлены данные о том, что даже при малом процентном содержании в смеси Na-КМЦ проявляется одно из основных ее свойств – удержание воды в растворе. Чем выше вязкость среды, тем больше водоудерживающая способность вещества, такой же эффект наблюдается при увеличении содержания Na-КМЦ в композиции [92, 104].

Значительная роль в исследовании биомедицинского применения КМЦ принадлежит коллегам из Института биоорганической химии Академии Наук Республики Узбекистан (г. Ташкент, Республика Узбекистан) профессору А. С. Тураеву, ассистенту Б.З. Дусниязову. Ими доказано, что в результате включения в

макромолекулы целлюлозы гидрофильных, карбоксиметильных групп полученные материалы приобретают биodeградирующие свойства, а увеличение степени замещения приводит к повышению сорбции паров воды. Так, установленные глубокие структурные изменения на молекулярном и надмолекулярном уровнях происходят при этерификации и обуславливают появление рассасывающихся свойств целлюлозных материалов [22]. Это позволяет широко использовать данные материалы в качестве основы для различного рода хирургических имплантов, средств медицинского назначения.

В настоящее время КМЦ используется в хирургической практике ограниченно, широкое применение этого рассасывающегося в организме вещества затруднено сложностью аппаратного оформления технологического процесса ее получения, необходимостью изготовления в стерильных условиях или использования для стерилизации γ -лучей. Стерилизация целлюлозных материалов путем автоклавирования (наиболее распространенный метод стерилизации в хирургических клиниках) невозможна, так как обработка паром приводит к полной деструкции КМЦ [91].

Но использование γ -лучей также не является наилучшим способом стерилизации, так как с увеличением дозы облучения до 10 кДж/кг ухудшаются прочностные показатели и уменьшается степень полимеризации КМЦ-материалов. Экспериментально установлено, что с увеличением поглощенной дозы уменьшается прочность, молекулярная масса образцов, поверхность материалов как бы вытраивается, проявляет более четкую глобулярность, зернистость, фибриллярность и слоистость. Позитивным является тот факт, что вышеуказанное дает возможность регулировать эксплуатационные свойства материалов на основе КМЦ не только на стадии их получения, но и на стадии стерилизации [3]. Результаты исследования острой и хронической токсичности, алергогенности и канцерогенности при введении в организм лабораторных животных материалов на основе КМЦ показали, что последние нетоксичны, не обладают канцерогенностью, не вызывают алергических реакций. Материалы на основе КМЦ, в отличие от целлюлозы, полностью рассасываются в организме, и это прежде всего зависит от

молекулярных параметров, структуры и места введения [75]. Изменение степени полимеризации от 400 до 100 уменьшает срок рассасывания в 1-5 раз. Растворенный материал выносится с током крови из печени, распределяется по органам и элиминируется с мочой и фекалиями [22].

Применение МКС в хирургии паренхиматозных органов, в частности, при повреждениях печени, является одним из наименее травматичных способов остановки кровотечения. Перспективы использования МКС определяются значительными возможностями усовершенствования таких средств и вариативностью моделирования образцов в зависимости от морфологии повреждения.

Одним из наиболее широко используемых материалов в медицине является Na-КМЦ. Данное вещество обладает рядом позитивных свойств (удерживает жидкость, ферментативно устойчиво, пролонгирует высвобождение лекарственных средств, нетоксично, не влияет на иммунологическую реактивность организма; оказывает стимулирующее влияние на пролиферативную функцию соединительной ткани), которые позволяют рекомендовать его для использования в качестве основы для изделий медицинского назначения, в том числе и МКС.

1.3 Моделирование травм паренхиматозных органов при исследовании местных кровоостанавливающих средств

В настоящее время существуют различные виды моделирования травм паренхиматозных органов в эксперименте *in vivo*, что связано с высоким интересом исследователей к проблемам остановки кровотечения [43]. При моделировании травматических повреждений печени авторы в качестве объекта исследования часто используют крыс. По мнению Е.В. Семичева и его коллег [64], крысы являются в этом отношении «привилегированными» животными, которые обладают рядом неоспоримых преимуществ, таких как: экономическая выгода (снижаются расходы на приобретение и содержание более крупных дорогостоящих

животных, на медикаменты, используемые в экспериментах); небольшая площадь, необходимая для размещения животных; возможность проведения экспериментов одновременно на большем количестве животных; высокая толерантность к оперативному вмешательству и отсутствие необходимости тщательного соблюдения правил асептики [14, 84, 99]. В своей работе авторы в качестве операционного доступа использовали срединную лапаротомию, а затем производили резекцию фрагмента левой доли печени размером 15×15 мм [74, 78].

Еще один способ травматизации печени описан в работах В.Н. Бордакова и Н.И. Мельнова. В обоих случаях операции проводились под комбинированным внутрибрюшинным наркозом (Реланиум 0,5 мг/кг и Калипсол 3 мг/кг). Крысам после выполнения срединной лапаротомии в рану выводили левую долю печени и выполняли краевую резекцию размером 15×5 мм. Также в рану выводили правую долю печени и выполнили краевую резекцию органа размером 20×5 мм. Вмешательство сопровождалось обильным паренхиматозным кровотечением [70].

В.В. Давыденко описал моделирование паренхиматозного кровотечения из раны печени по методике R. L. Warner. Эксперименты выполнялись на крысах под внутрибрюшной анестезией (4,3 % раствор хлоралгидрата в дозе 430 мг/кг). Животным выполняли срединную лапаротомию, в рану выводили левую долю печени. К органу плотно прикладывали стерильную металлическую пластинку с диаметром отверстия 6,0 мм (в случае печени), выступающую через отверстие ткань органа тангенциально отсекали лезвием бритвы. Исследование проводили при сравнительном анализе эффективности действия МКС на различной основе («Гемофлекс Про», «Surgicel Nu-knit», «Tachocomb», «Celox») [71].

В ходе экспериментальных исследований Л.В. Акопян проводил сравнительную оценку различных отечественных и зарубежных МКС при аппликации их на раневую поверхность печени кроликов. Оперативное вмешательство осуществляли под внутривенным наркозом. Выполняли лапаротомию, в операционную рану выводили переднюю поверхность печени и производили резекцию выступившей части печени лезвием. В результате получали равномерно кровоточащую рану с ровными краями и равномерной кривизной,

площадью около 1,5 см² и глубиной около 0,3 см. В ходе эксперимента был исследован значительный пул гемостатических композиций: на основе целлюлозы – Гемотекс (РФ), Фармитекс (РФ), Активтекс с феракрилом (РФ), Активтекс с ε -АКК (РФ), Колетекс-гем (РФ), Surgicel (США); на основе коллагена – Карбокол (РФ), Гентакол (Германия), Комбутек-2 (РФ), Супер-4 (США), Колластипт (Германия), Тромбокол (РФ), губка коллагеновая (Германия) [2].

И.М. Самохвалов и соавторы описали моделирование травмы печени у барана. Под внутривенным наркозом после фиксации животного, обработки и отграничения операционного поля выполнялась срединная лапаротомия. Всю левую долю печени выводили в операционную рану, затем скальпелем по краю печени намечалась граница участка повреждения тканей органа в виде прямоугольника 20×100 мм глубиной 5 мм, который удаляли при помощи зажима Бильрота. Наносимая травма сопровождалась повреждением одной из крупных вен печени, что соответствует IV степени повреждения печени по классификации AAST [69].

Во всех описанных выше случаях МКС наносили таким образом, чтобы они полностью покрывали всю раневую поверхность. Время остановки кровотечения определяли визуально по секундомеру. Критерием оценки момента остановки кровотечения являлось полное отсутствие проникновения крови через поверхность и края применяемого средства [31, 35].

Современные исследователи редко дают толкование выбора вида лабораторного животного для моделирования травмы органов и тканей при оценке эффективности МКС. Однако это требует отдельного обсуждения, так как у каждого из используемых видов животных есть свои особенности процессов коагуляции и образования фибринового сгустка, отличающиеся от таковых в организме человека.

Референсные значения количества тромбоцитов человека в 2 раза меньше таковых, чем у лабораторных животных [6]. Показатели (активированное частичное тромбопластиновое время – АЧТВ, протромбиновое время – ПВ, фибриноген) характеризуют различные фазы свертывания крови. АЧТВ –

образование протромбиназного комплекса (первая фаза), которое заканчивается образованием протромбина. ПВ отвечает за образование тромбина (2 фаза свертывания), третья фаза – образование фибрина (фибриноген). Антитромбин характеризует деятельность противосвертывающей системы, наименьшее значение данного показателя отмечается у кроликов, что говорит о низкой активности противосвертывающей системы по отношению к другим животным и человеку [61].

Значение показателя ПВ человека практически не отличается от ПВ кроликов и собак, но значение ПВ крыс в 1,6 раза больше, а значение показателя тромбинового времени (ТВ) крыс превышает ТВ человека в 2,5 раза, в 3 раза – кроликов, 3,5 раза – собак. Это может свидетельствовать о том, что функционирование системы гемостаза, а также ее компоненты у крыс очень близки к человеческим, за исключением значительного усиления I – II фаз свертывания, протеолитического этапа III фазы и такого же значительного ослабления ее полимеризационного этапа. Значения показателя АЧТВ человека ($34 \pm 1,8$) превышают таковые у крыс (в 1,9 раза), кроликов (в 1,5 раза) и собак (в 2,5 раза), что говорит о более медленном образовании протромбина, чем у лабораторных животных. Если говорить о показателе «Фибриноген», то из таблицы 3 видно, что у кроликов породы советская шиншилла значения наиболее близки к референсным значениям человека ($3,76 \pm 0,08$ и $3,75 \pm 0,72$ соответственно), в то время как у крыс этот показатель имеет в 1,5 раза меньшее значение, а у собак – в 1,9 раза [49, 50].

Несмотря на повсеместное внедрение в клиническую практику хирургических стационаров миниинвазивных и эндоскопических (в частности, лапароскопических) методов выполнения оперативных вмешательств, в доступной литературе не обнаружены данные об использовании ЭВХТ при моделировании травмы паренхиматозных органов брюшной полости, а также выполнении оперативного вмешательства с помощью ЭВХТ, цель которого – ревизия органов брюшной полости и остановка кровотечения, в случае если моделировалось закрытое повреждение органов брюшной полости.

Отдавая преимущество моделированию травмы открытым способом (лапаротомия), исследователь тем самым отдаляется от клинической ситуации, в которой происходит сначала травмирование органа, а затем выполнение операции. Также лапаротомный доступ неоднократно обсуждался в литературе, как один из наиболее травматичных, не позволяющих оценить влияние предмета исследования, а следовательно, и возможных лабораторных изменений, ввиду массивности травмы, запуска работы системы поддержания гомеостаза организма (в том числе и свертывающей системы).

1.4 Механизм кровоостанавливающего действия материалов на основе производных целлюлозы

В отечественных и зарубежных источниках встречается множество сообщений об эффективном использовании гемостатических средств, выполненных на основе производных целлюлозы. Однако механизм их гемостатического действия описывается несколько сжато. Наиболее подробно описана основа кровоостанавливающего эффекта средств из окисленной целлюлозы (ОЦ) ввиду широкого ее внедрения в хирургическую практику [32, 101].

В работах зарубежных авторов высказано предположение о том, что активация системы гемостаза вызвана отрицательно заряженной поверхностью молекулы, которая способствует образованию тромбина, усиливает действие VIII и XII факторов свертывающей системы крови [106, 122]. Иными словами, механизм действия ОЦ в основном не изучен и носит характер скорее гипотезы.

ОЦ благодаря высокой адсорбционной способности поглощает большую часть плазмы крови, повышая тем самым ее вязкость. За счет отрицательного электрического заряда карбоксильных групп, находящихся на поверхности окисленной целлюлозы, происходит адгезия и активация тромбоцитов. Низкое значение рН способствует вазоконстрикции в зоне ее применения. Также было

обнаружено, что карбоксильные группы ОЦ обладают способностью связываться с ионами железа гемоглобина крови и образовывать искусственный сгусток [67].

Данные о механизме действия Na-КМЦ встречаются в работах Г. М. Чижикова, А. Н. Майстренко, Б. З. Дусниязова, в которых авторы высказывают гипотезы, основанные на результатах собственных экспериментальных исследований. По мнению Б. З. Дусниязова гемостатическая активность КМЦ зависит от карбоксильных групп. Результаты исследования показали, что с увеличением степени замещения и уменьшением степени полимеризации гемостатическая активность возрастает. Эти результаты указывают, что COOH-группа и β -ангидроглюкопиранозный цикл способствуют усилению агрегации и тромбообразования. В работах А. С. Тураева есть информация о том, что с уменьшением радиуса пор уменьшается и гемостатическая активность тестируемых образцов. Такой эффект обусловлен увеличением вероятности агрегации кровяных элементов при увеличении разрыхленности структуры МКС [22, 39, 62, 81].

Основной точкой зрения относительно механизма гемостатического действия материалов на основе КМЦ является образование эритроцитарно-целлюлозного сгустка. То есть губчатая матрица гемостатических губок обеспечивает их высокую сорбционную активность, способствующую эффективной адгезии, агрегации форменных элементов крови и ускоренному формированию эритроцитарно-целлюлозного сгустка. Смачиваясь кровью, они приобретают новые свойства, поскольку начинают действовать физические законы поверхностного натяжения и вязкости жидкости. Белковые компоненты крови способны образовывать с КМЦ межмолекулярные водородные связи с участием аминных, амидных, карбоксильных, гидроксильных групп. Одновременно протекают процессы свертывания крови, в результате чего поры материала с наружной и внутренней сторон затягиваются фибрином и заполняются клетками крови [31, 83].

В остановке кровотечения с помощью МКС из Na-КМЦ важную роль занимает образование кровяного сгустка между тканью печени и тесно

примыкающим к ней слоем синтетического материала. Способ изготовления и состав материалов обеспечивает им высокую адгезию к раневой поверхности, способствующую механической остановке кровотечения ввиду плотного прилегания материала к подлежащим травмированным тканям. При соприкосновении МКС с раневой поверхностью последний превращается в пастообразную, эластичную массу, которая надежно укрывает рану от инфицирования и внешних воздействий, что ускоряет рост грануляционной ткани и эпителизацию раны [76, 126].

На рисунке 1 систематизированы имеющиеся в литературе сведения о механизме гемостатического действия Na-КМЦ.

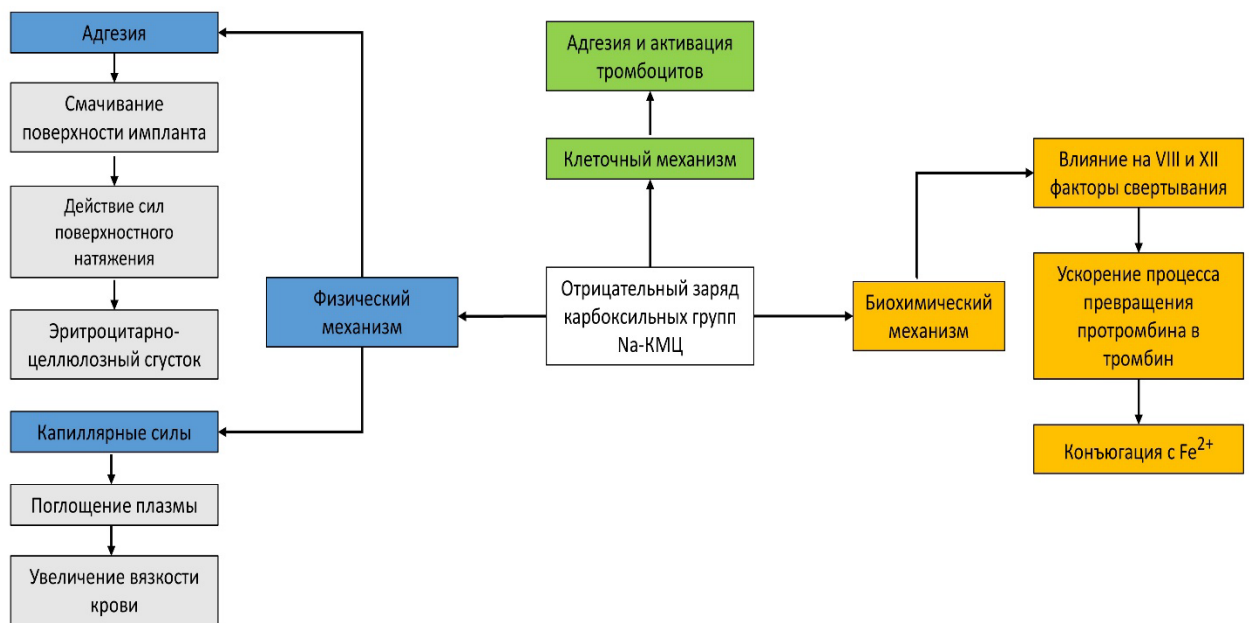


Рисунок 1 – Механизмы кровоостанавливающего эффекта Na-КМЦ при взаимодействии с травмированной поверхностью органа (схема)

Так, согласно вышесказанному, можно говорить о том, что модификации и усовершенствование МКС, выполненных на основе Na-КМЦ, могут осуществляться по трем направлениям согласно числу выделенных нами механизмов действия. Основными инструментами повышения эффективности МКС можно считать внесение в их состав дополнительных лекарственных средств, обладающих прокоагулянтной активностью, что окажет влияние на клеточный и

биохимический механизмы), а также изменение формы и пористости, что повлияет на физические механизмы кровоостанавливающего действия МКС.

При разработке и производстве МКС учитывают большое число важных критериев, таких как способность к биodeградации, показатели биосовместимости и гемостатической активности. Исходя из этих критериев определяют вещество, которое ляжет в основу МКС. Как правило, в качестве последнего выступает полимер, отвечающий указанным критериям. Одним из перспективных материалов в экспериментальной хирургии МКС является Na-КМЦ. Указанное вещество обладает рядом положительных свойств, которые позволяют широко использовать его в медицине и фармации. Однако с учетом небольшого числа работ относительно использования МКС на основе Na-КМЦ возникает необходимость их углубленного и всестороннего изучения в эксперименте *in vitro et in vivo*.

1.5 Способы усовершенствования местных кровоостанавливающих средств

В настоящее время широко известно большое количество различных МКС, представленных на отечественном и мировом рынках изделий медицинского назначения [84, 112]. Несмотря на это, исследователи и производители продолжают поиск новых композиций, добиваясь повышения эффективности использования МКС в клинической практике (уменьшение времени кровотечения, формирование плотного сгустка крови, высокая степень биологической инертности и лизиса тканями макроорганизма МКС и пр.) [119]. Согласно данным литературы, существуют две основные группы способов модификации МКС, а именно химические и физические [75, 127].

К химическим (или фармацевтическим/технологическим) можно отнести: введение в состав матрицы или основы МКС различных веществ для улучшения его сорбционных свойств и повышения сцепления с поверхностью поврежденного органа; внесение в состав образца на этапе промышленного производства лекарственных средств, потенцирующих их основное кровоостанавливающее

действие, а также средств, добавляющих некоторые позитивные свойства МКС (например, противомикробная активность); обработку уже изготовленного образца растворами, содержащими лекарственные средства или препараты [92, 123]. В случае физических методов можно говорить об обработке основы (матрицы) МКС до внесения лекарственных средств или после различными агентами, такими как источники облучения, механические средства и др. При этом задачей физических методов является влияние непосредственно на сроки деградации материала, а также его структуру [39, 44]. Примечательно, что наиболее предпочтительным для фирмы-производителя является комбинирование указанных выше способов (химических и физических) [25], так как это позволяет разработать уникальное средство, обладающее широким спектром положительных свойств, что повлечет высокий спрос на данное ноу-хау.

Разбирая отдельно каждую из указанных выше методик, следует отметить, что в качестве модификации матрицы МКС часто прибегают к добавлению гиалуроновой кислоты, которая обеспечивает уменьшение его набухания. А это делает более безопасным использование губки, улучшает гемостатические и антиадгезивные свойства, снижает послеоперационное сцепление с тканями [16].

Кроме того, сроки биodeградации можно контролировать путем добавления к основному веществу МКС лекарственных средств различных групп (антибиотиков, антисептиков, гемостатиков и т.д.) [52, 69, 84]. За счет возможности комбинирования основного вещества МКС с лекарственными препаратами производители обеспечивают повышение эффективности остановки кровотечения, а также дополняют действие МКС антибактериальными и противовоспалительными эффектами [112, 124].

Круг лекарственных веществ, вводимых в состав МКС, не ограничен антибиотиками, антисептиками и протеолитическими ферментами, которые играют вспомогательную роль в раневых процессах [119]. Напротив, избыток антисептиков не только не способствует репарационным процессам, но часто подавляет формирование грануляционной ткани и реэпителизацию раны [69]. Также в составе коммерческих МКС практически отсутствуют лекарственные

средства, способные эффективно стимулировать раневые процессы и обладающие ярко выраженной противовоспалительной и противошоковой активностью [23]. Широко используется внесение в МКС частиц металлов (железа, серебра) [5].

Помимо указанных средств, в составе различных МКС можно найти гемостатические средства системного действия. Так, например, российскими учеными было разработано многокомпонентное локальное кровоостанавливающее средство, обладающее активным гемостатическим (за счет введения в состав аминокaproновой кислоты и хлорида железа) и ранозаживляющим действием (за счет наночастиц железа) [60].

Также в состав МКС могут быть внесены не только лекарственные средства, но и органические вещества, выделенные из тканей животных или человека, обладающие прокоагулянтной активностью, такие как протромбин, тромбин, фибриноген, гепариназа, факторы свертывания, батроксобин, анкрод, экарин, гликопротеины поверхности тромбоцитов, альбумины [109, 124].

Рассматривая методы физического воздействия на МКС, стоит обратить внимание на радиационную стерилизацию (γ -облучение) [3]. Обнаружено, что при облучении медицинского желатина, помимо собственно стерилизации, γ -облучение приводит к появлению новых ценных свойств материала, а именно – уменьшению риска воспалений при хирургическом использовании, а также увеличению скорости биоабсорбции. Также встречаются сообщения об эффективности использования плазменной обработки поверхности материалов изделий медицинского назначения высокочастотным емкостным зарядом пониженного давления для нанесения антибактериальных препаратов. В литературе описаны методики промышленного прессования образцов МКС на основе производных солей целлюлозы, для уменьшения их толщины, величины пор и снижения соотношения вещество-поры. Такое механическое воздействие прессом приводит к увеличению сроков биodeградации, а следовательно, и формированию более плотного сгустка крови, что будет препятствовать развитию рецидива кровотечения [23, 39].

Таким образом, усовершенствование МКС является одним из приоритетных направлений деятельности множества фирм-производителей изделий медицинского назначения, хирургических материалов. Модифицирование таких средств основано на воздействии химических и физических агентов, основная задача которых улучшить уже имеющиеся свойства МКС или же добавить дополнительные позитивные эффекты, такие как антисептическая активность, высокая биоинертность и пр. Значительный спектр таких методов улучшения МКС позволяет разрабатывать новые эффективные средства, обладающие локальным кровоостанавливающим действием. Однако комбинации данных методов также требуют экспериментальной апробации для всесторонней оценки полученного изделия.

1.6 Применение транексамовой кислоты в хирургии

В настоящее время основными ингибиторами фибринолиза, используемыми в клинической практике, являются аналоги лизина – ϵ -аминокапроновая кислота (ϵ -АКК) и транексамовая кислота (ТК) [14]. Использование синтетических аналогов лизина препятствует развитию гиперфибринолиза. Как ϵ -АКК, так и ТК характеризуются низким молекулярным весом, гидрофильностью, почечной элиминацией с малой биотрансформацией или отсутствием ее, а также относительно низкой стоимостью [79]. Поэтому ТК широко используется во многих областях медицины как в хирургической, так и в терапевтической практике.

Система фибринолиза представляет собой сложный комплекс протеинов и их регуляторов, ответственных за растворение фибриновых сгустков с целью восстановления нарушенного кровотока. Ключевым ферментом процесса фибринолиза является плазмин, образующийся из своего предшественника – плазминогена, под действием активаторов [53]. Основным медиатор гиперфибринолиза – тканевой активатор плазминогена, высвобождающийся из ишемизированного эндотелия [98]. Активация фибринолиза при прокоагулянтном

сдвиге является компенсаторной реакцией организма, направленной на восстановление сосудистой проходимости и предотвращение полиорганной недостаточности [114]. ТК стимулирует синтез коллагена, повышая эластичность фибринового сгустка и ускоряя остановку кровотечения, а также нормализует исходно сниженную активность тромбоцитов, время кровотечения, снижает патологическую проницаемость сосудистой стенки [121].

ТК – изомер-трансформа ϵ -АКК, превосходящая ее по активности в 10-20 раз *in vivo* и *in vitro*. Это может быть объяснено более устойчивой и прочной молекулярной структурой ТК по сравнению со структурой ϵ -АКК. ТК конкурентно ингибирует активатор плазминогена, в высоких дозах – связывает тромбин. Имеется сообщение, что благодаря снижению воздействия плазмина на рецепторы тромбоцитарной мембраны ТК способствует сохранению функциональной активности тромбоцитов [128]. ТК обладает кровосберегающим действием, которое направлено на предотвращение повышенного тромбообразования во время операции и на сохранение факторов свертывающей системы крови и тромбоцитов [13]. Также ТК подавляет образование кининов и других активных пептидов, что оказывает противовоспалительное и противоаллергическое действие. ТК часто применяется у пациентов, принимающих ацетилсалициловую кислоту и клопидогрел, так как улучшает агрегацию тромбоцитов. Данные особенности ТК используют в практике для сокращения кровопотери у этой группы пациентов, характеризующихся высоким риском развития кровотечения [53, 130].

Ингибирование активации тромбоцитов плазмином и сохранение функциональной способности тромбоцитов достигается только при концентрации ТК в плазме крови более 20 мкг/мл [61, 79]. Высокоэффективная терапевтическая концентрация ТК в плазме составляет 18-20 мг/л. При использовании ТК в общей дозе ≥ 30 мг/кг достигается максимальный кровосберегающий эффект [121].

Описаны случаи использования ТК в нейрохирургической практике. При остром внутричерепном кровоизлиянии введение ТК в совокупности с гипотоническими средствами снижает раннюю летальность, препятствует нарастанию внутричерепной гематомы. В исследованиях N. Sprigg et al., T. Nishida

et al. не было отмечено увеличения частоты тромбоэмболических осложнений в популяции пациентов старшей возрастной группы с острым мозговым кровоизлиянием и сопутствующими заболеваниями после применения ТК [114, 129].

Широкое распространение ТК имеет в кардиохирургии: вводится внутривенно болюсно в начале операции, в период искусственного кровообращения, в течение операции. Использование ТК снижает риск развития инфаркта миокарда в раннем и позднем послеоперационном периоде [58]. В исследовании Y. Zhang et al. описана эффективность использования ТК в педиатрической практике. По сравнению с контрольной группой, в группе детей с сердечно-сосудистыми заболеваниями, которым выполнены оперативные вмешательства с применением ТК, наблюдалось статистически значимое снижение послеоперационной кровопотери в первые 12 часов и общей послеоперационной кровопотери [100]. По данным P. Myles et al., использование ТК в кардиохирургической практике приводит к снижению тромботических осложнений, к значительному уменьшению общего количества единиц крови и двукратному снижению осложнений, требующих повторного оперативного вмешательства [130].

ТК, по сравнению с ε -АКК, действует более продолжительно, что позволяет применять ее локально и в течение длительного времени. Но встречаются единичные публикации, описывающие местное применение ТК. Так, в 2015 году А. Л. Масалимов и соавторы описали метод снижения кровопотери в раннем послеоперационном периоде путем орошения раствором ТК операционной раны непосредственно перед ее закрытием у пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства [12].

В травматологической и ортопедической практике ТК активно используется как системно, так и местно, в виде внутрисуставной инъекции для периоперационного промывания полости [13, 21]. Поскольку ТК значительно более эффективна, чем аминокaproновая кислота, и достигает более высоких синовиальных концентраций, ее использование стало более популярным в

ортопедии [125, 128]. Важным положительным примером использования ТК при оперативном пособии является применение его при коррекции деформации позвоночника. В данном случае введение ТК уменьшило объем кровотечения и привело к меньшей частоте интраоперационной трансфузии (в группе пациентов, которой назначали ТК, фиксировали более высокий уровень гемоглобина) [96].

В исследовании D. Xu et al. изучалась эффективность использования МКС (на основе медицинского желатина, коллагена и губки с добавлением ТК) путем оценки интраоперационных трансфузий и общей кровопотери при операциях по поводу заднего спондилеза. Отмечена высокая эффективность гемостатической губки с добавлением ТК (частота трансфузий: 7,5% против 30% и 7,5% в группах с использованием желатиновой и коллагеновой губок; общая кровопотеря: $131,9 \pm 78$ мл против $301,3 \pm 110,9$ мл в группе желатиновой губки и $232,8 \pm 98$ мл в группе коллагеновой губки; $p=0,001$). Также в другом своем исследовании D. Xu et al. указывают, что применение ТК при операциях на позвоночнике привело к уменьшению средней продолжительности пребывания пациента в стационаре ($5,1 \pm 2,3$ дня против $6,9 \pm 1,8$ дня в контрольной группе; $p<0,05$), снижению частоты переливания крови (16,7% против 40%), уменьшению скрытой кровопотери на 32,5% [91, 131].

Также авторами часто акцентируется внимание на необходимости раннего введения ТК при политравматических повреждениях. Эффективность применения ТК в таких случаях варьируется в зависимости от времени, прошедшего с момента травмы до момента введения препарата. Раннее введение ТК (в течение первых трех часов после травмы) значительно снижает риск летального исхода от массивного кровотечения. В исследовании F. Olldashi et al. была изучена эффективность ТК при травмах, вследствие которых развивались значительное кровотечение или высокий риск его возникновения. В группе пациентов, которым назначали ТК, отмечено снижение числа летальных случаев [98].

А. А. Кочиш и соавторы описывают применение многокомпонентной композиции на основе поливинилпирролидона, содержащей антибактериальное средство (Гентамицин) и ТК (раствор различной концентрации 1,25%, 1,65%, 2,5%)

в эксперименте на крысах и кроликах. Коллективом авторов доказана эффективность комбинации указанных средств. По итогам экспериментальной апробации обнаружена прямая зависимость гемостатического действия исследуемых материалов от концентрации ТК в растворе. Так, наиболее эффективная концентрация ТК составила 2,5% [85]. Это позволяет рассмотреть возможность дальнейшего экспериментального исследования указанного уровня ТК в растворе или организованной композиции (например, пленка, губка) при местном использовании.

Поскольку ТК уменьшает распад сформированного фибрина, она не является прокоагулянтом как таковым, а скорее поддерживает уже проходящий процесс свертывания. Помимо прочего, ТК может быть использована при кровотечениях, обусловленных гемофилией, геморрагическими осложнениями фибринолитической терапии, тромбоцитопенической пурпурой, апластической анемией, лейкозом, носовых кровотечениях, макрогематурии, обусловленной кровотечением из нижних отделов мочевыводящей системы; афтозном стоматите, ангине, ларингофарингите, наследственном ангионевротическом отеке, экземе, аллергическом дерматите, крапивнице, лекарственной и токсической сыпи. В настоящее время возрастает интерес исследователей и практикующих специалистов к использованию ТК местно: орошение тканей, введение ТК в качестве активного компонента гемостатической композиции в комбинациях с системным использованием препарата. Такие сообщения единичны и носят поисковый характер (выбор дозировки ТК, продолжительность экспозиции в ране, оценка влияния на окружающие ткани и др.).

Таким образом, в настоящее время не теряет актуальности поиск эффективных способов и средств для остановки кровотечения при повреждениях печени. Несмотря на широкое внедрение в клиническую практику принципиально новых способов хирургического гемостаза, таких как аргонплазменная коагуляция, диатермокоагуляция, не теряют своей значимости и традиционные

методики (гемостатические швы, гепатопексия, тампонада сальником на ножке и пр.). Принципиально отличается от указанных методов использование МКС, так как аппликация последних не наносит дополнительного повреждения травмированному органу. Такие средства могут быть использованы при плоскостных поверхностных ранениях печени в качестве основного способа остановки кровотечения. В случае обширной травмы, включающей повреждение междолевых сосудов печени, МКС могут быть применены в качестве дополнительного способа гемостаза в комбинации с традиционными методиками (используют прошивание МКС для предотвращения прорезывания швов, тампонаду колотых ранений мягкими видами МКС и пр.).

В литературе широко представлены работы отечественных и зарубежных коллег, занимающихся разработкой и экспериментальной апробацией в эксперименте на лабораторных животных новых видов МКС. По мнению большинства авторов, МКС должны не только эффективно и в течение малого периода времени (около 2-5 минут) останавливать кровотечение, но и обладать антибактериальным или бактериостатическим действием, не вызывать выраженной реакции окружающих тканей. Помимо этого, все МКС разрабатываются на биodeградирующей основе (волокна коллагена животного происхождения, медицинский желатин, производные целлюлозы). Также для повышения эффективности МКС в их состав производители вводят различные комбинации лекарственных препаратов, уже внедренных в клиническую практику.

Производство изделий медицинского назначения представляет собой сложный технологический процесс, требующий значительных капиталовложений, наличия высокотехнологичной базы и различного сырья (фармакологических субстанций). Среди наиболее доступных на отечественном рынке веществ следует отметить Na-КМЦ, которая используется в различных отраслях промышленности, в том числе и медицине, и может выступать в качестве основы МКС. Na-КМЦ обладает выраженными адсорбционными свойствами, ферментативно устойчива, не влияет на иммунологическую реактивность организма оказывает

стимулирующее влияние на пролиферативную функцию соединительной ткани, пролонгирует действие лекарственных веществ.

В связи с чем создание новых МКС на основе Na-КМЦ с добавлением такого эффективного препарата, как ТК, обладающего выраженным кровоостанавливающим действием, представляется одним из перспективных направлений в гепатобилиарной хирургии, что делает наше исследование актуальным.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы исследования

В исследование включены следующие группы МКС согласно тестируемым образцам, которые представлены в таблице 1:

— образцы, внедренные в клиническую практику хирургических стационаров: Tachocomb; Gelita-Spon Standard, Surgicel Fibrillar;

— образцы МКС, разработанные совместно с ООО «Линтекс» (г. Санкт-Петербург, Россия) на основе Na-КМЦ с различными модификациями: добавление лекарственных средств (ТК) и прессование.

На этапе производства опытных образцов МКС выполняли внесение субстанции ТК в раствор Na-КМЦ, после чего подвергали сублимационной сушке на особых режимах. Для увеличения сроков биodeградации за счет повышения плотности и уменьшения пористости образцы подвергали дополнительной механической обработке промышленным прессом.

Таблица 1 – Характеристика исследуемых местных кровоостанавливающих средств

№	Название	Производитель	Состав
1.	Tachocomb	Takeda Austria GmbH, 4020 Linz, Austria	коллаген из сухожилий лошади; рибофлавин; фибриноген человека; тромбин из крови быка
2.	Gelita-Spon Standard	Gelita Medical, GmbH, Uferstra, Eberbach, Germany	медицинский желатин
3.	Surgicel Fibrillar	Ethicon, USA	волокна ОЦ
4.	Na-КМЦ+ТК (непрессованный)	ООО «Линтекс», г. Санкт-Петербург, Россия	4% гель Na-КМЦ, 3% ТК от массы полимера
5.	Na-КМЦ+ТК (прессованный)		4% гель Na-КМЦ, 3% ТК от массы полимера
6.	Na-КМЦ (прессованный)		4% гель Na-КМЦ
7.	Na-КМЦ (непрессованный)		4% гель Na-КМЦ

2.2 Методы исследования

Исследование включало в себя следующие этапы (рис. 2).

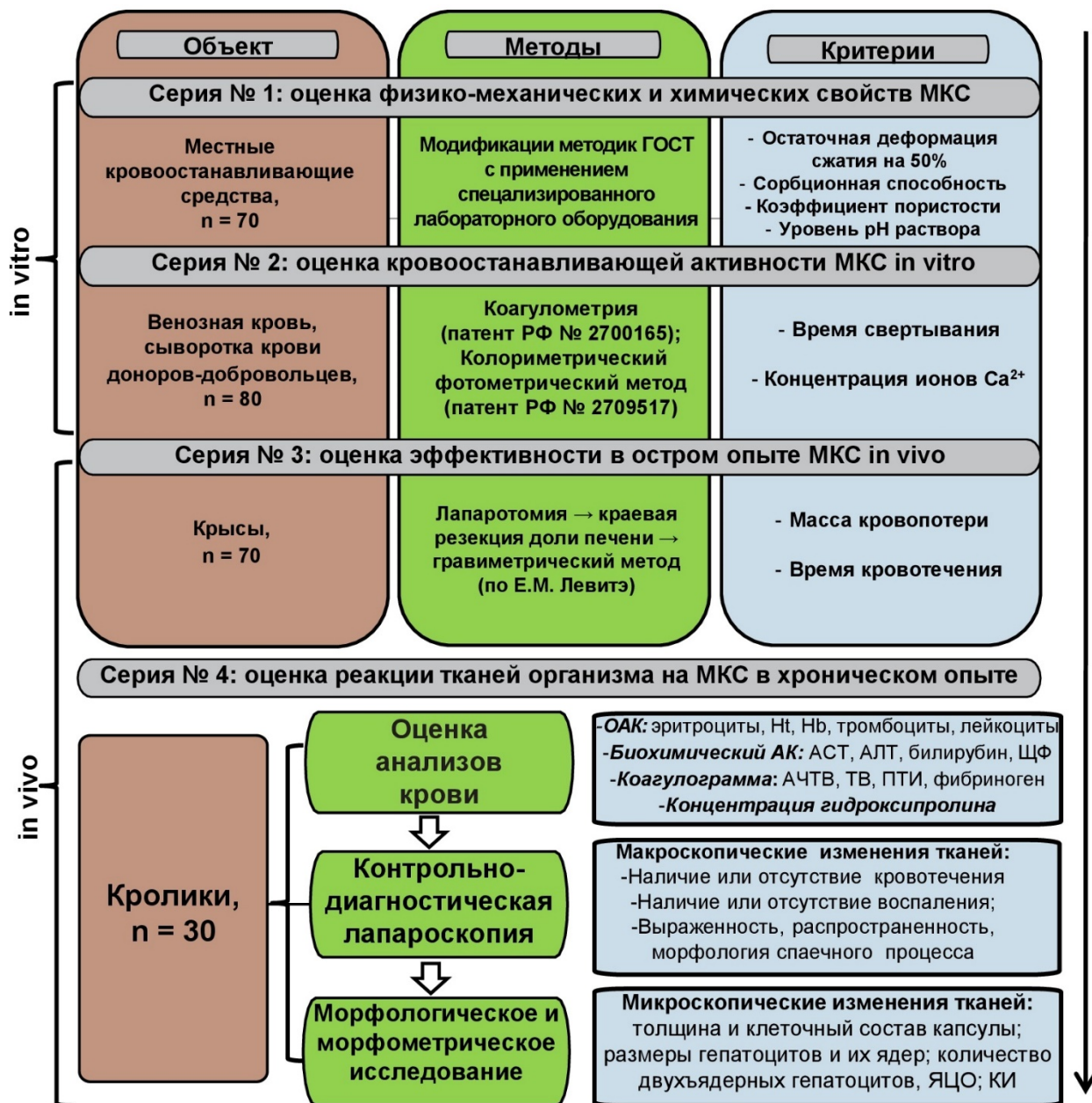


Рисунок 2 – Схема дизайна исследования

По итогам последовательного выполнения экспериментальных работ серий исследования (in vitro, «острый» опыт in vivo) планируется отбор наиболее перспективных групп МКС для последующего тестирования в хроническом опыте in vivo. Для дальнейшего исследования будут отобраны МКС, продемонстрировавшие свое превосходство над другими группами.

Описание серий эксперимента представлено ниже в таблице 2.

Таблица 2 – Распределение экспериментального материала и лабораторных животных по сериям

Серии эксперимента	№ группы	Название группы	n
Серия 1: Оценка физико-механических и химических свойств	№ 1	Tachocomb	10
	№ 2	Gelita-Spon Standard	10
	№ 3	Surgicel Fibrillar	10
	№ 4	Na-КМЦ+ТК (непрессованный)	10
	№ 5	Na-КМЦ+ТК (прессованный)	10
	№ 6	Na-КМЦ (прессованный)	10
	№ 7	Na-КМЦ (непрессованный)	10
Серия 2: Оценка кровоостанавливающей активности в эксперименте in vitro (кровь доноров-добровольцев)	№ 0	Внесение образцов в кровь не проводилось	10
	№ 1	Tachocomb	10
	№ 2	Gelita-Spon Standard	10
	№ 3	Surgicel Fibrillar	10
	№ 4	Na-КМЦ+ТК (непрессованный)	10
	№ 5	Na-КМЦ+ТК (прессованный)	10
	№ 6	Na-КМЦ (прессованный)	10
	№ 7	Na-КМЦ (непрессованный)	10
Серия 3: Оценка эффективности в остром опыте in vivo (крысы)	№ 1	Tachocomb	10
	№ 2	Gelita-Spon Standard	10
	№ 3	Surgicel Fibrillar	10
	№ 4	Na-КМЦ+ТК (непрессованный)	10
	№ 5	Na-КМЦ+ТК (прессованный)	10
	№ 6	Na-КМЦ (прессованный)	10

Продолжение таблицы 2

	№ 7	Na-КМЦ (непрессованный)	10
Серия 4: Оценка реакции тканей организма на МКС в хроническом опыте <i>in vivo</i> (кролики)	№ 1	Tachocomb	10
	№ 2	Na-КМЦ (непрессованный)	10
	№ 3	Na-КМЦ+ТК (непрессованный)	10

2.2.1 Методы исследования физико-механических и химических свойств местных кровоостанавливающих средств

Исследование проводили на базе лаборатории экспериментальной хирургии и онкологии научно-исследовательского института экспериментальной медицины (НИИ ЭМ) ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России (директор НИИ ЭМ – д.б.н., профессор Е.Б. Артюшкова).

Испытания и подготовку материалов для исследования проводили по стандартным методикам наиболее близким по виду испытуемого образца, описанным в следующих нормативных документах: ГОСТ 29104.1-91 – Ткани технические. Методы определения линейных размеров, линейной и поверхностной плотностей; ГОСТ 9412-93 – Марля медицинская. Общие технические условия; ГОСТ 409-77 – Пластмассы ячеистые и резины губчатые. Метод определения кажущейся плотности; ГОСТ 29089-91 – Материалы полимерные ячеистые эластичные. Определение остаточной деформации сжатия; ГОСТ 12523-77 – Целлюлоза, бумага, картон. Метод определения величины pH водной вытяжки [26, 29, 38].

В процессе измерения необходимых параметров использовали: микрометр с малыми губками EZ mic (iGaging LLC, КНР), весы AND GH-252 (AND, Япония), стенд электромеханический РЭМ (разрывная электромеханическая машина) 0,2-1 (ООО «Метротест», Россия), аквадистиллятор АЭ-4 (производитель ООО ПФ «Ливам», Россия), инкубатор IGS60 (производитель Thermo Fisher Scientific, США), лабораторный погружной измеритель качества воды WaterLiner-WMM-97

(производитель ООО «Метроникс», Россия). Для подготовки проб использовали центрифугу LMC-3000 (Biosan SIA, Латвия).

1. Оценка остаточной деформация при сжатии на 50% (ОДС 50%)

Данная методика является наиболее адекватной для оценки изменения толщины МКС в эксперименте, так как в случае сжатия образцов на 100% отмечается разрушение их структуры, нарушается соотношение «поры-вещество», что не позволяет МКС восстанавливать толщину до исходной.

Для оценки остаточной деформации при сжатии на 50% толщины в проекции геометрического центра образца с помощью микрометра с малыми губками EZ mic, трижды измеряли его толщину. Среднее трех измерений считали истинной толщиной образа до сжатия (h_1). Затем рассчитывали необходимую дистанцию движения траверсы стенда электромеханического РЭМ 0,2-1 для сжатия образца на 50% его толщины. После чего образцы помещали на стеклянную подложку, которую устанавливали на поднимающейся траверсе РЭМ 0,2-1. Затем поднимали траверсу со скоростью 30 мм/мин, сжимая образец на 50% его толщины, после чего образец оставляли под давлением на 10 секунд. После снятия нагрузки образец снимали с подложки и измеряли толщину после сжатия (непосредственно после сжатия, через 5, 10 и 30 минут) [51, 59].

2. Определение сорбционной способности единицы массы и объема губки

На дно пробирок помещали жесткую металлическую проволоку высотой подложки 30 мм, сверху помещали фильтровальную бумагу, закрывали пробирки пробками. Рассчитывали необходимый размер образцов так, чтобы их объем составлял 1 см³, измеряли их массу. Образцы выдерживали в подогретой (37°C) дистиллированной воде 5 минут, затем помещали в пробирки и центрифугировали с ускорением 1500 g в течение пяти минут. После центрифугирования фильтровальную бумагу и образец извлекали, снимали образец с фильтровальной бумаги и измеряли его массу. После чего рассчитывали сорбционную способность единицы массы и объема губки:

$$C_{H_2O}^m = \frac{\frac{m_{обр.цен.} - m_0}{M_{H_2O}}}{m_0}, C_{H_2O}^V = \frac{\frac{m_{обр.цен.} - m_0}{\rho_{H_2O}}}{V_0},$$

где: C_{H_2O} – сорбционная способность в отношении воды,

$m_{\text{обр.цен.}}$ – масса образца после центрифугирования,

m_0 – масса образца губки,

ρ_{H_2O} – плотность воды,

V_0 – объем образца губки.

3. Определение полной пористости

При исследовании полной пористости губок пробирки подготавливали указанным выше способом. Далее осуществляли ту же последовательность действий, что и при оценке сорбционной способности. За исключением того, что образцы погружали в ортоксилол, а не в дистиллированную воду, на 2 минуты. Разницу между массой подготовленной пробирки до помещения образца и после центрифугирования считали массой выделившегося из пор ортоксилора [37].

4. Водородный показатель (pH)

Мерный стеклянный стакан наполняли 5 мл дистиллированной воды, которую доводили до pH=7,0 добавлением щелочи. После чего в них помещали тестируемые образцы объемом 1 см³. Стаканы с образцами выдерживали в инкубаторе IGS60 в течение 24 часов при температуре +37°C. Кислотность получившегося раствора оценивали с помощью лабораторного погружного измерителя качества воды WaterLiner-WMM-97 [25].

2.2.2 Методы исследования гемостатической активности местных кровоостанавливающих средств в эксперименте *in vitro*

Были разработаны два метода оценки исследования гемостатической активности в эксперименте *in vitro*, основанные на анализе изменений значений времени свертывания цельной крови и концентрация кальция сыворотки крови. Исследование выполнено под наблюдением регионального этического комитета при ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России (протокол № 10 от 12.11.2018 г.) в соответствии с действующими отечественными и международными этическими нормами. Каждый донор-доброволец был ознакомлен с бланком

информированного добровольного согласия, а также памяткой для участников эксперимента (факт ознакомления фиксировался личной подписью).

Оценку влияния тестируемых образцов на образование сгустка крови проводили, исследуя такой показатель, как «Время свертывания», согласно разработанной методике («Способ сравнительного изучения влияния хирургических материалов на процесс образования сгустка крови *in vitro*», патент на изобретение РФ № 2700165 от 13.09.2019 г.). Из полотна хирургического материала вырезали цилиндр диаметром 0,5 см (равный внутреннему сечению кюветы коагулометра) и толщиной 0,2 см.

В утренние часы в стерильных условиях натошак у 10 здоровых доноров-добровольцев мужского пола (19-23 лет) осуществляли забор крови из кубитальной вены вакуумным способом в пробирки с 3,2% раствором цитрата натрия. С кровью каждого донора производили по 8 опытов согласно числу экспериментальных групп данной серии. Затем производили рекальцификацию крови путем добавления по 0,1 мл раствора тромбопластина и 5% раствора кальция хлорида. 200 мкл рекальцифицированной крови переносили в кювету коагулометра АПГ2-02-П, в которую после этого помещали стальной шарик и тестируемые образцы. Запускали таймер коагулометра, учитывали время от начала рекальцификации крови до помещения в кровь МКС, оба значения суммировали. По изменению величины времени свертывания до внесения тестируемых материалов (контрольная группа) в исследуемую пробу и после (экспериментальные группы) судили об их влиянии на время свертывания.

Влияние МКС на концентрацию кальция оценивали по разработанной методике («Способ сравнительного исследования эффективности локальных кровоостанавливающих средств в эксперименте *in vitro*», патент на изобретение РФ № 2709517 от 18.12.2019 г.). Из полотна МКС вырезали цилиндр диаметром 0,9 см. Согласно описанной выше методике осуществляли забор крови в вакутайнеры, содержащие активатор свертывания. В течение 15 секунд с момента забора крови на дно пробирки погружали тестируемый образец, далее пробирки вновь

закупоривали и помещали в термостат, где инкубировали в течение 30 минут при температуре +37°C.

Затем пробирки с образцами центрифугировали 10 минут со скоростью 3000 об/мин для получения сыворотки крови. Полуавтоматической пипеткой отбирали полученную таким образом сыворотку и помещали в эппендорфы для транспортировки в клиничко-диагностическую лабораторию экспериментально-биологической клиники ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, на базе которой оценивали концентрацию кальция с помощью набора реактивов и автоматического биохимического анализатора ACCENT 200.

2.2.3 Методы исследования эффективности местных кровоостанавливающих средств в эксперименте *in vivo*

Исследование выполняли в стерильных условиях операционного блока лаборатории экспериментальной хирургии и онкологии НИИ Экспериментальной медицины КГМУ под наблюдением регионального этического комитета при ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России (протокол № 2 от 05.03.2018 г.) с соблюдением международных и отечественных норм гуманного обращения с лабораторными животными: Директива 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях, приказ Минздрава России № 199н от 01 апреля 2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики», приказ Министерства здравоохранения СССР № 755 от 12 августа 1977 г. «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных» и пр. [87].

Под общей ингаляционной анестезией (концентрация изофлюрана во вдыхаемой газовой смеси – 3%, поток воздуха – 0,4 л/мин) после стандартной трехкратной обработки операционного поля крысам-самцам линии Wistar (массой 200-250 гр) производили срединную лапаротомию, в рану выводили левую боковую долю печени и выполняли её краевую резекцию, отсекая участок 10×5×5

мм (рис.3). На кровоточащую поверхность накладывали МКС, размерами 1,0×1,0 см с известной массой. Оценивали массу кровопотери, время кровотечения. Массу кровопотери (m) определяли гравиметрическим методом по Е. М. Левитэ с помощью электронных аналитических весов: разница в массе тестируемого материала до операции (m_1 , г) и после (m_2 , г) его пропитывания кровью. Продолжительность кровотечения (t , сек) регистрировали визуально, отнимая образец от раны каждые 10 секунд, для увеличения точности t .

Повреждения магистральных кровеносных и желчных сосудов не отмечалось ввиду особенностей их ветвления в тканях печени крысы. Отмечалось незначительное желчетечение после травмы, которым мы пренебрегали при расчетах (т.к. диаметр травмированных желчных сосудов не превышал 1 мм) [47, 126].

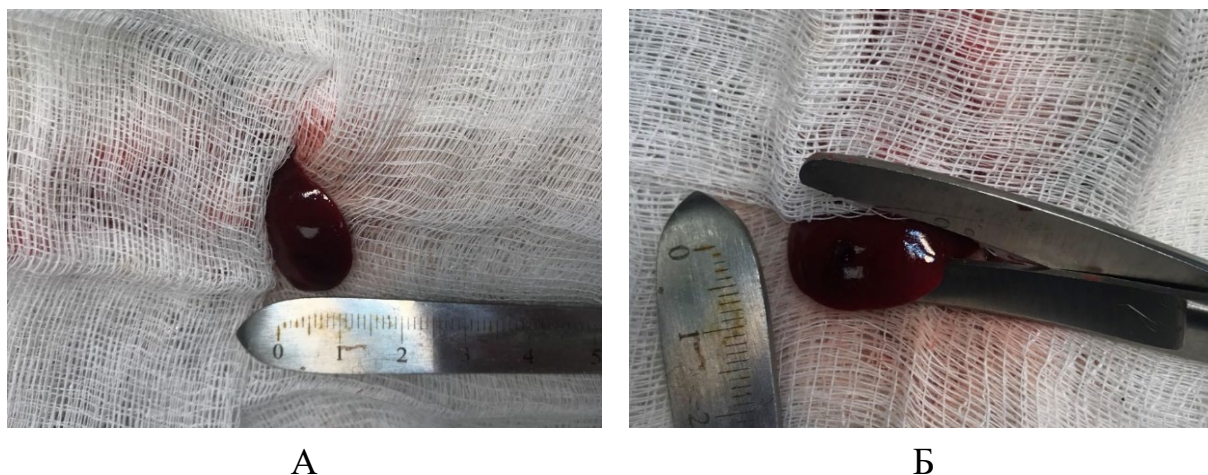


Рисунок 3 – Ход операции: А – в лапаротомную рану выведена доля печени; Б – момент нанесения травмы

Животные были выведены из эксперимента путем CO_2 -индуцированной эвтаназии сразу после выполнения оперативного вмешательства.

2.2.4 Методы исследования реакции тканей на применение местных кровоостанавливающих средств в хроническом эксперименте *in vivo*

Данный этап исследования выполняли на кроликах-самцах породы советская шиншилла массой 3,5-4 кг. Исследование выполняли под наблюдением

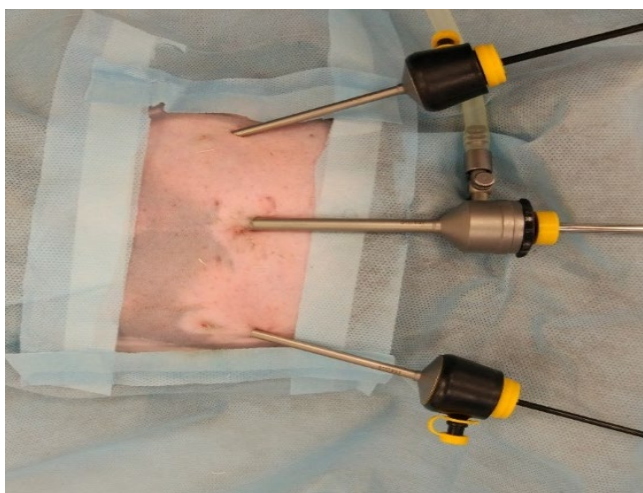
регионального этического комитета при ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России (протокол № 2 от 05.03.2018 г.) с соблюдением международных и отечественных норм гуманного обращения с лабораторными животными в стерильных условиях операционного блока лаборатории экспериментальной хирургии и онкологии НИИ Экспериментальной медицины КГМУ. Животные содержались в условиях экспериментально-биологической клиники КГМУ, где имели неограниченный доступ к еде и воде на всем протяжении эксперимента.

Выполнение оперативного вмешательства

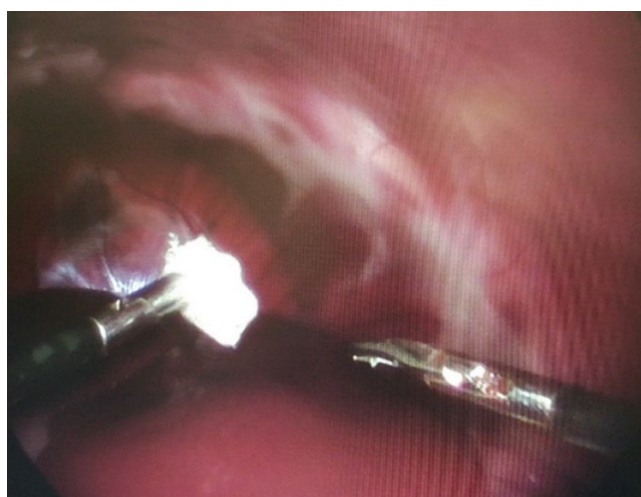
В момент подготовки к операции все животные размещались на операционном столе лежа на спине. Для обеспечения анестезиологического пособия использовался ингаляционный масочный наркоз: концентрация изофлюрана во вдыхаемой газовой смеси – 3%, поток воздуха – 0,8 л/мин.

Оперативное вмешательство выполняли с помощью видеоэндоскопического комплекса. После обработки операционного поля стандартным методом и его отграничения в мезогастрii производили лапароцентез иглой Veresh и выполняли наложение карбоксиперитонеума с предустановленными параметрами: давление 7 мм рт. ст., поток 1 л/мин. В брюшную полость устанавливали оптическую канюлю и 5-мм эндоскоп, после чего производили ревизию брюшной полости и идентификацию печени. Затем последовательно устанавливались 2 троакара диаметром по 3 мм каждый для инструментов-манипуляторов (рис. 4).

С помощью эндоскопического диссектора тупо разделяли паренхиму средней доли печени в краниальном направлении на расстояние 5 см от ее края на всю глубину и ширину браншей диссектора. В ране развивалось паренхиматозное кровотечение. Затем в рану помещали полотно тестируемого образца размерами 1×1 см и плотно фиксировали прижатием инструмента («Способ лапароскопического моделирования рваной раны печени у лабораторных животных для исследования гемостатических материалов», заявка на Евразийский патент № 202000200/25 от 23.07.2020 г.). В послеоперационном периоде антибактериальную терапию животным не проводили.



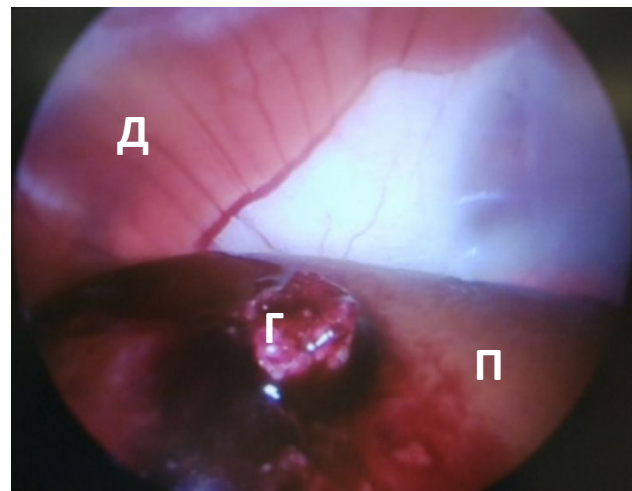
А



Б



В



Г

Рисунок 4 – Этапы выполнения оперативного вмешательства: А – положение лапаропортов и инструментов при выполнении оперативного вмешательства; Б – в брюшную полость введены инструменты-манипуляторы и тестируемый образец; В – момент нанесения травмы печени; Г – образец МКС установлен в рану печени: Д – диафрагма, Г – гемостатический материал, П – печень

Методы лабораторно-инструментальных исследований

До операции, а также на 1-е, 3-и, 7-е, 15-е, 30-е сутки после моделирования травмы печени у каждого животного производили забор венозной крови из наружной яремной вены согласно разработанной методике («Способ катетеризации наружной яремной вены для забора венозной крови у кроликов в хроническом эксперименте», патент РФ № 2742858, 11.02.2021 г.).

После чего на базе экспериментально-биологической клиники оценивали:

— концентрацию гидроксипролина;

— концентрацию АСТ, АЛТ, билирубина, щелочной фосфатазы с помощью набора реактивов и автоматического биохимического анализатора ACCENT 200;

— показатели общего клинического анализа крови (количество эритроцитов, гематокрит – Нt, уровень гемоглобина – Нb, количество тромбоцитов, количество лейкоцитов) автоматическим гематологическим анализатором RT-7600S (версия для ветеринарии);

— показатели коагулограммы (АЧТВ, ТВ, концентрация фибриногена, протромбиновый индекс (ПТИ) по Квику) с помощью коагулометра АПГ 2-02-П, набор реактивов НПО «РЕНАМ», г. Москва.

Также на указанных выше сроках каждому животному производили КДЛ, макроскопически оценивали: выраженность спаечного процесса по методу, разработанному профессором В. А. Липатовым (Липатов В. А. Концепция профилактики послеоперационного спаечного процесса брюшной полости с применением барьерных средств (экспериментально-клиническое исследование): дис. ... д-ра мед. наук, Курск, 2013 г.), распространенность спаечных сращений по модифицированному методу, предложенному О. И. Блинниковым (Блинников О. И. Лапароскопия в диагностике и лечении спаечной кишечной непроходимости: дис. ... канд. мед. наук, Москва, 1988 г.).

Выведение животных из эксперимента осуществлялось методом цервикальной дислокации на 30-е сутки после операции [87]. После чего была проведена аутопсия с изъятием травмированного участка печени.

Гистологический материал фиксировали в 10% забуференном нейтральном формалине в течение 7 суток. По стандартной методике изготавливали парафиновые блоки и микропрепараты, которые окрашивали гематоксилином и эозином, по методу Маллори. Для морфометрической оценки производили фотографирование микропрепаратов с помощью цифрового сканера микропрепаратов Leica ScanScope CS2 для светлого поля на увеличениях $\times 40$, $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$. В программе TopView на полученных микрофотографиях измеряли толщину капсулы (мкм), размеры гепатоцитов и их ядер (рх), количество

двухъядерных гепатоцитов, ядерно-цитоплазматическое отношение (ЯЦО) гепатоцитов (формулу приводим ниже), а также качественный и количественный состав капсулы вокруг тестируемого образца (количество макрофагов, фибробластов, фиброцитов, лейкоцитов).

$$\text{ЯЦО} = \frac{S \text{ ядра гепатоцита}}{S \text{ цитоплазмы гепатоцита}},$$

где: S ядра гепатоцита – площадь ядра гепатоцита, px ;

S цитоплазмы гепатоцита – площадь клетки (гепатоцита), px ;

ЯЦО – ядерно-цитоплазматическое отношение.

Рассчитывали значение клеточного индекса (КИ) (отношение количества клеток-резидентов к клеткам-нерезидентам). Формула, по которой проводился расчет КИ, представлена ниже:

$$\text{КИ} = \frac{\text{Клетки-резиденты}}{\text{Клетки-нерезиденты}},$$

где: клетки-резиденты – общее количество макрофагов, фибробластов и фиброцитов;

клетки-нерезиденты – общее количество лейкоцитов в клеточном слое капсулы.

При значении $\text{КИ} < 1$ делали вывод о преобладании воспалительных изменений, характерных для I фазы течения раневого процесса, при значении $\text{КИ} > 1$ делали вывод о преобладании репаративных тенденций, характерных для II фазы (по М.И. Кузину).

Метод исследования концентрации гидроксипролина

Гидроксипролин (ГП) – аминокислота, синтезируемая внутри фибробласта путем гидроксирования пролина [46]. В данной работе оценивали общий гидроксипролин (ОГП). Для этого образцы сыворотки крови лабораторных животных объемом 200 мкл помещали в пронумерованные и предварительно взвешенные стеклянные ампулы, затем добавляли 200 мкл 4N раствора NaOH и 400 мкл 4N раствора HCl, запаивали ампулы. Помещали их в разогретый до 120°C сухожаровой шкаф и инкубировали 60 минут [102].

После вскрытия охлажденных ампул с образцами добавляли в них по 10 мг активированного угля для осаждения нерастворимых продуктов гидролиза. Встряхивали ампулы с помощью вортекса при 1500 об/мин в течение 10 секунд. Переносили содержимое ампул в пластиковые пробирки, после чего центрифугировали 5 минут при 4000 об/мин. Микропипеткой переносили по 25 мкл образца в ячейки 96-ячеечных плоскодонных планшетоов для иммуноферментного анализа. В 5 ячеек добавляли стандарт гидроксипролина в количестве 0,2, 0,4, 0,6, 0,8, 1 мкг. Затем помещали планшет в термошейкер PST-60HL-4, где высушивали образцы досуха при 60°C [89].

Добавляли в каждую ячейку по 100 мкл раствора хлорамина Т, вновь инкубировали 25 минут при комнатной температуре. Добавляли по 100 мкл реагента Эрлиха в каждую ячейку, накрывали планшет крышкой, инкубировали 45 минут при температуре 65°C на орбитальном шейкере PSU-10i на скорости 200 об/мин. После этого планшет охлаждали в течении 3 минут в холодильнике для остановки реакции. Затем извлекали и измеряли оптическую плотность в ячейках с образцами на длине волны 560 нм для каждого планшета с помощью микропланшетного фотоколориметра Varioskan Flash. Концентрацию гидроксипролина рассчитывали с помощью калибровочной кривой, построенной на основе значений оптической плотности ячеек со стандартом.

2.2.5 Методы статистической обработки результатов исследования

Статистическая обработка результатов выполнена по принятым для медико-биологических исследований рекомендациям. Учитывая, что большинство распределений были негауссовскими, определяли такие показатели описательной статистики, как медиана и интерквартильный размах – Me [25;75]. Ввиду небольших размеров выборки в экспериментальных группах исследования ($n < 30$) при выполнении расчетов было принято решение в качестве основной методики определения уровня статистической значимости отличий использовать непараметрический критерий парных сравнений Манна-Уитни.

При сравнении данных, полученных в ходе выполнения КДЛ, учитывая их качественный характер (балльная система), для оценки уровня статистической значимости использовали критерий χ^2 . Считали допустимой для экспериментальных медико-биологических исследований ошибку 5% (уровень $p \leq 0,05$). В качестве программной среды использовали триал-версию (версия, предусматривающая бесплатное распространение в сети Интернет, а также неполный, ограниченный функционал программы, но достаточный для выполнения указанных расчетов) программы Statistica 10 (производитель Dell Software Company, Round Rock, Texas, United States of America).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЧАСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Результаты исследования физико-механических и химических свойств местных кровоостанавливающих средств

При сравнении данных обнаружены статистически значимые отличия толщины МКС между всеми группами исследования во всех оцениваемых периодах времени после снятия нагрузки. Динамика восстановления толщины представлена на рисунке 5. Стоит отметить, что ОДС 50% образцов группы № 1 меньше чем в остальных группах исследования: в 2,7 раза – группы № 2 ($p=0,0122$), в 5,6 раза – группы № 3 ($p=0,0122$), в 3,5 раза – группы № 4 ($p=0,0122$), в 5,9 раза – группы № 5 ($p=0,0122$), в 1,7 раза – группы № 6 ($p=0,0122$), в 7 раз – группы № 7 ($p=0,0122$). ОДС 50% образцов группы № 2 статистически значимо меньше в 2 раза, чем значения в группе № 3 ($p=0,0122$), в 2,2 раза меньше – группы № 5 ($p=0,0122$), но в 1,7 раза больше – группы № 6 ($p=0,0122$), в 2,6 раза меньше – группы № 7 ($p=0,0122$). Среди значимых отличий между экспериментальными группами обращает на себя внимание преобладание значений групп № 3 в 3,4 раза ($p=0,0122$), № 4 в 2 раза ($p=0,0122$), а также группы № 7 ($p=0,0122$) и группы № 5 ($p=0,0122$) в 1,2 раза, над значениями группы № 6. ОДС 50% группы № 3 в 2 раза выше, чем в группе № 2 ($p=0,0122$). В группе № 7 показатель ОДС 50% выше, чем в группе № 6, в 4,2 раза ($p=0,0122$).

Такие изменения показателей толщины МКС в зависимости от времени, прошедшего после сжатия на 50% их толщины, могут свидетельствовать о том, что механические свойства тестируемых образцов зависят от их химического состава и структуры (пространственной организации пор, соотношения вещество-поры). Так, МКС на основе Na-КМЦ (в том числе с добавлением ТК) характеризуются более высокими значениями остаточной деформации при сжатии на 50%, чем образцы, изготовленные из коллагена (группа № 1), медицинского желатина (группа № 2) и ОЦ (группа № 3). Механические свойства непрессованных губок значительно отличаются от свойств прессованных образцов. Это выражалось в

высоких значениях ОДС 50% образцов № 5 и № 7 (непрессованные МКС на основе Na-КМЦ) в сравнении с образцами № 4 и № 6 (прессованные МКС на основе Na-КМЦ) соответственно.

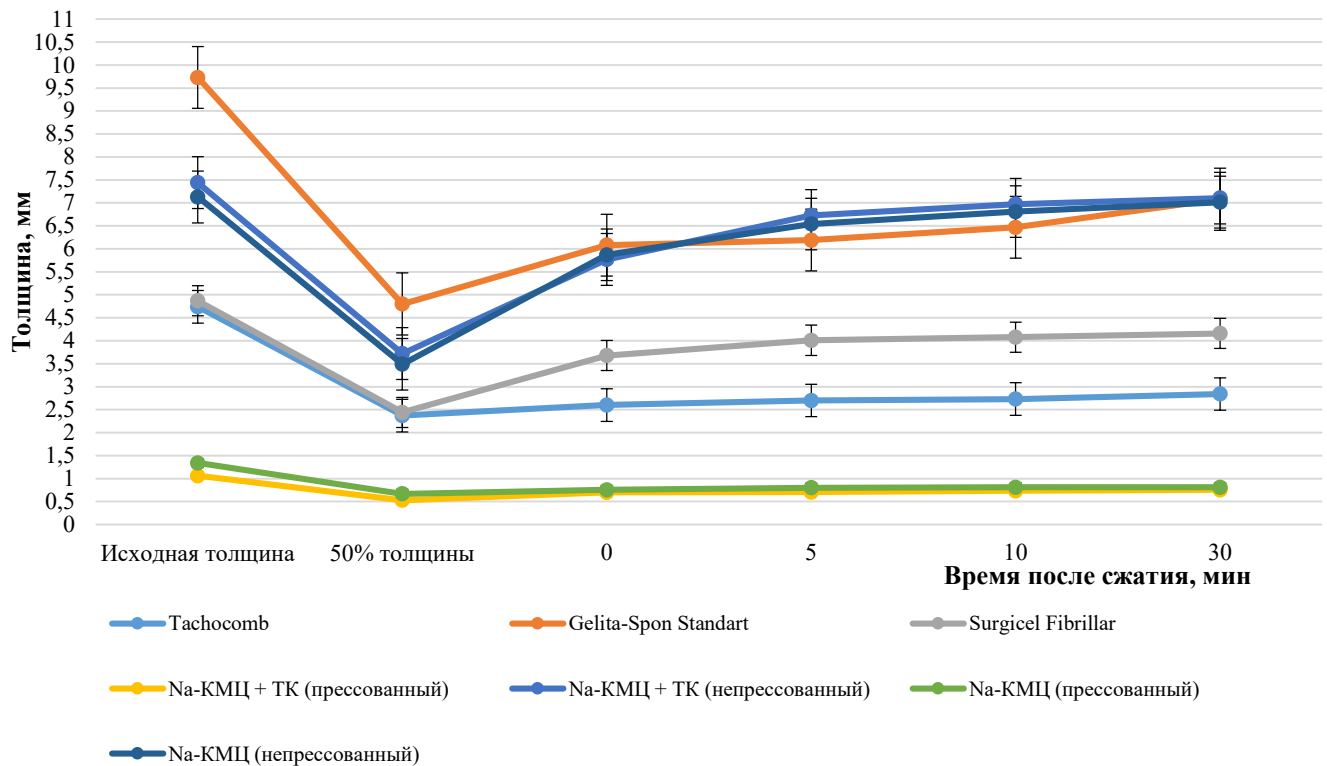


Рисунок 5 – Динамика изменения толщин МКС при сжатии на 50 %, мм

Полученные результаты могут быть использованы в практической деятельности врачей-хирургов. Представленные данные позволяют также судить о том, насколько удобным может быть использование таких материалов интраоперационно. Благодаря проведенному исследованию становится понятно, насколько МКС могут деформироваться в руках оперирующего хирурга и как «бережно» стоит обращаться с такими образцами после их извлечения из стерильной упаковки. В связи с широким внедрением в хирургическую практику ЭВХТ и ростом числа оперативных вмешательств, выполняемых с помощью ЭВХТ, актуальной остается возможность «доставки» МКС к области кровотечения без потери целостности и необходимых свойств последними в результате взаимодействия с эндоскопическими инструментами (зажимы и диссекторы),

обладающими значительной деформирующей способностью ввиду особенностей конструкции.

При сравнительном анализе результатов остальных физико-механических свойств обнаружено, что наибольшие значения полной пористости имеют образцы групп № 2, № 3 и № 4 (табл. 3). Образцы экспериментальных групп № 1, 5, 6, 7 обладают меньшей пористостью согласно полученным результатам. Из этого следует, что тестируемые образцы на основе желатина, производных целлюлозы имеют более пористую структуру, чем МКС на основе коллагена. Значения полной пористости образцов групп № 1 и № 2 статистически значимо (табл. 3) меньше значений группы № 3 на 48,28 ($p=0,0215$) и 41 ($p=0,0215$). Также значения полной пористости образцов группы № 3 превышают таковые значения группы № 4 на 40,57 ($p=0,0121$). Значения полной пористости в группе № 5 на 13,4 больше, чем в группе № 6 ($p=0,0215$), а в группе № 4 на 24,8 больше, чем в той же группе ($p=0,0215$). В свою очередь, значения исследуемого свойства группы № 6 на 24,6 меньше, чем в группе № 2 ($p=0,0215$), и в 2,4 раза – чем в группе № 3 ($p=0,0373$). Наибольшие значения полной пористости отмечались в группе № 3, что также может влиять на адгезивную способность. Наименьшие значения (46,7) получены при исследовании данного показателя у образцов группы № 6, что подчеркивает малое количество пор в структуре образца и преобладание его «паренхимы» над полый составляющей.

Значения рН образцов группы № 1 статистически значимо отличаются от значений групп № 2 – на 1,09 меньше ($p=0,0005$) и № 3 – на 1,18 меньше ($p=0,0003$). Отличие между группами № 1 и № 4 менее выражено, на 0,5 меньше в группе № 1 ($p=0,0003$). Также значения рН группы № 2 больше значений группы № 3 в 1,5 раза ($p=0,0003$), а в сравнении с группой № 4 – на 0,59 ($p=0,0003$). Помимо этого, значения группы № 4 на 1,2 больше, чем в группе № 3 ($p=0,0243$). Значения рН в группе № 5 на 0,46 и 0,3 больше, чем в группах № 6 ($p=0,0003$) и № 7 ($p=0,0003$). В свою очередь, рН группы № 7 на 0,16 больше, чем в группе № 6 ($p=0,0003$).

Таблица 3 – Значения физических и химических свойств МКС, Ме [25;75]

№	Свойство Группа	К _{п.п.}	рН	Сорбционная способность	
				Единица массы губки, моль/кг	Единица объема губки, мл/см ³
1	Tachocomb	63,75 ^{*3} [44,77; 76,36]	4,49 ^{*2-4} [4,43; 4,64]	75,95 ^{*2,3,6} [49,72; 79,47]	0,05 [0,03;0,05]
2	Gelita-Spon Standart	71,25 ^{*3,6} [65,45; 71,49]	5,58 ^{*3,4} [5,16; 5,6]	177,1 ^{*1,3,6} [175,37; 183,76]	0,06 ^{*3} [0,06; 0,06]
3	Surgicel Fibrillar	112,04 ^{*1,2,4,6} [108,52; 113,86]	3,79 ^{*1,2,4} [3,4; 3,82]	12,86 ^{*1-2} [12,28;14,24]	0,01 [0,01; 0,01]
4	Na-КМЦ + ТК (непрессованный)	71,47 ^{*3,6} [64,83; 71,87]	4,99 ^{*1-3} [4,94; 5,02]	—	—
5	Na-КМЦ + ТК (прессованный)	60,10 ^{*6} [57,96; 68,86]	4,87 ^{*6-7} [4,74; 4,93]	6,32 [4,28; 8,36]	0,02 [0,01; 0,03]
6	Na-КМЦ (прессованный)	46,70 ^{*2-5} [32,13; 47,77]	4,41 ^{*5,7} [4,38; 4,42]	6,16 ^{*1-2} [14,57; 15,62]	0,02 [0,01; 0,05]
7	Na-КМЦ (непрессованный)	54,69 [51,89; 56,84]	4,57 ^{*5-6} [4,41; 4,85]	—	—

Примечание: * – статистически значимые значения ($p \leq 0,05$);

цифрой после знака «*» указан номер группы, с которой имеются достоверные отличия; знаком «—» обозначены значения Ме групп, образцы которых полностью растворились в ходе исследования.

Данный показатель позволяет опосредованно судить о рН тестируемого образца. Значения рН водной вытяжки образцов групп № 4-7 находятся в диапазоне от 4,41 до 4,99, что указывает на менее выраженное воздействие на рН раствора и в последующем на поверхность контакта с травмированным органом. Обнаружено, что наименьшее влияние на рН раствора оказывают образцы на основе медицинского желатина и Na-КМЦ с добавлением ТК (группы № 4 и № 5).

МКС на основе коллагена, волокон ОЦ значительно влияют на pH раствора, смещая его в «кислую» сторону. Это указывает на высокую кислотность самого образца и значительное влияние на pH среды или раневой поверхности.

При исследовании сорбционной способности единицы объема губки наибольшее значение среди экспериментальных групп отмечалось в группе № 2, а наименьшее значение – в группе № 3. В случае с оценкой значения сорбционной способности единицы массы губки наибольшее значение также принадлежит образцам группы № 2, а наименьшее – группе № 6. Значения сорбционной способности единицы объема губки группы № 3 в 6 раз меньше по сравнению с группой № 2 ($p=0,0121$). Сорбционная способность единицы массы губки группы № 1 статистически значимо отличаются от значений группы № 2 – на 101,15 меньше ($p=0,0122$) и №3 – на 63,09 больше ($p=0,0122$), группы № 6 – в 12,3 раза больше ($p=0,0122$). Также значения данного показателя группы № 2 больше значений группы №3 в 13,8 раза ($p=0,0367$), а в сравнении с группой № 6 – на 170,78 ($p=0,0122$). Отметим, что в группах № 4 и № 7 оценить данный показатель не представлялось возможным, что обусловлено полным растворением образцов в ходе исследования. Это опосредованно указывает на их значительную впитывающую способность, а также способность к биodeградации, что бесспорно являлось преимуществом данных образцов по сравнению с другими группами.

Для наглядного отображения полученных результатов данные, представленные в таблице 3, ранжировали от большего значения к меньшему, полученные ранги суммировали (табл. 4).

Согласно полученным в ходе ранжирования данным группы располагаются в следующей последовательности $4 \rightarrow 2 \rightarrow 7 \rightarrow 1 \rightarrow 5 \rightarrow 3 \rightarrow 6$ (от наименьшего значения суммы рангов к наибольшему, то есть от наиболее перспективного МКС к наименее перспективному). Так, группы № 4, № 7 из образцов на основе Na-КМЦ обладают позитивными характеристиками и могут быть рекомендованы к дальнейшему исследованию их гемостатической активности в эксперименте как *in vitro*, так и *in vivo*.

Таблица 4 – Ранги МКС по итогам оценки физических и химических свойств

№	Свойство Группа	К п.п	рН	Сорбционная способность		Σ рангов
				Единица массы губки	Единица объема губки	
1	Tachocomb	4	5	3	3	15
2	Gelita-Spon Standart	3	1	2	2	8
3	Surgicel Fibrillar	1	7	4	6	18
4	Na-КМЦ+ТК (непрессованный)	2	2	1	1	6
5	Na-КМЦ+ТК (прессованный)	5	3	5	4	17
6	Na-КМЦ (прессованный)	7	6	6	5	24
7	Na-КМЦ (непрессованный)	6	4	1	1	12

МКС, изготовленные на основе Na-КМЦ, быстрее восстанавливают толщину при ее изменении, имеют более высокие значения показателей манипуляционных свойств (ОДС 50%, толщина на разных сроках после сжатия), что делает их более предпочтительными для использования в оперативных вмешательствах с применением ЭВХТ. Значительной способностью восстанавливать форму обладают губчатые МКС, изготовленные из Na-КМЦ с добавлением ТК (непрессованные), а также губки из окисленной и восстановленной целлюлозы, что подтверждалось динамикой восстановления их толщины к исходным значениям. Образцы группы №1 характеризовались наименьшими значениями оцениваемых механических свойств. Основываясь на полученных результатах, можно утверждать, что в практической деятельности использование непрессованных МКС будет эффективнее, чем прессованных.

3.2 Результаты исследования гемостатической активности местных кровоостанавливающих средств в эксперименте in vitro

В ходе исследования обнаружено, все группы МКС в разной степени статистически значимо уменьшают время свертывания в эксперименте in vitro. Так, значения времени свертывания в группе № 0 (контрольная группа) на 17,8 секунды

больше в сравнении со значением группы № 2 ($p=0,0256$) и на 20 секунд – группы № 3 ($p=0,0047$) (табл. 5). Образцы групп № 4 и № 6 ускоряют процесс образования сгустка крови по сравнению с контрольной группой, на 17 ($p=0,0180$) и 17,6 секунды ($p=0,0151$), соответственно, а образцы группы № 5 – на 22,1 секунды ($p=0,0095$). Наименее выражено влияние на образование сгустка материалов группы № 7, так как значение времени свертывания имеет наибольшее значение (в сравнении с группами № 1-6).

Таблица 5 – Значения времени свертывания и концентрация кальция сыворотки крови в экспериментальных группах, Ме [25;75]

№	Название группы	Время свертывания, сек.	Са (ммоль/л)
0	Контроль	52,3 [35,1; 55,5] ^{*2-7}	2,34 [2,25; 2,43] ^{*1,3}
1	Tachocomb	36,3 [31,7; 52,9]	2,1 [2,05; 2,21] ^{*3,6}
2	Gelita-Spon Standart	34,5 [28,7; 38,0] ^{*0}	2,27 [2,19; 2,3] ^{*3}
3	Surgicel Fibrillar	30,3 [28,8; 37,7] ^{*0}	1,64 [1,53; 1,74] ^{*2-7}
4	Na-КМЦ+ТК (непрессованный)	35,3 [23,9; 42,6] ^{*0}	2,22 [2,03; 2,35] ^{*0-2,4-7}
5	Na-КМЦ+ ТК (прессованный)	30,2 [26,5; 41,1] ^{*0}	2,25 [2,18; 2,3] ^{*3}
6	Na-КМЦ (прессованный)	34,7 [28,3; 44,3] ^{*0}	2,39 [2,24; 2,41] ^{*1,3,5}
7	Na-КМЦ (непрессованный)	38,2 [28,5; 41,3] ^{*0}	2,14 [2,01; 2,22] ^{*3,6}

Примечание: * – статистически значимые значения ($p \leq 0,05$); цифрой после знака «*» указан номер группы, с которой имеются статистически значимые отличия.

В ходе исследования было установлено, что использование образцов группы № 4 ускоряет процесс свертывания крови в 1,73 раза по сравнению с контрольной группой. Данную эффективность можно связать с оригинальным составом МКС, который включает ТК, так как у образцов группы № 7, изготовленных по той же методике, за исключением внесения ТК в процессе производства, значения времени свертывания значительно выше (38,2 сек).

Опираясь на данные, полученные в ходе исследования уровня кальция при внесении МКС (табл. 5), можно отметить, что наименьшее значение определялось при погружении в кровь образцов группы № 3 – 1,64 ммоль/л, а наибольшее при исследовании образцов группы № 6 – 2,39 ммоль/л. В группах № 1 и № 3 значения

концентрации кальция статистически значимо ниже (на 0,24 ммоль/л и 0,7 ммоль/л) по сравнению со значениями контрольной группы ($p=0,009$ и $p=0,0001$). При оценке изменений концентрации кальция после погружения в кровь доноров образцов групп № 2, № 4-7 в сравнении со значениями контрольной группы статистически значимых отличий не обнаружено.

Однако отмечались статистически значимые отличия среди экспериментальных групп ($p \leq 0,05$). В группе № 3 значения на 0,46 ммоль/л меньше относительно результатов исследования концентрации кальция в группе № 1 ($p=0,0001$) и на 0,63 ммоль/л, чем в группе № 2 ($p=0,0001$), на 0,58 ммоль/л, чем в группе № 4 ($p=0,0257$), на 0,61 ммоль/л, чем в группе № 5 ($p=0,0257$), на 0,75 ммоль/л, чем в группе № 6 ($p=0,0045$), на 0,5 ммоль/л, чем в группе № 7 ($p=0,0028$).

Таким образом, по итогам проведенного исследования можно сделать выводы о том, что все группы исследуемых МКС в той или иной мере ускоряют процесс образования сгустка крови и влияют на концентрацию кальция сыворотки крови. Примечательно, что экспериментальные образцы (группы № 4-7) не уступают по эффективности успешно использующимся в клинической практике аналогам, таким как Tachocomb, Gelatina-Spon Standart, Surgicel Fibrillar. Наиболее эффективными по итогам оценки двух тестов можно считать МКС группы № 5. Образцы МКС данной группы достаточно быстро формируют кровяной сгусток, что указывает на необходимость дальнейшего изучения и в перспективе активного использования этого материала в хирургической практике для остановки кровотечения.

3.3 Результаты исследования эффективности местных кровоостанавливающих средств в эксперименте *in vivo*

При анализе значений времени кровотечения в экспериментальных группах обнаружены следующие статистически значимые отличия. В случае использования МКС группы № 1 время кровотечения на 37 секунд превышают

значения группы № 3 ($p=0,001$), в то время как значения группы № 2 превышает значения данной группы на 14 секунд ($p=0,0001$). Также время кровотечения при использовании образцов № 1 в 1,5 раза больше ($p=0,0002$), чем в группе № 4, в 2,3 раза – группы № 5 ($p=0,0002$) и в 4 раза – группы № 6 ($p=0,0003$) (табл. 6).

Таблица 6 – Результаты исследования эффективности МКС в эксперименте *in vivo*, Me[25;75]

№	Название группы	Время кровотечения, сек.	Масса кровопотери, г
1.	Tachocomb	189 ^{*2-6} [101,75;262,75]	0,72 ^{*2} [0,60;1,49]
2.	Gelita-Spon Standart	203 ^{*1-7} [168,25; 210,75]	1,72 ^{*1,3-7} [1,65;1,76]
3.	Surgicel Fibrillar	162 ^{*1-2,4-7} [157,25; 190,25]	0,51 ^{*2} [0,5; 0,53]
4.	Na-КМЦ + ТК (непрессованный)	82 ^{*1-4,7} [78,5; 94,5]	0,23 ^{*2,6} [0,22; 0,52]
5.	Na-КМЦ + ТК (прессованный)	123 ^{*1-3,5-7} [119,25; 129,25]	0,39 ^{*4} [0,36;0,57]
6.	Na-КМЦ (прессованный)	47 ^{*1-4,7} [44,25; 51,75]	0,51 ^{*2,5} [0,4;1,05]
7.	Na-КМЦ (непрессованный)	51 ^{*2-6} [48,5; 57,25]	0,43 ^{*2} [0,2; 0,73]

Примечание: * – статистически значимые значения ($p \leq 0,05$); цифрой после знака «*» указан номер группы, с которой имеются статистически значимые отличия.

Время кровотечения при использовании образцов группы № 2 статистически значимо превышает значения следующих групп: в 1,3 раза относительно образцов группы № 3 ($p=0,0002$); в 1,7 раза – группы №5 ($p=0,0002$); в 2,5 раза – группы № 4 ($p=0,0002$); в 4,3 раза – группы № 6 ($p=0,0002$); в 4 раза – группы № 7 ($p=0,0002$). Значения указанного параметра при использовании образцов группы №3 так же, как и в случае с образцами групп № 1 и № 2, выше по сравнению с экспериментальными группами № 4-7: в 1,3 раза группы – № 5 ($p=0,0002$); в 2 раза – группы № 4 ($p=0,048$); в 3,5 раза – группы № 6 ($p=0,02$); в 3,2 раза больше – группы № 7 ($p=0,001$). Из этого следует, что наименьшие значения показателя «Время кровотечения» отмечаются в экспериментальных группах, изготовленных на основе Na-КМЦ (группы № 4 - № 7). Среди указанных групп наименьшие

значения отмечаются у образцов групп № 6 и № 7, в которых не проводилось внесение ТК.

Масса кровопотери образцов группы № 2 значительно отличалась от значений, полученных при исследовании всех экспериментальных групп: в 0,42 раза больше, чем в группе № 1; в 3,4 раза больше, чем в группе № 3 ($p=0,0002$); в 4,5 раза больше, чем в группе № 5 ($p=0,0002$); в 7,6 раза больше, чем в группе № 4 ($p=0,0002$); в 3,4 больше – группы № 6 ($p=0,0009$) и в 4 раза – группы № 7 ($p=0,0003$).

Значения показателя «Время кровотечения» увеличивалось в ряду 6→7→4→5→3→1→2. Среди тестируемых МКС значительной гемостатической активностью обладают экспериментальные образцы на основе Na-КМЦ (группы №4-7). Это подтверждалось статистически значимым снижением значений оцениваемого показателя в указанных группах в сравнении с уже используемыми в клинической практике материалами. Полученные данные могут быть обоснованы структурой образца (пористость, размеры пор и соотношение «поры-трабекулы»), а также его химической структурой (основой и введением в нее ТК, добавляющей МКС дополнительные положительные свойства, такие как коагуляционная активность).

Если говорить о массе кровопотери, то следует отметить, что в данном случае экспериментальные группы располагаются несколько в другом порядке: 4→5→7→3→6→1→2. Расположение экспериментальных групп в ряду схожее, как и в случае с оценкой времени кровотечения. Но при интерпретации результатов объема кровопотери необходимо учесть, что невысокие значения данного показателя говорят о низких сорбционных свойствах образцов.

Основываясь на указанных выше данных, можно говорить о том, что применение МКС на основе Na-КМЦ (с и без добавления ТК, а именно непрессованные варианты: группы № 4 и № 7) при остановке кровотечения после краевой резекции печени в эксперименте не уступает внедренным в клиническую практику аппликационным гемостатическим средствам. Это проявлялось быстрой

остановкой кровотечения и малой кровопотерей, что немаловажно, если учитывать характер травмы и обильное кровоснабжение такого органа, как печень.

3.4 Результаты исследования реакции тканей организма на местные кровоостанавливающие средства в хроническом эксперименте *in vivo*

По результатам экспериментальных работ, выполненных в сериях 1-3 (*in vitro*, «острый» опыт *in vivo*), для дальнейшего исследования были отобраны следующие группы: среди МКС, применяемых в клинической практике, средние результаты по оцениваемым показателям выявлены в группе Tachocomb (далее – группа № 1), из экспериментальных образцов на основе Na-КМЦ наиболее перспективными являются МКС Na-КМЦ (непрессованный) (далее – группа № 2) и Na-КМЦ+ТК (непрессованный) (далее – группа № 3).

3.4.1 Результаты исследования динамики показателей общего анализа крови

При внутригрупповом сравнении показателей общего анализа крови обнаружены статистически значимые отличия между значениями уровня Ht в течение всего срока наблюдения в сравнении с уровнем на 30-е сутки: на 1-е, 3-и и 7-е сутки на 30% меньше, а на 15-е сутки после операции на 20,6% меньше. Уровень Hb до операции в данной группе статистически значимо отличался от значений показателя на 1-е сутки после операции на 9% больше, на 3-и и 7-е сутки – на 15% и 12% больше, а на 30-е сутки – на 5% меньше. Также имеют место значимые различия на 1-е (на 14% меньше) и 30-е сутки, на 3-и (на 13% меньше) и 15-е, а также на 3-и (на 20% меньше) и 30-е сутки, значения на 7 сутки значимо отличаются от значений на 15 и 30 сутки после операции (на 10% и 17% меньше), на 15-е и 30-е сутки после операции (на 6,8% меньше). При сравнении количества эритроцитов в группе № 1 обнаружены статистически значимые отличия: до операции на 7,97% меньше, чем на 30-е сутки после травмы печени, на 1-е сутки на 9% меньше, чем на 15-е сутки и на 19,6% меньше, чем на 30-е сутки (рис. 6).

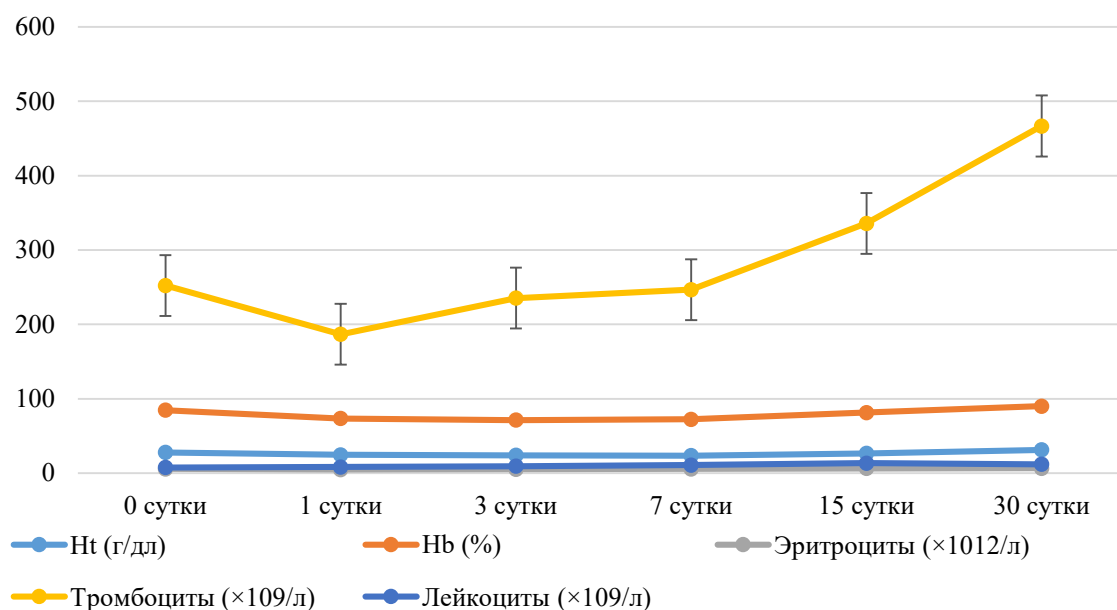


Рисунок 6 – Изменения показателей общего клинического анализа крови на разных сроках эксперимента в группе № 1

Это может указывать на то, что в результате кровотечения лабораторные животные теряют определенное количество эритроцитов, уровень которых постепенно нормализовался только к 15-м суткам. Количество тромбоцитов и лейкоцитов уменьшалось сразу на 1-е сутки после операции, что может быть обусловлено реакцией на общий послеоперационный стресс у животных и травму. В случае тромбоцитов – как следствие активизации системы гемостаза и их поступления из кровеносного русла к месту кровотечения, обнаружены следующие отличия: до операции на 83% меньше, чем на 30-е сутки, на 1-е сутки на 98% меньше, чем на 15-е и на 132% меньше, чем на 30-е сутки, на 3-и сутки после операции на 42,2% меньше, чем на 15-е сутки и на 16,8% меньше, чем на 30-е сутки, на 7-е сутки на 16,29% меньше, чем на 30-е сутки. Но значения данных показателей увеличивалось гораздо быстрее в сравнении с количеством эритроцитов и превышает таковые уже на 3-и сутки.

В группе № 2 уровень Нт на 30-е сутки 1,78% больше, чем на 1-е сутки, на 6,8% – чем на 3-и сутки, и на 6,44% – чем на 7-е сутки, на 2,55% – чем на 15-е сутки. Нб статистически значимо отличался до операции и на 1-е (меньше на 8%), 3-и (меньше на 4%), 7-е (меньше на 2,5%), 30-е сутки после операции (больше на 2,5%). Также значимые отличия обнаружены на 1-е и 30-е сутки (на 10,5% меньше), на 3-

и сутки на 8% меньше, чем на 15-е сутки, а на 3-и сутки значение меньше на 6,5%, чем на 30 сутки. На 7-е сутки Hb меньше значений на 15-е (на 6,5%) и 30-е сутки (на 5%), а на 15-е сутки на 2,5% больше, чем на 30-е сутки. Количество эритроцитов в крови лабораторных животных группы № 2 статистически значимо отличалось до операции и на 30-е сутки после операции (до операции на 1,85% меньше), на 1-е сутки меньше, чем на 15-е сутки на 10,7%, а в сравнении с значением показателя на 30-е сутки после операции количество эритроцитов на 1-е сутки на 14% меньше (рис. 7). Данные изменения можно интерпретировать как незначительные изменения в общем анализе крови, что соответствовало минимальному кровотечению и быстрой стабилизации показателей крови лабораторных животных.

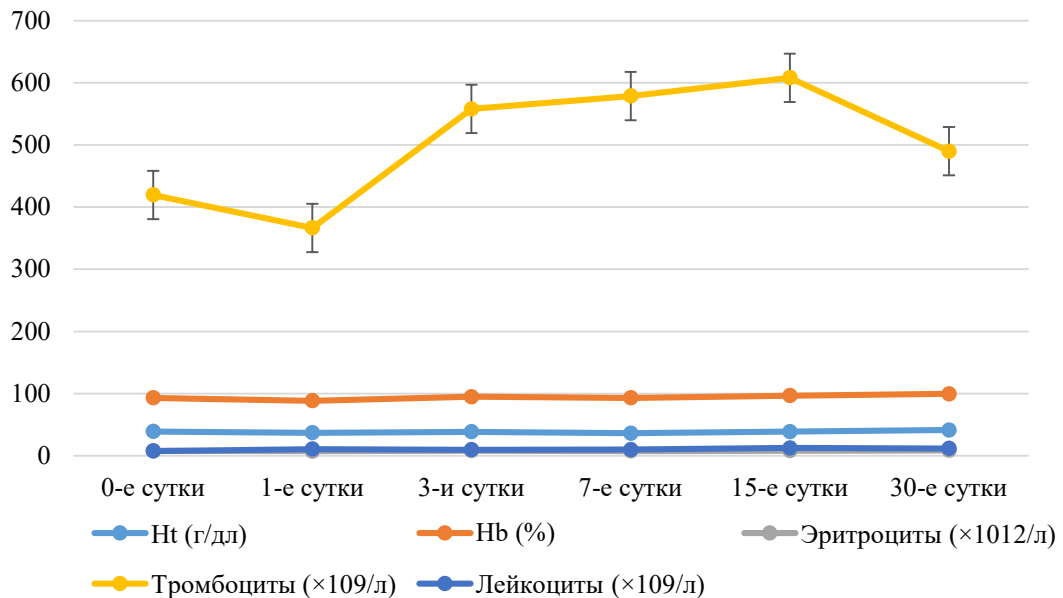


Рисунок 7 – Изменения показателей общего клинического анализа крови на разных сроках эксперимента в группе № 2

При анализе результатов динамики показателей общего анализа крови животных группы № 3 отмечалась схожая картина в изменениях, как и в группе № 1. Исключение составляет количество лейкоцитов, которое в данной группе уже на 1-е сутки после операции превышает значения до операции. Это может быть обусловлено компенсаторным механизмом и интенсивной реакцией костного мозга на травму и наличием МКС в ране, активацией репаративных процессов. В группе № 3 статистически значимые отличия выявлены между уровнем Ht до операции и

на 7-е сутки после операции (на 19,8% больше) (рис. 8). Количество тромбоцитов до операции на 17,5% меньше, чем на 1-е сутки, а значения на 30-е сутки меньше на 61,7%, 51,65%, 32,5%, 54,96%, чем до операции, на 1-е, 3-и, 7-е сутки. Обнаруженные существенные отличия значений тромбоцитов, заключающиеся в увеличении их числа на 1-е послеоперационные сутки, вероятно обусловлено внесением ТК в состав МКС.

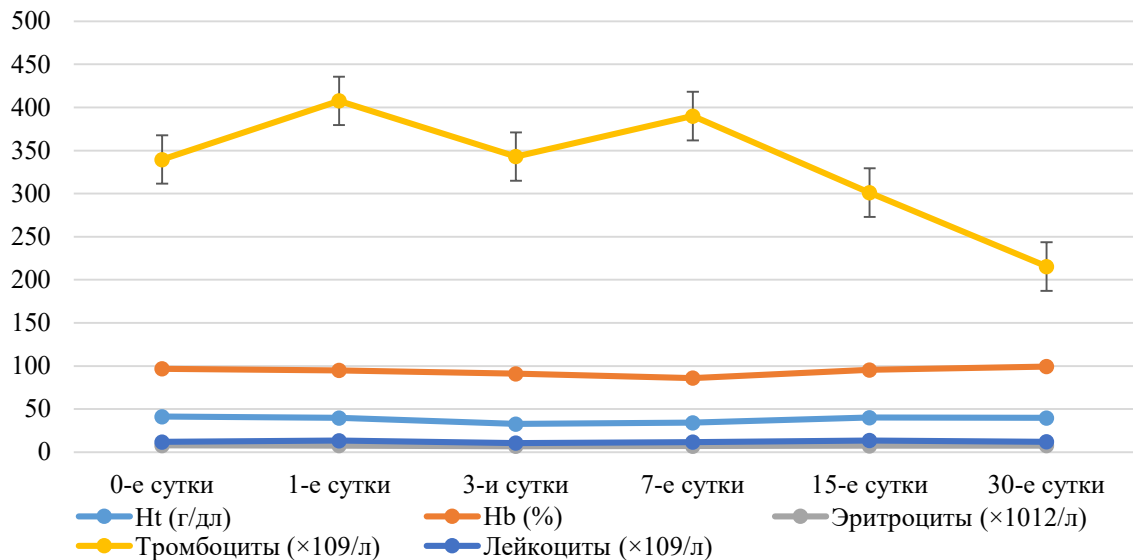


Рисунок 8 – Изменения показателей общего клинического анализа крови на разных сроках эксперимента в группе № 3

При сравнении полученных данных между группами исследования выявлено, что уровень Нт на 1-е сутки после операции статистически значимо отличался во всех экспериментальных группах: в группе № 1 ниже, чем в группах № 3 и № 2 – 54,8% ($p=0,001$) и 63% ($p=0,0003$). На 3-и сутки после операции у животных в группе № 1 Нт на 38,8% ниже в сравнении с группой № 2 ($p=0,001$). На 7 сутки после операции Нт в группе № 1 ниже на 46,1%, в сравнении с группой № 3 ($p=0,0062$), а относительно значений в группе № 2 – ниже на 67,4% ($p=0,007$). Также обнаружено, что на 15-е сутки после операции значения Нт в группе № 1 на 60% ниже, чем в группах № 2 ($p=0,03$) и № 3 ($p=0,001$). А на 30-е сутки после оперативного вмешательства значения Нт в группе № 1 ниже на 24,1% ($p=0,001$) и 16,6% ($p=0,001$) по сравнению со значениями групп МКС на основе Na-КМЦ (рис.9).

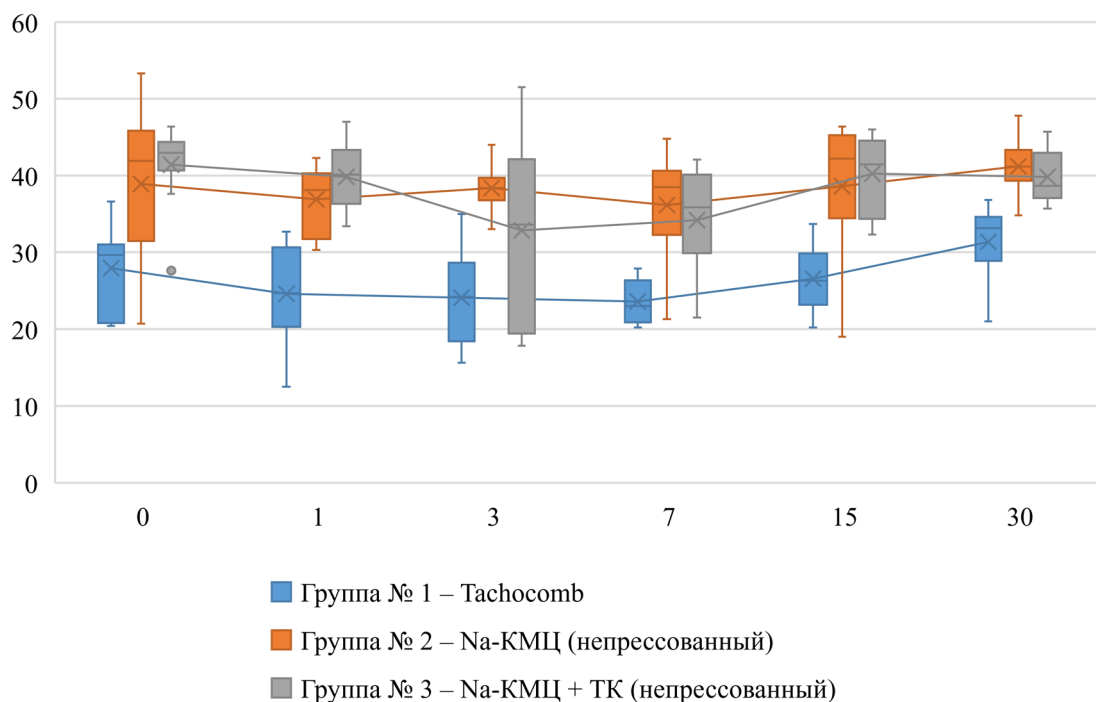


Рисунок 9 – Уровень гематокрита на разных сроках эксперимента в исследуемых группах, г/дл

В группе № 1 значения Hb на 1-е сутки после операции на 20,5% ниже, чем в группе № 2 ($p=0,033$). На 3-и сутки Hb выше в группе № 3 на 32,4%, чем в группе № 1 ($p=0,019$). На 7-е и 15-е сутки в группах № 2 и № 3 уровень Hb выше на 24,8%, чем в группе № 1 ($p \leq 0,05$). На 30-е сутки разница уменьшилась: в группе № 3 на 12% ($p=0,002$), а в группе № 2 на 9% больше ($p=0,007$), чем в группе № 1 (рис. 10).

При сравнении значений количества эритроцитов в исследуемых группах, отмечалось снижение значений данного показателя в группе № 1 уже на 1-е сутки после операции на 44,6% меньше, чем в группах № 2 ($p=0,005$) и № 3 ($p=0,001$). На 3-и сутки количество эритроцитов в группе № 2 превышает значения группы № 1 на 29,6% ($p=0,001$). На последующих сроках выявлено преобладание значений образцов группы № 3 над значениями группы № 1: на 7-е сутки на 26,2% ($p=0,048$), 15-е и 30-е сутки на 19,2% ($p=0,015$) и 18,3% ($p=0,019$) (рис. 11).

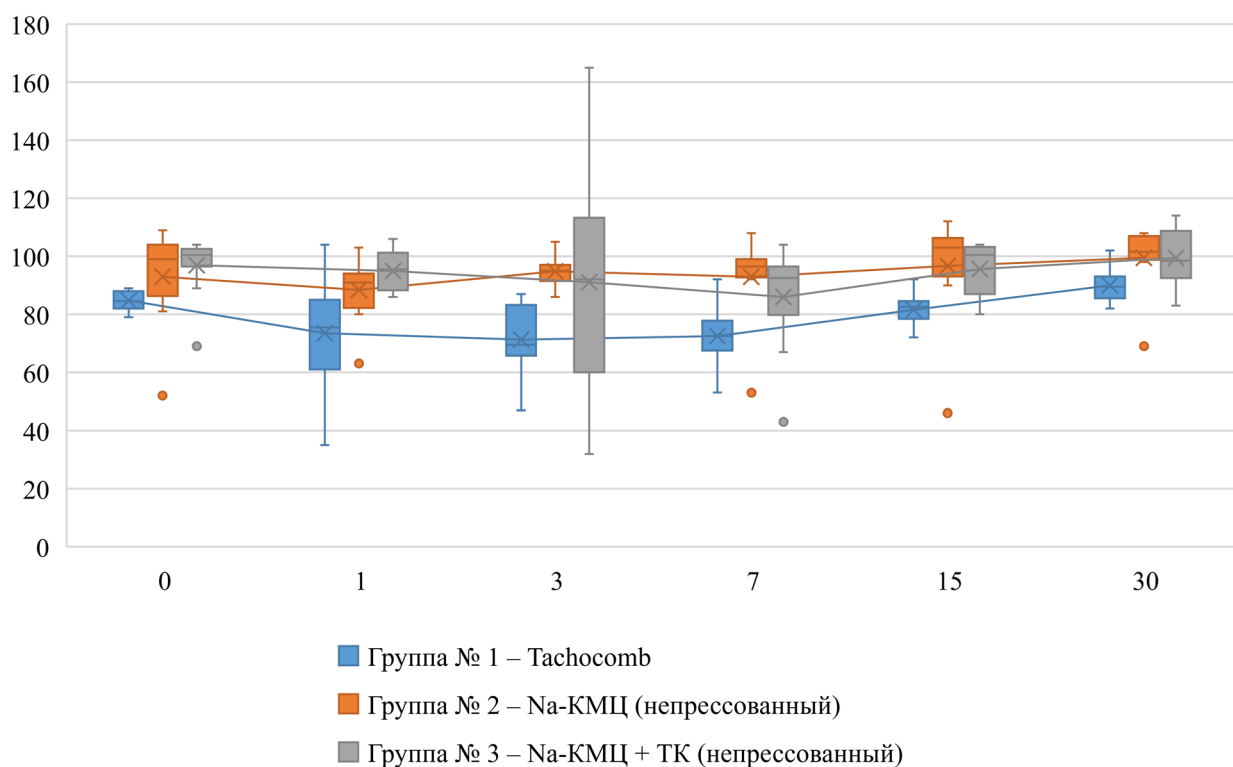


Рисунок 10 – Уровень гемоглобина на разных сроках эксперимента в исследуемых группах, %

Количество лейкоцитов в крови на 1-е сутки после операции у животных в группе № 3 превышало значения аналогичного показателя в группе № 1 на 33,6% ($p=0,033$).

На 1-е сутки в группе № 1 количество тромбоцитов на 137,6% меньше, чем в группе № 3 ($p=0,002$), и на 92,7% меньше, чем в группе № 2 ($p=0,012$). Значимые отличия обнаружены и на 7-е сутки после операции: в группе № 1 на 154,4% меньше, чем в группе № 3 ($p=0,023$), а в сравнении с группой № 2 меньше на 240,6% ($p=0,003$). Количество тромбоцитов на 15-е сутки после операции в группе № 1 значительно меньше, чем в группе № 2 (на 143,9%) ($p=0,028$). На 30-е сутки после операции в группе № 1 значения данного показателя оказались на 89,6% выше, чем в группе № 3 ($p=0,012$) (рис. 12).

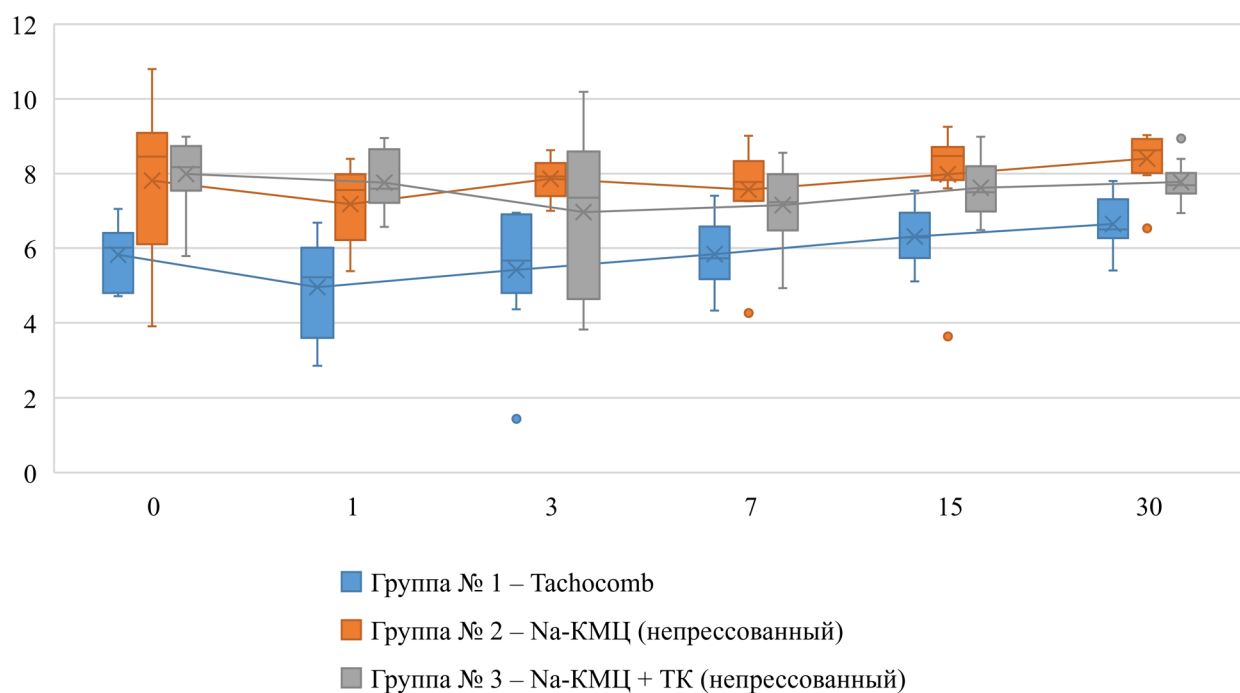


Рисунок 11 – Изменение количества эритроцитов на разных сроках эксперимента в исследуемых группах, $\times 10^{12}/л$

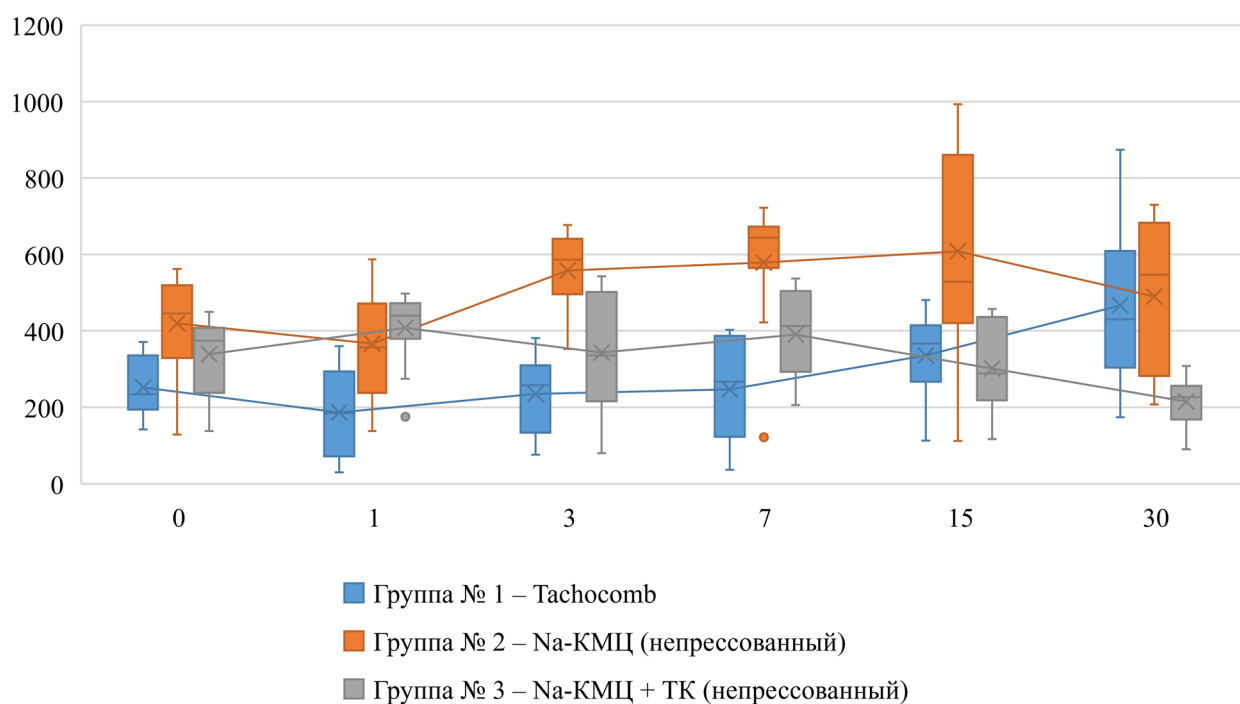


Рисунок 12 – Изменение количества тромбоцитов на разных сроках эксперимента в исследуемых группах, $\times 10^9/л$

Уровень Ht оказался значительно меньше в группе № 1 на всех сроках эксперимента, в сравнении с значениями других групп. Это опосредованно позволяет судить о большем объеме кровотечения, развивающегося после моделирования рваной раны печени и наложения МКС группы № 1, что подтверждалось снижением гемоглобина и количества эритроцитов у животных данной группы. Причем снижение значений показателей «красной» крови на протяжении всего послеоперационного периода может свидетельствовать о медленном восстановлении функциональной активности костного мозга. Также определялось преобладание количества тромбоцитов в группах МКС на основе Na-КМЦ. Меньшее значение данного показателя в группе № 1 можно объяснить массивным выбросом тромбоцитов из кровяного русла для формирования организованного сгустка крови, обеспечивающего надежную остановку кровотечения. Причем количество тромбоцитов значимо отличалось на протяжении всего срока наблюдения в группах исследования, что также говорит о медленном и постепенном восстановлении их числа у животных группы № 1.

3.4.2 Результаты исследования динамики показателей биохимического анализа крови

При внутригрупповом сравнении полученных результатов исследования показателей биохимического анализа крови в группе № 1 статистически значимые отличия обнаружены только между значениями уровня ЩФ до операции и на всех оцениваемых сутках после операции. Уровень ЩФ до операции выше на 20,6%.

В группе № 2 отмечалось увеличение уровня АСТ и АЛТ уже на 1-е сутки после операции, причем разница сохранялась до 30-х суток. Напротив, отмечалось снижение значений билирубина и ЩФ крови на 1-е сутки после операции, но затем уровень билирубина возвращался к нормальному для данной группы значению уже на 3-и сутки, а уровень ЩФ оставался низким до 15-х суток (рис. 13).

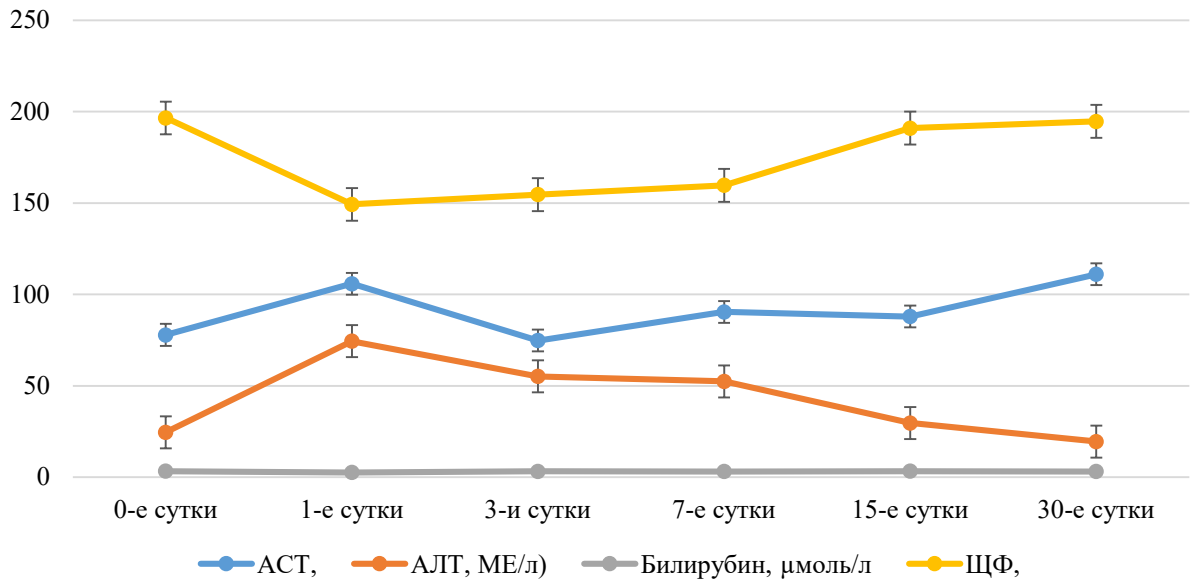


Рисунок 13 – Изменения показателей биохимического анализа крови в группе № 2

В группе № 3 обнаружено волнообразное изменение уровня АСТ, а при оценке концентрации АЛТ обнаружена тенденция к снижению на протяжении всего послеоперационного периода (с «провалом» на 7-е сутки), как и в случае с ЩФ. Уровень билирубина в данной группе снижался уже на 1-е сутки после операции и восстанавливался до нормальных значений только к 30-м суткам (рис. 14).

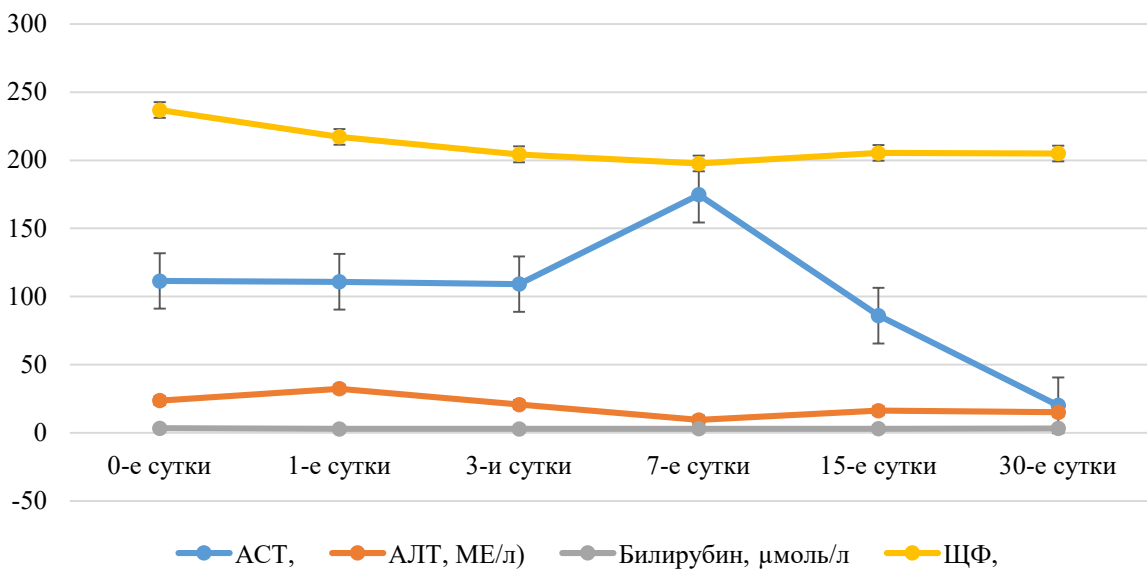


Рисунок 14 – Изменения показателей биохимического анализа крови в группе № 3

При межгрупповом сравнении обнаружены статистически значимые отличия между концентрацией АСТ на 1-е сутки после операции: в группе № 1 ниже на 92,5% и на 118,7% в сравнении с группами № 2 ($p=0,009$) и №3 ($p=0,005$). На 3-и

сутки концентрация АСТ в группе № 1 ниже на 124,6%, чем в группе № 3 ($p=0,001$), в которой концентрация АСТ выше на 49,5%, чем в группе № 2 ($p=0,017$). Уровень АСТ на 7-е сутки в группе № 1 ниже на 45,8% и 109% в сравнении образцами групп № 2 ($p=0,017$) и №3 ($p=0,001$). Концентрация АСТ в крови лабораторных животных на 15-е сутки после операции на 23,4% ниже в группе № 1, чем в группе № 2 ($p=0,006$). На 30-е сутки в группе № 1 этот показатель выше значений группы № 3 на 243,9% ($p=0,009$), но ниже значений группы № 2 на 68,2% ($p=0,001$) (рис. 15).

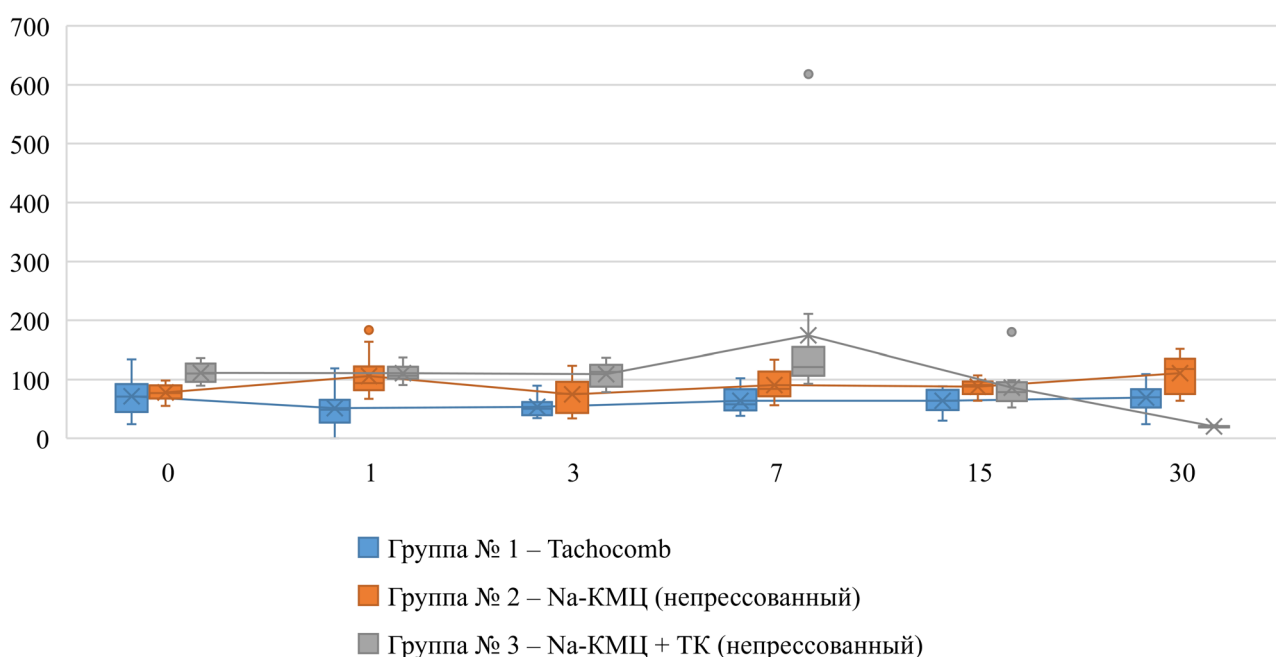


Рисунок 15 – Изменения концентрации АСТ на разных сроках эксперимента в исследуемых группах, МЕ/л

В результате сравнения обнаружены существенные отличия между концентрацией АЛТ на 1-е сутки – в группе № 1 показатель выше на 186,9% относительно других групп ($p=0,021$; $p=0,017$). На 3-и сутки подобная разница сохранялась, уровень АЛТ в группе № 3 значительное ниже в сравнении со значениями группы №1 ($p=0,002$). На 7-е сутки после операции разница в уровне АЛТ в исследуемых группах возрастает. Так, в группе № 1 показатель выше на 264,9%, чем в группе № 3 ($p=0,001$), а в группе № 3 выше на 189,4%, чем в группе № 2 ($p=0,001$). К 15-м послеоперационным суткам разница концентраций АЛТ в крови лабораторных животных менее выражена. В группе № 1 значения АЛТ выше на 49,3% и 187,9%, чем в группах № 2 ($p=0,017$) и № 3 ($p=0,003$), а в группе № 2

уровень АЛТ выше на 92,8%, чем в группе № 3 ($p=0,011$). В группе № 1 на 30-е сутки уровень АЛТ больше на 187,2%, чем в группе № 2 ($p=0,003$), а относительно группы № 3 – больше на 318,2% ($p=0,002$) (рис.16).

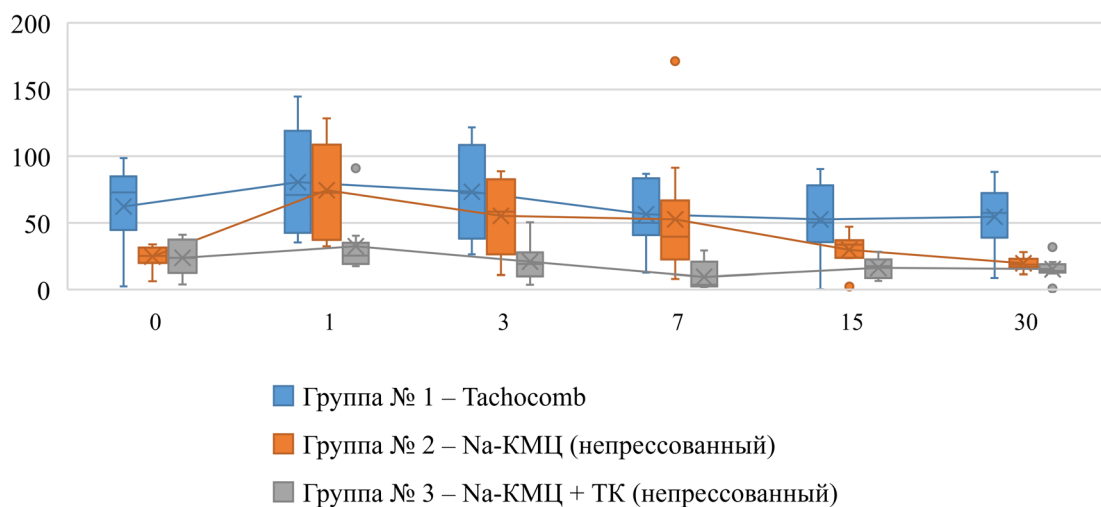


Рисунок 16 – Изменение концентрации АЛТ на разных сроках эксперимента в исследуемых группах, МЕ/л

Уровень билирубина крови на 1-е сутки после травмы печени в группе № 1 статистически значимо меньше значений в группе № 3 – на 132% ($p=0,004$) и группе № 2 – на 96,3% ($p=0,014$). На 3-и сутки после операции выявлены статистически значимые отличия между значениями уровня билирубина крови в группе № 1 (на 48,8% меньше) и в группе № 2 ($p=0,014$). На 30-е сутки наблюдения в группе № 1 уровень билирубина ниже на 41,3%, чем в группе № 3 ($p=0,017$) (рис. 17).

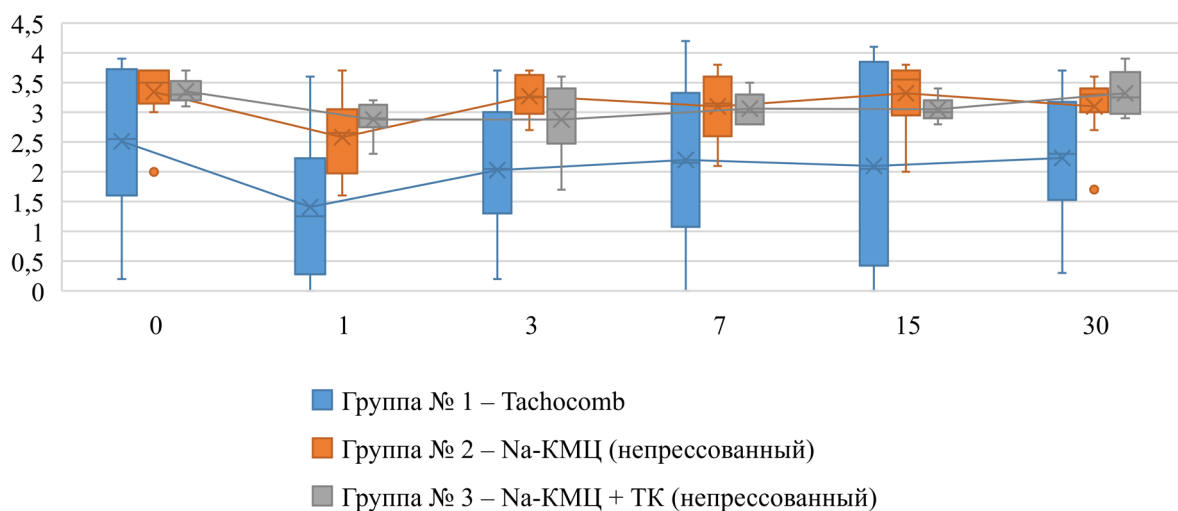


Рисунок 17 – Изменение уровня билирубина на разных сроках эксперимента в исследуемых группах, μмоль/л

В группе № 1 уровень ЩФ на 1-е сутки выше, чем в группе № 2, на 28% ($p=0,019$), а в сравнении с группой № 3 ниже на 14,6% ($p=0,001$). На 3-и сутки значения ЩФ в группе № 1 на 13,4% меньше, чем в группе № 3 ($p=0,004$). На 7-е сутки концентрация ЩФ в группе № 1 оказалась больше на 10,3%, чем в группе № 2 ($p=0,041$), а в группе № 3 на 15,3% больше, чем в группе № 2 ($p=0,006$). Концентрация ЩФ на 30-е сутки в группе № 3 была выше на 17,3%, чем в группе № 1 ($p=0,045$) (рис. 18).

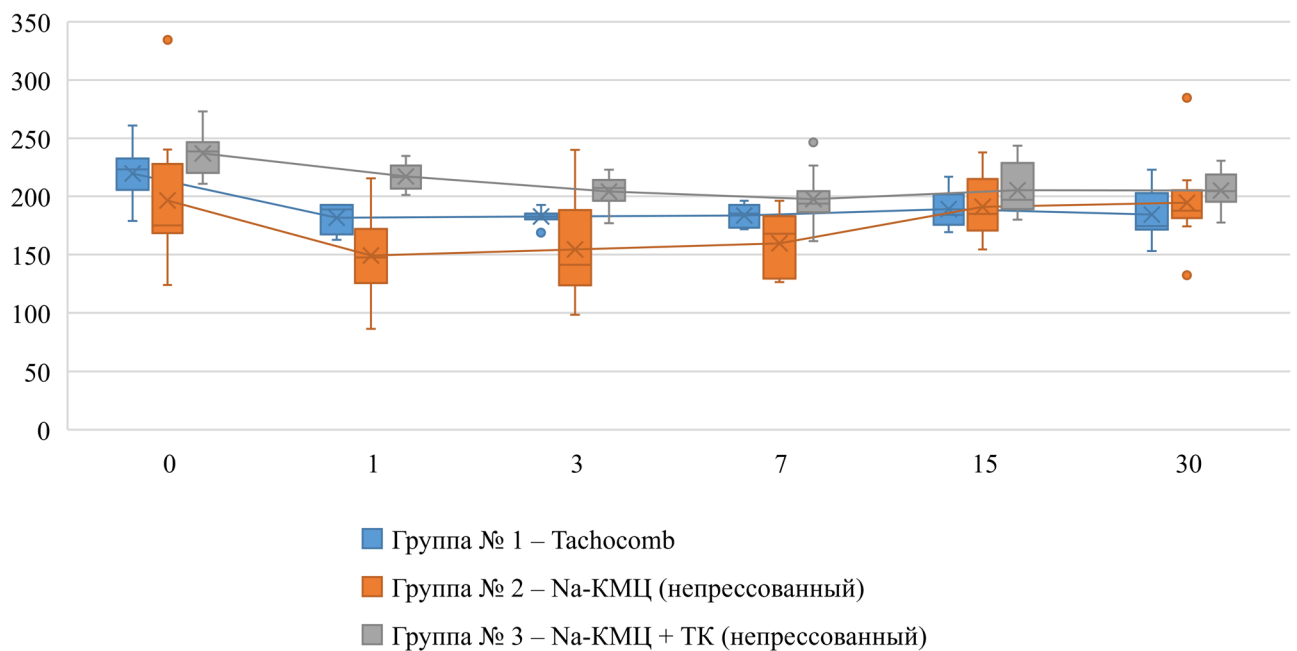


Рисунок 18 – Изменение концентрации щелочной фосфатазы на разных сроках эксперимента в исследуемых группах, МЕ/л

Указанные изменения показателей биохимического анализа крови могут свидетельствовать о значительных перестройках тканей печени, обуславливающих колебания их значений. Результаты оценки параметров биохимического анализа крови в группах исследования оказались в пределах физиологической нормы для данного биологического вида (приложение 1). Аминотрансферазы (АЛТ, АСТ) – внутриклеточные ферменты, участвующие в биологическом обмене аминокислот и углеводов. При детальном разборе отмечаются значимые отличия между значениями АСТ во всех экспериментальных группах (на протяжении всего

периода наблюдения). Так, уровень АСТ выше в группах с использованием МКС на основе Na-КМЦ, причем в группе с добавлением ТК уровень выше (группа № 3), чем в случае использования образцов группы № 2. Разница значений увеличивалась в зависимости от количества суток после нанесения травмы печени. Увеличение содержания АЛТ в сыворотке крови отмечался при ее различных органических поражениях (желтуха, гепатит, цирроз печени) и реже при поражении сердца. При сравнении значений уровня АЛТ обнаружены противоположные изменения: в группе № 3 уровень АЛТ ниже относительно значений других групп на всех оцениваемых сроках.

Повышение уровня общего билирубина крови, как правило, наблюдалось при поражении клеток печени воспалительного или токсического характера, гемолитических состояниях, холестазах. В группе № 1 уровень билирубина значительно меньше, чем в группах с использованием МКС на основе Na-КМЦ. Более выражены изменения уровня билирубина в группе № 3 с добавлением ТК, что может говорить о проявлении реакции тканей печени на данный образец (отталкиваясь от значений группы без добавления лекарственных средств – группа № 2). Уровень ЩФ в большей мере характеризует изменения в тканях печени в результате разрушения гепатоцитов, нарушения оттока желчи и пр. Среди оцениваемых групп наибольшая концентрация ЩФ отмечалась у животных группы № 3 – на 3-и сутки после операции, но уже на 7-е сутки значения снижаются, но постепенно вновь нарастают к 30-м суткам. Такие изменения, вероятно, обусловлены течением регенеративных процессов в тканях печени (формированием стромального компонента, восстановлением развитой сосудистой сети, в том числе и желчной).

3.4.3 Результаты исследования динамики показателей коагулограммы

При проведении сравнительного анализа показателей коагулограммы было выявлено, что АЧТВ в группе № 1 до операции статистически значимо отличалось от таковых значений показателя на 3-и, 7-е, 30-е сутки после операции (больше на

2 сек, 1,75 сек, 1 сек). Также статистически значимо отличались значения АЧТВ на 3-е и 15-е сутки (меньше на 1,6 сек). Статистически значимые отличия значений ТВ в группе № 1 были выявлены на 1-е сутки после операции и до операции, на 7-е, 15-е, 30-е сутки после операции (на 1-е сутки больше на 0,33, 0,43, 0,43, 0,61). Также ТВ на 30-е сутки статистически отличалось от значений на 3-е, 7-е, 15-е сутки после операции (меньше на 0,24, 0,18, 0,18). Концентрация фибриногена в группе № 1 до операции существенно отличалась по сравнению с 1-ми, 3-ми, 15-ми, 30-ми сутками после операции (до операции меньше на 0,96 г/л, 0,72 г/л, 0,4 г/л, 0,46 г/л), а также на 1-е и 7-е, 15-е, 30-е сутки после операции (больше на 0,85 г/л, 0,56 г/л, 0,5 г/л). Кроме того, статистически значимые отличия были обнаружены на 7-е и на 3-и, 30-е сутки после операции (меньше на 0,61 г/л, 0,35 г/л). Между значениями ПТИ в группе № 1 обнаруживались статистически значимые отличия до операции и на 1-е, 3-и, 7-е, 15-е, 30-е сутки (больше на 4%, 4,35%, 4,15%, 4,15%, 2,65%). Также статистически значимые отличия ПТИ присутствовали на 3-и (на 1,7% меньше) и 30-е сутки после травмы печени (рис.19).

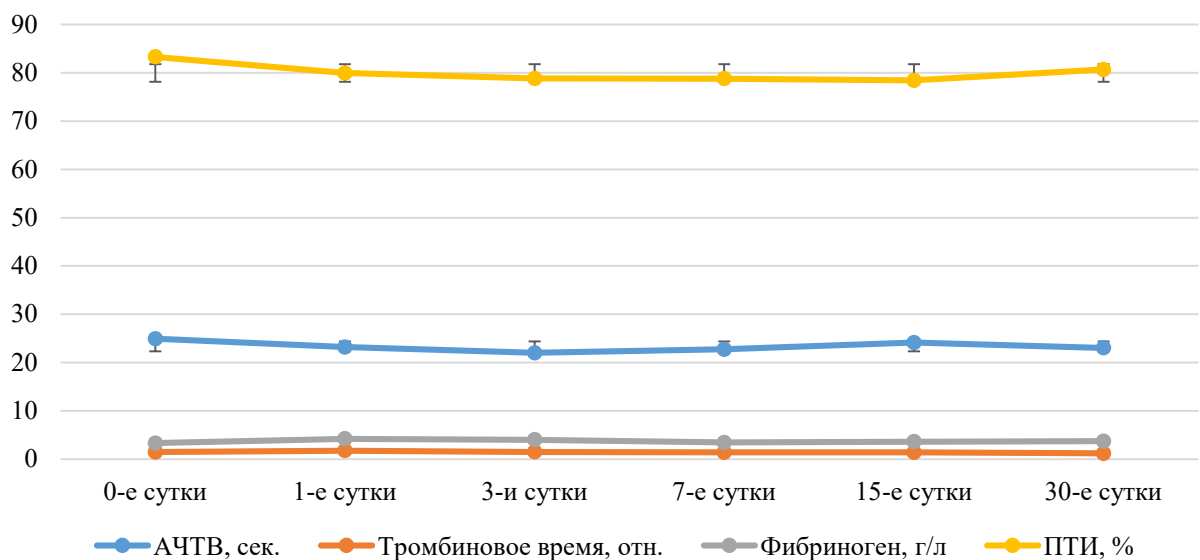


Рисунок 19 – Изменения показателей коагулограммы на разных сроках эксперимента в группе № 1

Уровень АЧТВ в группе № 2 статистически значимо отличался на 1-е сутки после операции и до операции (больше на 3,45 сек), на 3-и (больше на 2,95 сек), 7-е (больше на 4 сек), 15-е (больше на 3 сек), 30-е (больше на 2,55 сек) сутки после

нанесения травмы печени лабораторным животным. Также статистически значимые отличия АЧТВ обнаружены на 7-е (меньше на 1,45 сек) и 30-е сутки. Концентрация фибриногена в группе № 2 существенно отличалась до операции и на 3-и (меньше на 0,18 г/л), 7-е (меньше на 0,26 г/л), 30-е (меньше на 0,22 г/л) сутки. Статистически значимые отличия уровня ПТИ были обнаружены на 7-е сутки после операции и до операции (меньше на 4,05%), на 1-е (меньше на 5,65%), 3-е (меньше на 4,25%), 15-е (меньше на 5,7%), 30-е (меньше на 5,65%) сутки (рис. 20).

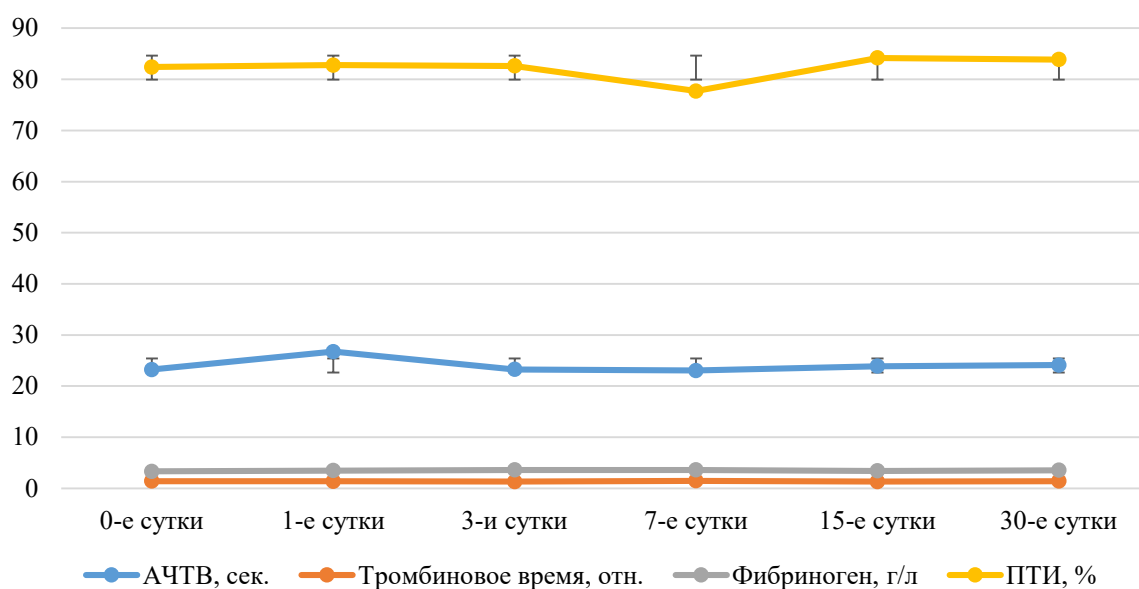


Рисунок 20 – Изменения показателей коагулограммы на разных сроках эксперимента в группе № 2

В группе № 3 выявлены статистически значимые отличия уровня АЧТВ до операции и на 1-е (больше на 5,05 сек), 7-е (больше на 3,45 сек), 15-е (больше на 3,45 сек), 30 (больше на 3,75 сек) сутки после операции. Также статистически значимые отличия АЧТВ обнаружены на 3-и и 1-е (больше на 4,8 сек), 15-е (больше на 3,2 сек), 30-е (больше на 3,5 сек) сутки. В группе № 3 были обнаружены существенные отличия между значениями ТВ на 30-е сутки после операции и до операции, на 1-е, 3-и, 7-е, 15-е сутки наблюдения (меньше на 0,28, 0,16, 0,08, 0,13, 0,13 соответственно). Выявлены значимые отличия между значениями концентрации фибриногена до операции и на 15-е (больше на 0,17 г/л), 30-е (меньше на 0,17 г/л) сутки после операции. Также статистически значимые отличия обнаружены на 1-е и 30-е (меньше на 0,37 г/л) сутки, 15-е и 7-е (меньше на 0,23 г/л)

сутки, 15-е и 30-е (меньше на 0,34 г/л) сутки. Также в данной группе статистически значимые отличия выявлены между уровнем ПТИ до операции и на 7-е (меньше на 3,2%), 15-е (меньше на 5,05%), 30-е (меньше на 6,85%) сутки наблюдения. Существенные отличия обнаружены на 1-е и на 15-е (на 1 сутки меньше на 3,65%), 30-е (меньше на 5,45%) сутки. Кроме того, значения ПТИ на 3-е сутки меньше на 4,95%, 6,75%, чем на 15-е, 30-е сутки (рис. 21).

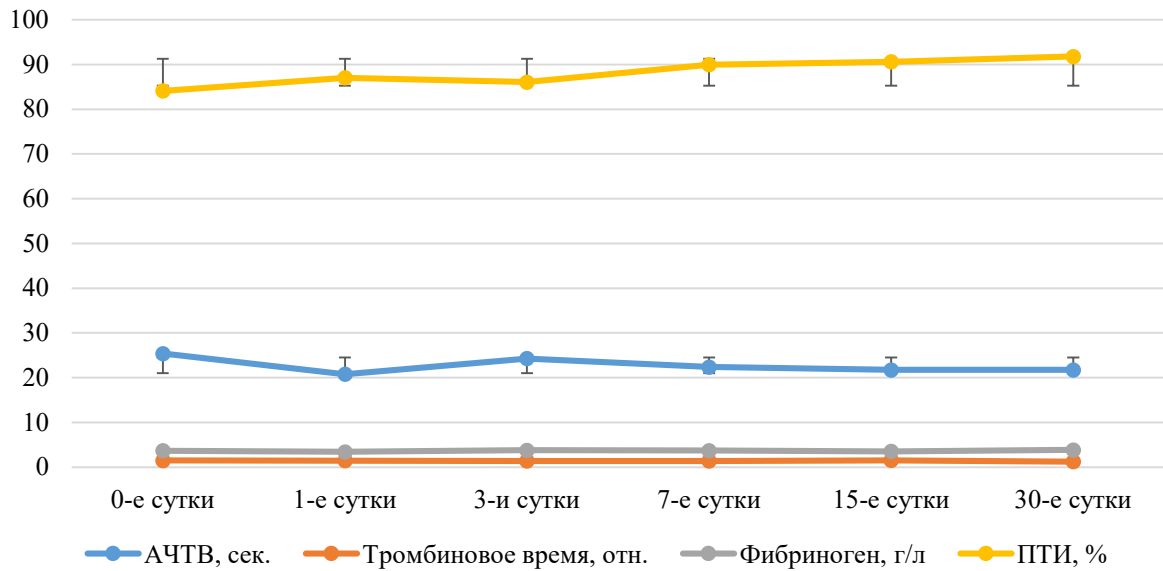


Рисунок 21 – Изменения показателей коагулограммы на разных сроках эксперимента в группе № 3

В группе № 1 отмечали снижение значений АЧТВ и ПТИ (на 1-е сутки после операции), а затем их постепенный рост (уровень приближался к исходному на 15-е сутки). Это говорит о процессах тромбообразования и активации системы гемостаза у лабораторного животного, работа которой в острый период травмы (первые сутки после операции) направлена на остановку кровотечения. При рассмотрении значений ТВ и концентрации фибриногена в разные сутки после оперативного вмешательства отмечается их прирост (уже на 1-е сутки после операции значимо отличаются от значений до операции). Данные изменения вполне закономерны: повышение уровня фибриногена (предшественника фибрина) также может быть связано с необходимостью формирования прочных нитей фибрина, участвующего в организации плотного сгустка крови.

Характер изменений значений оцениваемых показателей в группе № 2 отличался от таковых в группе № 1. Значения АЧТВ, ПТИ и концентрация фибриногена увеличивались на 1-е сутки, а ТВ уменьшался. Но все значения стабилизировались к 15-м суткам, как и в случае с группой № 1. В группе № 3 было обнаружено снижение значений ПТИ, ТВ и АЧТВ на 1-е сутки после операции и увеличение концентрации фибриногена.

При дальнейшем сравнительном анализе полученных данных выявлены существенные отличия между уровнем АЧТВ на 1-е сутки после операции в группе № 1 на 3,9 секунды ниже, чем в группе № 2 ($p=0,003$) и выше на 2,5 секунды, чем в группе № 3 ($p=0,003$). Но в группе № 3 на данном сроке значение показателя выше на 6,4 секунды, чем в группе № 2 ($p=0,001$). На 15-е сутки значение АЧТВ в группе № 1 ниже на 1,65 секунды, чем в группе № 3 ($p=0,013$). В группе № 2 на 30-е сутки значение АЧТВ выше на 1,2 секунды, чем в группе № 1 ($p=0,023$), и на 2,55 секунды – в группе № 3 ($p=0,001$) (рис. 22).

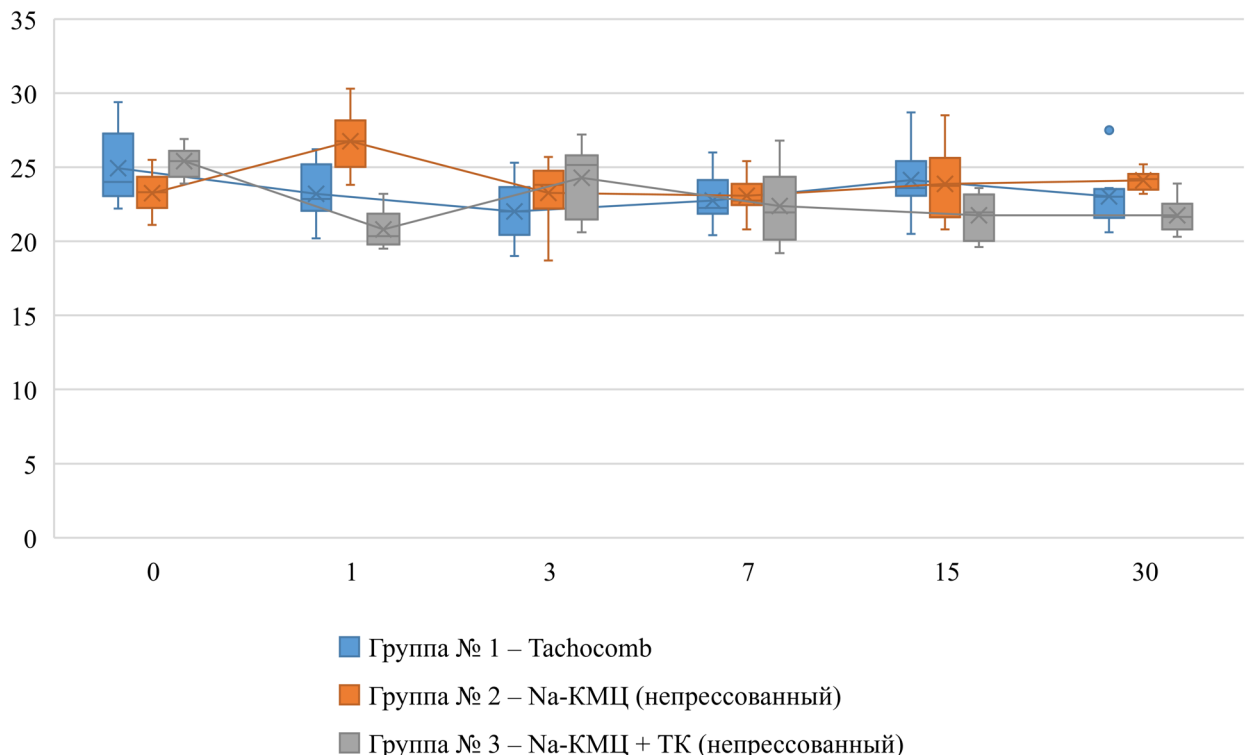


Рисунок 22 – Изменение АЧТВ на разных сроках эксперимента в исследуемых группах, сек.

Были обнаружены статистически значимые отличия значений ТВ на 1 сутки после операции: в группе № 1 на 0,38 больше, чем в группах № 2 и №3 ($p=0,003$). На 30-е сутки после операции значения ТВ в группе № 2 значимо больше, чем в группе № 3, на 0,11 ($p=0,001$).

В результате сравнения полученных данных обнаружены статистически значимые отличия между ПТИ на 1-е сутки после операции: в группе № 1 на 4,4% ниже, чем в группе № 2 ($p=0,045$), и на 7,4% ниже, чем в группе № 3 ($p=0,001$). Также в группе № 2 уровень ПТИ ниже на 3%, чем в группе № 3 ($p=0,045$). На 3-и сутки после операции ПТИ в группе № 1 на 3,35% ниже, чем в группе № 2 ($p=0,001$), и на 6,45% ниже, чем в группе № 3 ($p=0,001$), в группе № 3 ПТИ на 3,1% выше, чем в группе № 2 ($p=0,007$). ПТИ на 7-е сутки после операции в группе № 1 на 9,35% статистически значимо ниже, чем в группе № 3 ($p=0,001$), а в сравнении с группой № 2 ПТИ группы № 3 выше на 10,45% ($p=0,001$). На 15-е сутки после операции ПТИ в группе № 1 на 4,6% и 11,2% ниже, чем в группе № 2 ($p=0,002$) и № 3 ($p=0,001$). Обнаружены статистически значимые отличия на 30-е сутки: в группе № 1 на 3,05% и 11,5% ниже, чем в группах № 2 ($p=0,004$) и № 3 ($p=0,001$). В группе № 2 на 30-е сутки ПТИ статистически значимо ниже на 8,45%, чем в группе № 3 ($p=0,001$) (рис. 23).

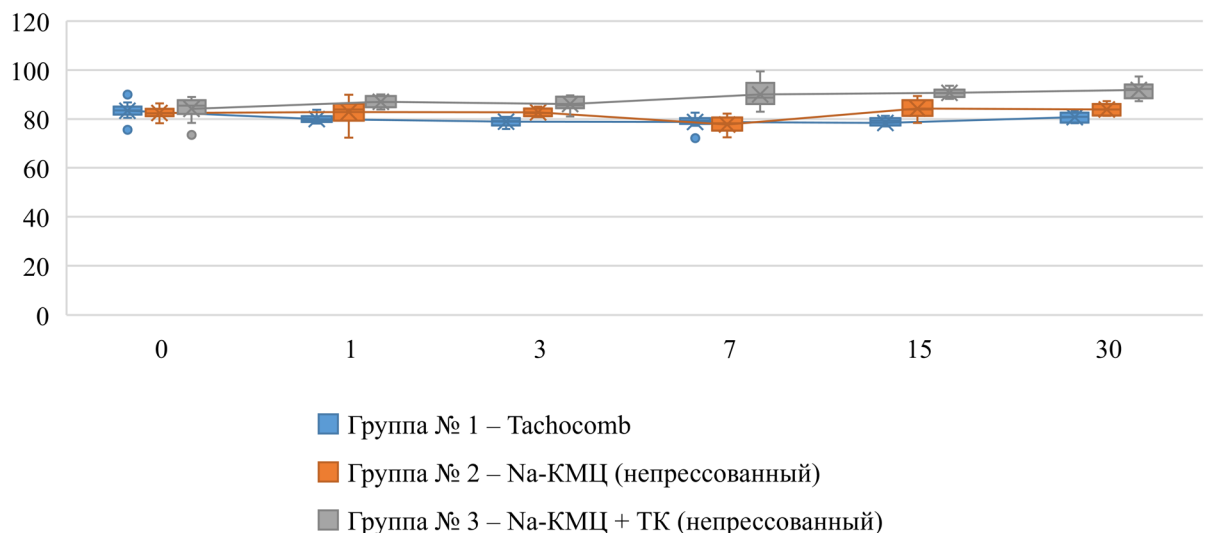


Рисунок 23 – Изменение уровня протромбинового индекса на разных сроках эксперимента в исследуемых группах, %

При анализе данных обнаружены существенные отличия между уровнем фибриногена на 1-е сутки: в группе № 1 выше на 0,81 г/л, чем в группе № 2 ($p=0,001$), и на 0,77 г/л выше, чем в группе № 3 ($p=0,002$). На 7-е сутки после операции уровень фибриногена в группе № 1 на 0,34 г/л ниже, чем в группе № 3 ($p=0,026$). Значения данного показателя на 30-е сутки в группе № 1 на 0,1 г/л ниже, чем в группе № 3 ($p=0,002$).

На 1-е сутки после нанесения травмы наименьшее значение АЧТВ отмечается в группе № 3, что говорит об активации системы гемостаза и формировании мелких тромбов ввиду наличия повреждения печени. Вероятно, это может быть связано с внесением в состав образца ТК. Данная гипотеза подтверждается более высокими значениями АЧТВ в группе № 2 на данном сроке исследования. Причем изменения показателя на последующих сроках исследования (3-и, 7-е, 30-е сутки) не носили значимых отличий. На 15-е сутки после травмы обнаружены статистически значимые отличия АЧТВ, что может говорить о стойкости локального действия ТК. Такой эффект данного средства не описан ранее в литературе как столь продолжительный. Изменения значений ТВ на 1-е сутки после операции: на 0,38 больше в группе № 1, говорит о низкой скорости образования фибриновых сгустков крови у животных данной группы, в сравнении со значениями в группах с использованием материалов на основе Na-КМЦ. При этом на 30-е сутки после операции в группе № 3 отмечается значимо меньшее значение, чем в группе № 2, это может выступать в поддержку описанной выше гипотезы.

При сравнительной оценке значений ПТИ во всех экспериментальных группах отмечаются значимые отличия на протяжении всего периода наблюдения. Так как увеличение значений ПТИ связано с уменьшением концентрации фибриногена в крови лабораторных животных, можно говорить о том, что высокие значения данного показателя в группе № 3 свидетельствуют о запуске каскада системы гемостаза и позитивном влиянии ТК (ввиду снижения риска развития кровотечения в послеоперационном периоде). Указанные изменения значений ПТИ

практически аналогичны динамике значений концентрации фибриногена в группах сравнения. Так, в группах № 2 и № 3 на 1-е сутки после операции отмечалось уменьшение значения уровня фибриногена в сравнении с группой № 1 ввиду его затрат на формирование сгустков крови. На последующих сроках обнаружена противоположная картина, что может быть связано с продолжающейся активацией системы гемостаза и затратами фибриногена в группе № 1 при нестабильных тромбах, требующих постоянного «укрепления» нитями фибрина.

3.4.4 Результаты контрольно-диагностической лапароскопии

При межгрупповом сравнении полученных в ходе КДЛ данных не обнаружено статистически значимых отличий. Но при детальном анализе полученных в ходе КДЛ фото- и видеоданных (рис. 24А) в группе № 1 отмечается отсутствие активного кровотечения и признаков спаечного процесса, но имеет место небольшое количество еще нелизированной крови в области травмы. На 3-и сутки после моделирования травмы (рис. 24Б) удается идентифицировать травмированный участок органа: определяется выстоящий фрагмент МКС, паренхима ишемизирована, что подтверждается менее интенсивным ее окрашиванием, перифокально образца визуализируются остаточные мелкие включения ярко-алого цвета (очаги гемолиза).

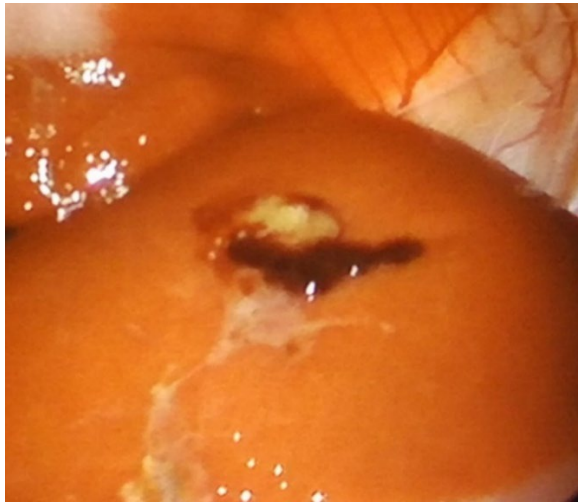
На 7-е сутки после травмы печени (рис. 24В) в группе № 1 отмечается наличие организованных сгустков крови в местах стояния МКС, к которым тянутся перламутрово-белого цвета «дорожки», возникшие на месте лизированной крови. На 15-е сутки в зоне травматизации органа имеет место рубец белого цвета, с ровными контурами. Фрагментов МКС и сгустков крови не определяется. Визуализируется значительное количество указанных выше белесоватых пятен и дорожек. Это может говорить о течении репаративных процессов, одним из направлений которых является разрастание соединительнотканых волокон (рис. 24Г). А на 30-е сутки (рис. 25А) цвет паренхимы печени становится более насыщенным и соизмерим по оттенку с неповрежденными участками.



А



Б



В



Г

Рисунок 24 – Лапароскопия, интраоперационное фото, группа № 1: А – 1-е сутки после травмы печени, Б – 3-е сутки после травмы печени; В – 7-е сутки после травмы печени; Г – 15-е сутки после травмы печени

В данной группе также обнаруживаются спаечные сращения (рис. 25Б), которые впервые визуализировались на 7 сутки и были тупо разделены дополнительно установленным диссектором. Количество животных, у которых определялись спайки в брюшной полости, увеличивалось согласно срокам эксперимента: на 7-е сутки – 1 случай, на 15-е – 3, на 30-е – 4. Во всех указанных случаях спаечные сращения были представлены шнуровидными тяжами, морфологическим субстратом которых служил большой сальник. Такие тяжи были обработаны биполярным коагулятором и отделены от передней брюшной стенки.



А



Б

Рисунок 25 – Лапароскопия, интраоперационное фото, группа № 1: А – 30-е сутки после травмы печени; Б – 30-е сутки после травмы печени, определяется шнуровидная спайка, протянувшаяся от большой ободочной кишки к передней брюшной стенке

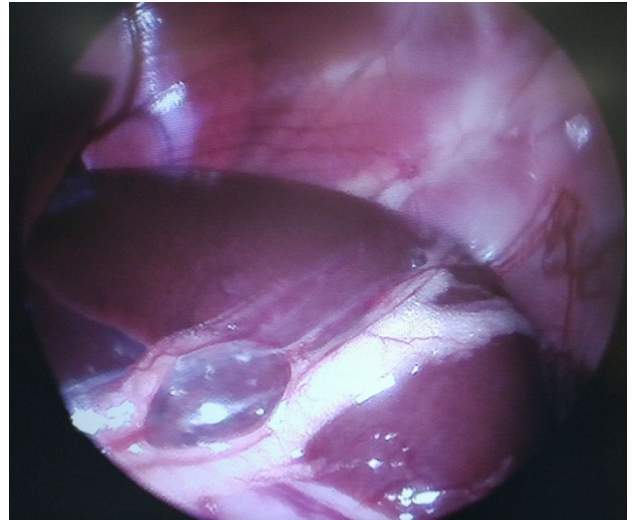
При КДЛ у животных группы № 2 отмечается организация сгустка крови уже на 1 сутки после операции (причем размеры и площадь его субъективно меньше, чем в группе № 1) (рис. 26А). Примечательно, что сгусток расположен непосредственно над фрагментом тестируемого образца, покрывая его сверху. В данной группе в одном случае наблюдения на 1-е сутки после травмы печени отмечалась миграция сальника к месту травмы (рис. 26Б). На 3-и сутки после операции (рис. 26В) отметим, что сгусток примерно тех же размеров во всех случаях, что и на 1-е сутки. Вокруг него формируется белая дымка, возникновение которой можно связать с появлением частиц разрушаемого под действием ферментов МКС, организацией и резорбцией сгустка крови. На 7-е послеоперационные сутки отмечается уменьшение площади сгустка, под ним прослеживается МКС, видимых изменений паренхимы не обнаружено (рис. 26Г).

Процессы организации соединительной ткани отмечаются на 15-е сутки после травмы печени (рис. 27А), при КДЛ прослеживается формирование рубцовой ткани. Паренхима в данной зоне окрашена менее интенсивно, границы рубца нечеткие. На 30-е сутки после нанесения травмы печени отмечаются ровные контуры рубца в области повреждения паренхимы, изменения вокруг него

минимальны: малое количество нечетких полупрозрачных пятен на поверхности паренхимы (вероятно, продукты лизиса МКС и сгустков крови) (рис. 27Б).



А



Б



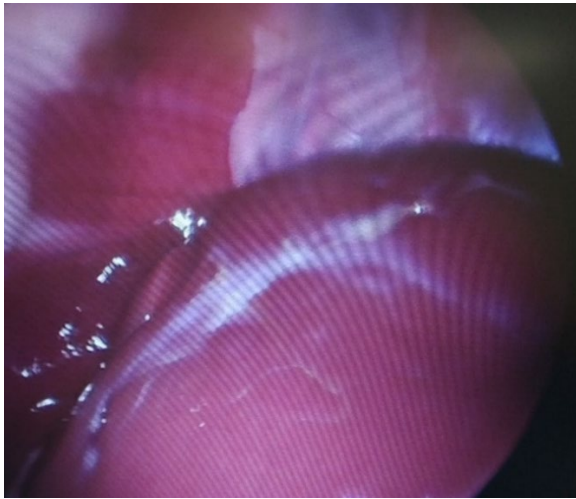
В



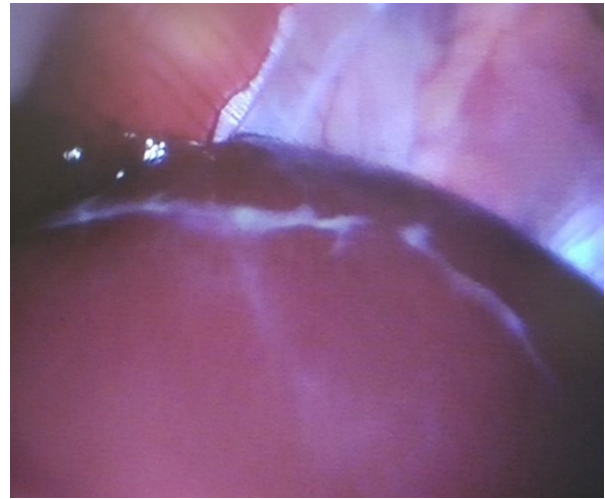
Г

Рисунок 26 – Лапароскопия, интраоперационное фото, группа № 2: 1-е сутки после травмы печени: А – типичная картина в данной группе исследования; Б – фиксация сальника к месту травмы; В – 3-и сутки после травмы печени; Г – 7-е сутки после травмы печени

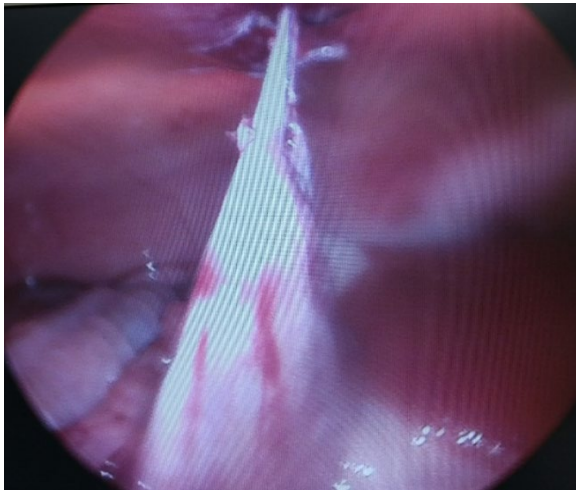
Как и в группе № 1, в группе № 2 отмечается наличие спаечных сращений брюшной полости (рис. 28), причем на более ранних сроках (3-е и 7-е сутки), в сравнении с группой № 1. Спайки имели плотную структуру, но, несмотря на это, отделялись тупым способом без развития нежелательного кровотечения.



А



Б



В

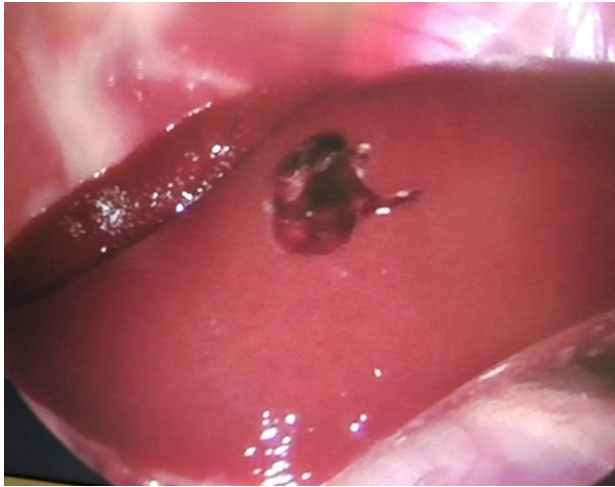


Г

Рисунок 27 – Лапароскопия, интраоперационное фото, группа № 2: А – 15-е сутки после травмы печени; Б – 30-е сутки после травмы печени; шнуровидные спайки: В – 3-и сутки после травмы печени; Г – 7-е сутки после травмы печени

При оценке фото- и видеоматериалов в группе лабораторных животных № 3 обнаружено, что на 1-е сутки после операции, как и в группе № 2, отмечается организация сгустка крови, располагающегося непосредственно над МКС. Изменений паренхимы печени не прослеживается (рис. 28А). На 3-и сутки (рис. 28Б) после операции выявлены изменения паренхимы в области травмы – значительное количество пленчатых наложений, плотно фиксированных к поверхности печени. Такие изменения могут быть связаны со сроками лизирования основы МКС и выделением продуктов распада на поверхность печени. Данные изменения, практически полностью исчезают к 7-м послеоперационным суткам (рис. 28В). Остается линейная «дорожка», протянувшаяся от места травмы к краю печени. К 15-м суткам после нанесения травмы в группе № 3 отмечается уменьшение очага

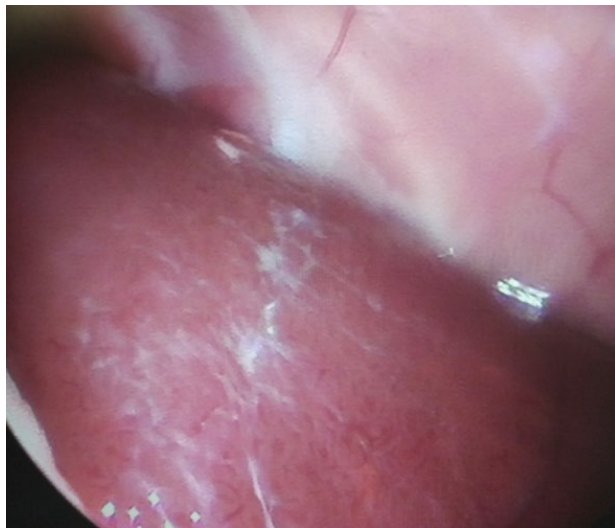
повреждения, площадь которого отграничивается местом травмы. Вокруг места стояния МКС отмечается небольшое количество соединительнотканых разрастаний общим диаметром до 1 см (рис. 28Г).



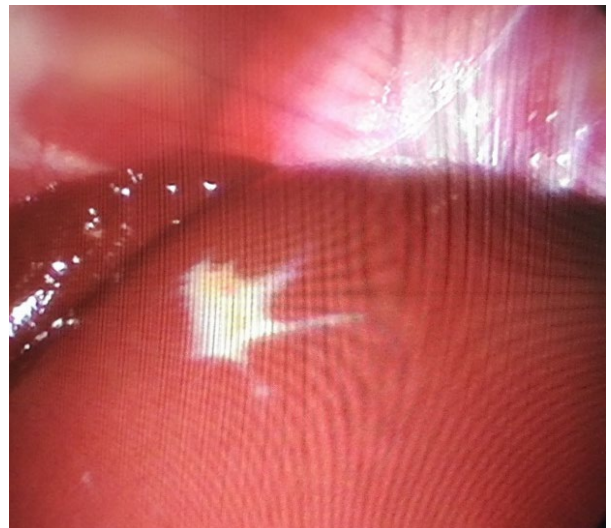
А



Б



В

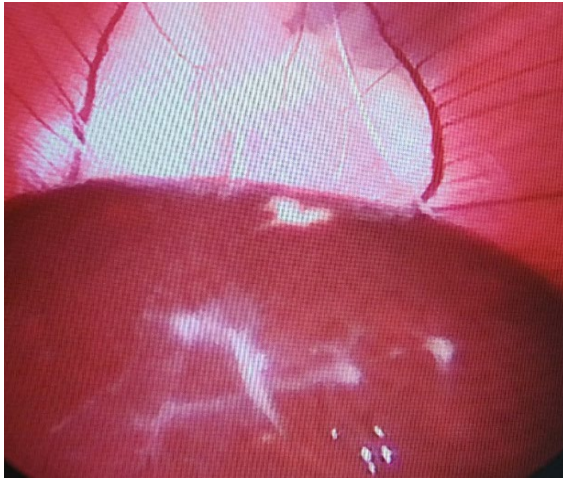


Г

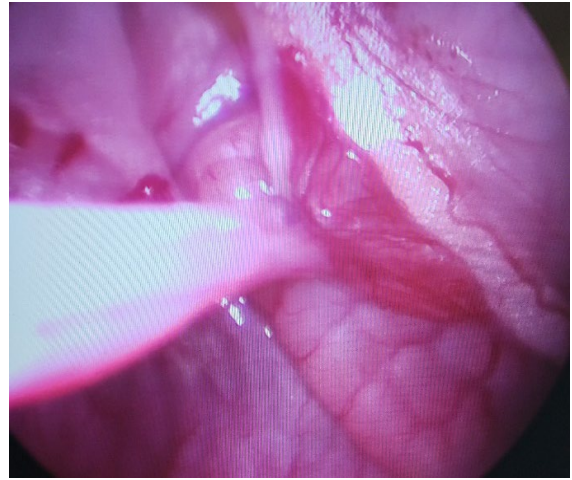
Рисунок 28 – Лапароскопия, интраоперационное фото, группа № 3: А – 1-е сутки после травмы печени; Б – 3-и сутки после травмы печени; В – 7-е сутки после травмы печени; Г – 15-е сутки после травмы печени

На 30-е сутки отмечается организация рубца в месте нанесения травмы и небольшое количество прозрачных белых наложений вокруг. Наличие последних может быть связано с особенностями течения репаративных процессов у животных данной группы и обусловлено внесением ТК в состав МКС (рис. 29). Как и в группе № 2, наибольшее количество случаев спаечного процесса в брюшной полости отмечается на 3-и сутки после нанесения травмы (рис. 29Б). Причем спайки выглядят массивными, плотными и тянутся к месту введения троакара для

лапароскопа, представляют собой шнуровидные тяжи диаметром до 5 мм. Во всех случаях спаечные сращения тупо отделены. На последующих сроках рецидива сращений не отмечалось.



А



Б

Рисунок 29 – Лапароскопия, интраоперационное фото, группа № 3: А – 30-е сутки после травмы печени; Б – 3-е сутки после травмы печени, шнуровидная спайка

Таким образом, при анализе данных КДЛ отмечаются соизмеримые тенденции регенерации паренхимы печени во всех группах исследования. Также течение спаечного процесса характеризуется наличием шнуровидных спаек у животных каждой из групп, разделение которых не составляло интраоперационных трудностей и осуществлялось посредством коагуляции и манипуляций диссектором. Относительно локализации спаечного процесса следует отметить, что практически во всех случаях спайкообразования тяжи прикреплялись к передней брюшной стенке в точке введения порта для лапароскопа (или же в значительной близости к ней). Это может быть связано с частой травматизацией брюшины в данной области. Причем во всех случаях спаечного процесса обнаружены были шнуровидные спайки, морфологическим субстратом которых являлась прядь большого сальника. Но, несмотря на наличие грубых спаечных сращений в брюшной полости, интраоперационно не было обнаружено признаков спаечной кишечной непроходимости – перераздутых петель, сдавленных спайками, заворотов участков петель с признаками ишемии и пр.

3.4.5 Результаты исследования динамики концентрации гидроксипролина

При внутригрупповом анализе полученных результатов обнаружено, что в группе № 1 значения концентрации ОГП на всех сроках эксперимента статистически значимо отличаются друг от друга. Причем наибольшее значение отмечается на 1-е сутки после травмы (60,6 мкг/мл), что в 2 раза превышает значения до операции (29,2 мкг/мл). На последующих сроках отмечается плавное снижение значений данного показателя до 15-х суток (38,4 мкг/мл) и увеличение значений на 30-е сутки (47,7 мкг/мл) практически до аналогичных цифр, как и на 7-е сутки после операции (44,1 мкг/мл). Подобное изменение уровня ОГП в крови лабораторных животных данной группы может быть обусловлено процессами организации перипротезной капсулы и лизисом тестируемого материала, основным структурным компонентом которого является коллаген из сухожилий лошади (рис. 30).

В случае рассмотрения результатов исследования ОГП в группе № 2 наибольшее значение отмечается уже на 3-и сутки после операции (54,6 мкг/мл). В отличие от группы № 1 уровень ОГП на первые 1-е сутки после операции в группе № 2 несколько ниже и составил всего 41,6 мкг/мл. Также после пикового значения на 3-и сутки после травмы печени уровень ОГП в крови лабораторных животных группы № 2 поэтапно (согласно срокам эксперимента) снижался до 42,3 мкг/мл на 30-е сутки. Но и это значение превышает уровень оцениваемого показателя интактных животных (0-е сутки) на 9 мкг/мл.

Изменения значений концентрации ОГП на разных сроках эксперимента в группе № 3 согласуются с таковыми в группе № 2. Однако динамика показателя кардинально отличается от других экспериментальных групп. Максимальное значение в данной группе определяется на сроке 30 суток (58,1 мкг/мл). Причем увеличение уровня ОГП на 11,46 мкг/мл отмечается уже на 1-е сутки после операции в сравнении со значениями до нанесения травмы (26,4 мкг/мл). Тенденция увеличения уровня ОГП сохраняется до 7-х суток после травмы (46,45 мкг/мл), но уже на 15-е сутки (41,6 мкг/мл) значения показателя снижаются практически до

уровня, отмеченного на 3-и сутки (40,9 мкг/мл). А затем вновь происходит увеличение значений уже на 30-е сутки до максимальных цифр.

Учитывая изменения уровня оцениваемого показателя на различных сроках эксперимента в группе № 2 без добавления ТК и в группе № 3, можно говорить о том, что МКС, имеющие в составе ТК, влияют на концентрацию ОГП с плавным ее увеличением ввиду расщепления материала образца, а затем и взаимодействием с лекарственным средством.

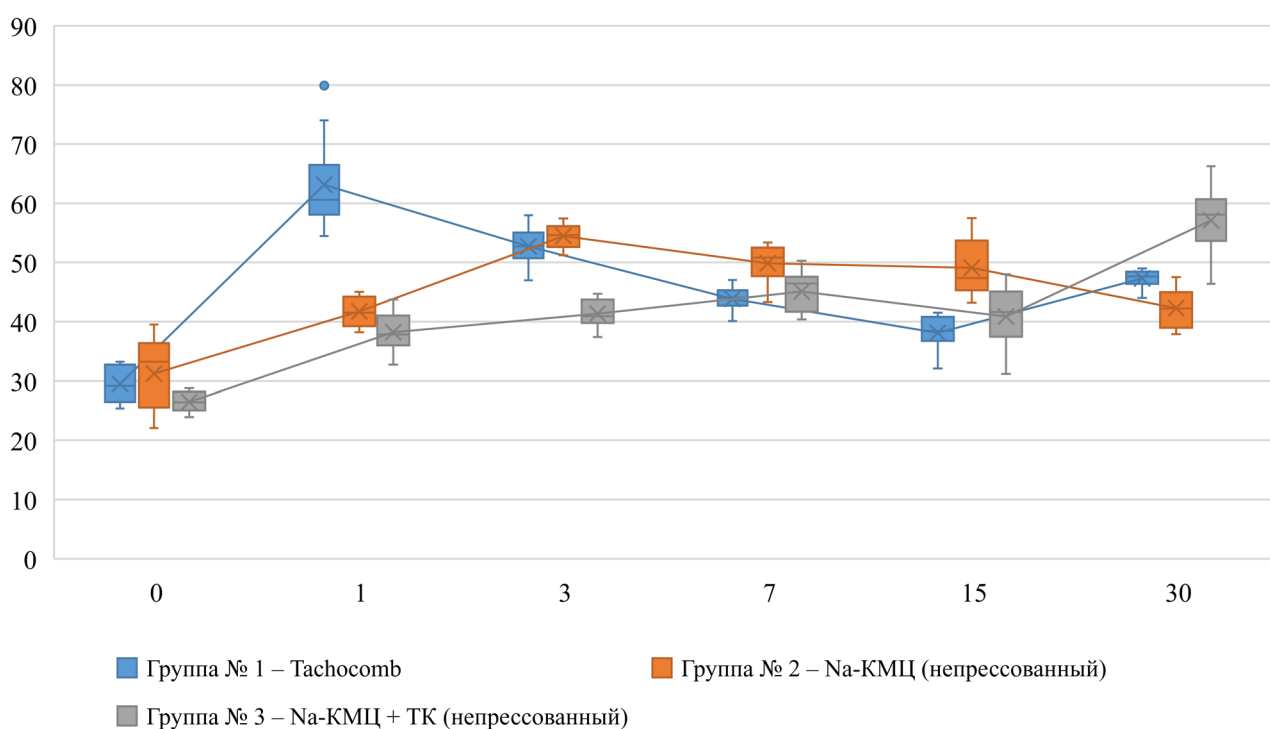


Рисунок 30 – Изменение концентрации гидроксипролин на разных сроках эксперимента в исследуемых группах, мкг/мл

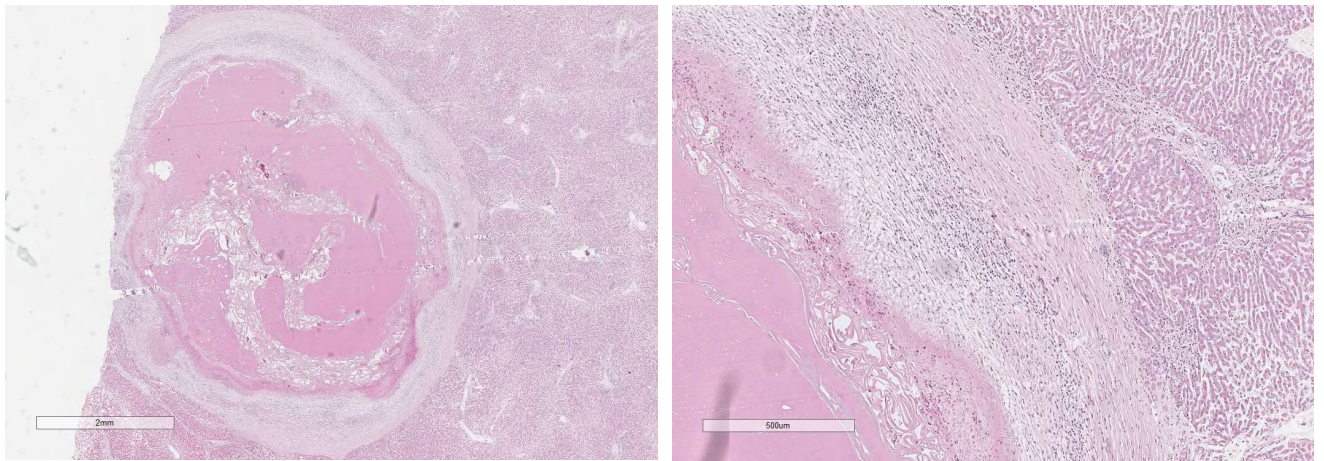
При межгрупповом сравнении полученных данных обнаружено, что на 1-е сутки после травмы значения уровня ОГП в группе № 1 в 1,5 и 1,6 раза больше, чем в группах № 2 ($p=0,0002$) и № 3 ($p=0,0002$). На 3 сутки разница сохраняется между группой № 1 и № 3, значение группы № 1 превышает значения группы № 3 на 11,82 мкг/мл ($p=0,0002$). На 7-е сутки наибольшее значение из экспериментальных групп отмечается в группе № 2 (50,82 мкг/мл), что на 6,76 мкг/мл больше, чем в группе № 1 ($p=0,0017$). Также на 15-е сутки после операции сохраняется преобладание значений в группе № 2 – на 8,94 мкг/мл больше значений группы № 1 ($p=0,0002$) и на 5,71 мкг/мл – группы № 3 ($p=0,0036$). Но уже на сроке 30 суток после нанесения

травмы печени лабораторным животным наибольшее значение концентрации ОГП определяется в группе № 3 (58,1 мкг/мл), что превышает значения группы № 2 на 15,85 мкг/мл ($p=0,0003$) и на 10,45 мкг/мл значения группы № 1 ($p=0,0017$).

Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод о том, что уровень ОГП крови лабораторных животных значительно изменяется после нанесения травмы печени с помощью ЭВХТ и при использовании различных МКС. Это может быть связано с химической структурой тестируемых образцов, которая обуславливает течение регенеративных процессов. Так, наиболее высокие значения уровня ОГП обнаружены на 1-е (группа № 1) и 3-е (группа № 2) сутки после операции. Также колебания значений концентрации ОГП в указанных группах носят несколько волнообразный характер: повышаются после травмы и снижаются уже к 15-м суткам после операции, но не достигают исходного уровня в течение наблюдаемого срока (30 суток). В группе № 3 динамика значений уровня ОГП характеризуется ростом значений с 1-х суток после операции до окончания наблюдения (30-е сутки), когда в данной группе обнаружены максимальные значения. Увеличение концентрации ОГП говорит о преобладании анаболических процессов в соединительной ткани над катаболическими.

3.4.6 Сравнительное морфологическое исследование тканей печени

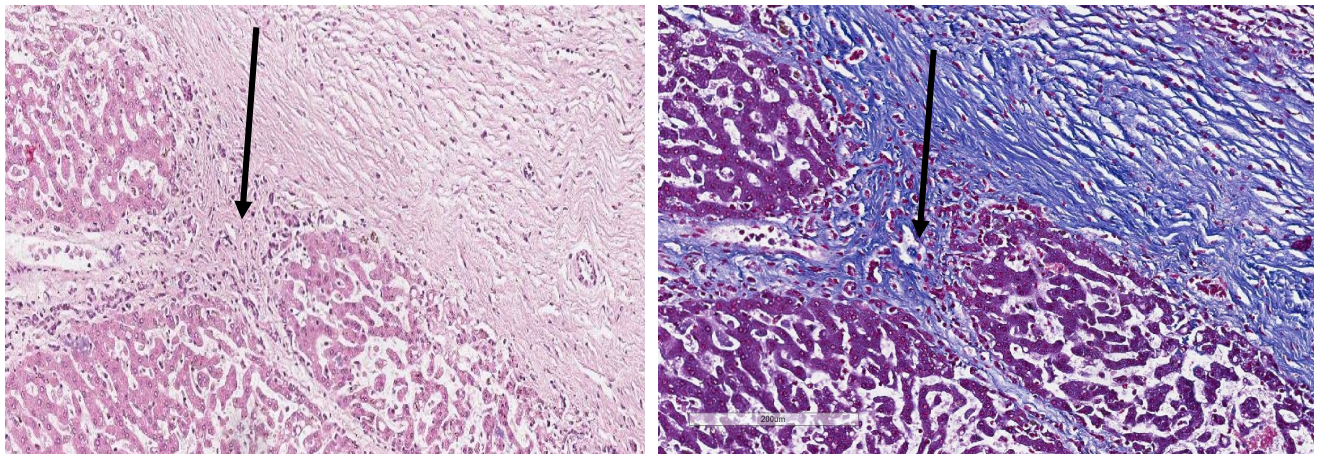
При изучении фрагмента печени после использования образцов группы № 1 на 30-е сутки после операции в месте нанесения травмы вокруг оставшихся фрагментов МКС определялась зона демаркационного некроза, отграниченная от паренхимы печени достаточно широкой соединительнотканной капсулой – 0,51 [0,45; 0,67] мкм (рис. 31А). В центральной зоне имела место секвестрация материала с экссудативным выпотом (рис. 31Б). При этом процесс коллагенообразования распространялся на прилежащие печеночные долики с фиброзированием септ (рис. 32А).



А

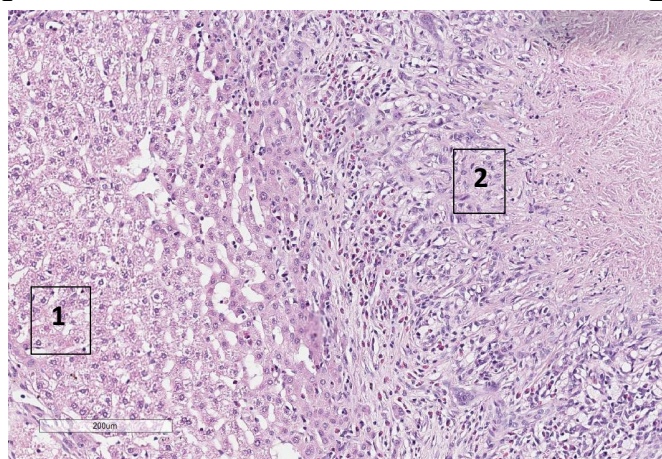
Б

Рисунок 31 – Микрофотография фрагмента печени на 30-е сутки после травмы в экспериментальной группе № 1. Граница между паренхимой печени и сохранившимися фрагментами МКС. Окраска гематоксилином и эозином. А – ув. х 40; Б – ув. х 100



А

Б



В

Рисунок 32 – Микрофотография фрагмента печени на 30 сутки после травмы в экспериментальной группе № 1. Стрелкой указано разрастание фиброзной ткани. В – некробиотические изменения прилежащей паренхимы печени: 1 – сохранная паренхима печени, 2 – некротизированная ткань печени; А, В – окраска гематоксилином и эозином, ув. х 200; Б – окраска по методу Маллори, ув. х 200

Капсула вокруг фрагментов образца имела двухслойное строение. Периферическая часть состояла из более зрелых, упорядоченных коллагеновых волокон. Клеточный состав преимущественно был представлен клетками фибробластического ряда – единичными лимфоцитами и сегментоядерными лейкоцитами (табл. 8).

Во внутренней части капсулы коллагеновые волокна более тонкие, расположены рыхло с полиморфноклеточной инфильтрацией. В прилежащей паренхиме печени наблюдалась очаговая дискомплексация печеночных балок со слабовыраженным отеком (рис. 33А).

Паренхима сохраняет балочное строение с формированием долек. Однако следует отметить изменения самих гепатоцитов, в которых отмечалась зернистая дистрофия. В кровеносном русле были представлены изменения в виде расширения венозного просвета и периваскулярного отека. Желчные протоки и сосуды артериального русла обычного морфологического строения (рис. 33Б).

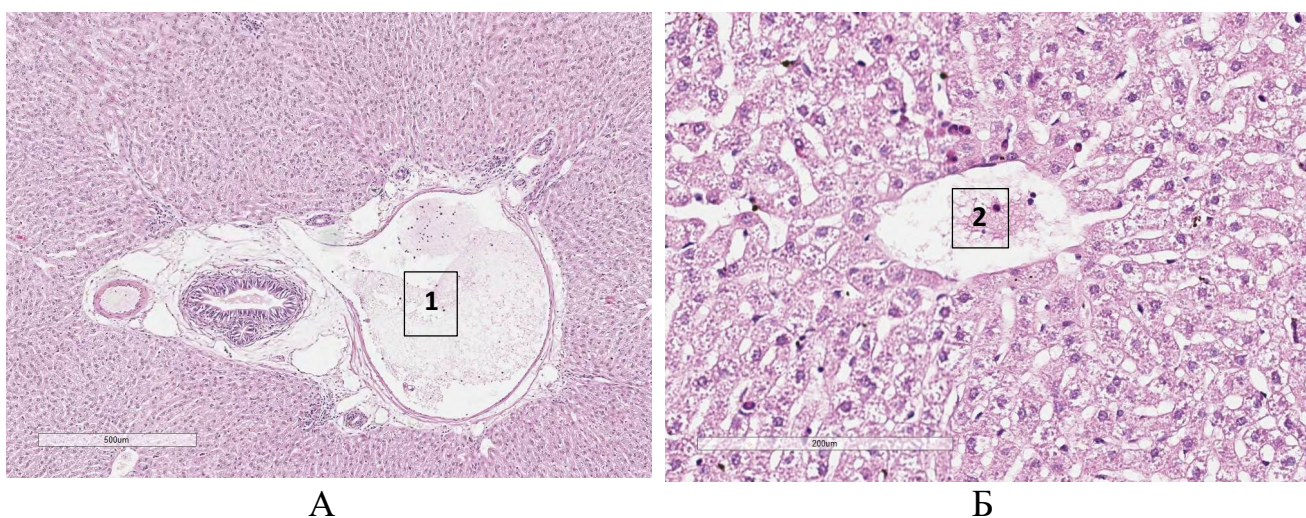


Рисунок 33 – Микрофотография фрагмента печени на 30-е сутки после травмы в экспериментальной группе № 1. А – триада печени, признаки венозного застоя. Окраска гематоксилином и эозином, ув. х 200; 1 – кавернозно-расширенный просвет вены; Б – признаки зернистой дистрофии гепатоцитов и венозного застоя. Окраска гематоксилином и эозином, ув. х 400, 2 – центральная вена

При изучении фрагмента печени после использования МКС группы № 2 на 30-е сутки после травмы печени в зоне резекции выявлена узкая полоса фиброзной ткани, циркулярно окружающая тестируемый материал и формирующая зрелую

соединительнотканную капсулу. Воспалительная инфильтрация отсутствовала. Толщина соединительнотканной капсулы в данной группе 0,16 [0,15;0,16] мкм достоверно меньше, чем при использовании материала группы №1, и практически не отличается от значений группы № 3 (табл.7).

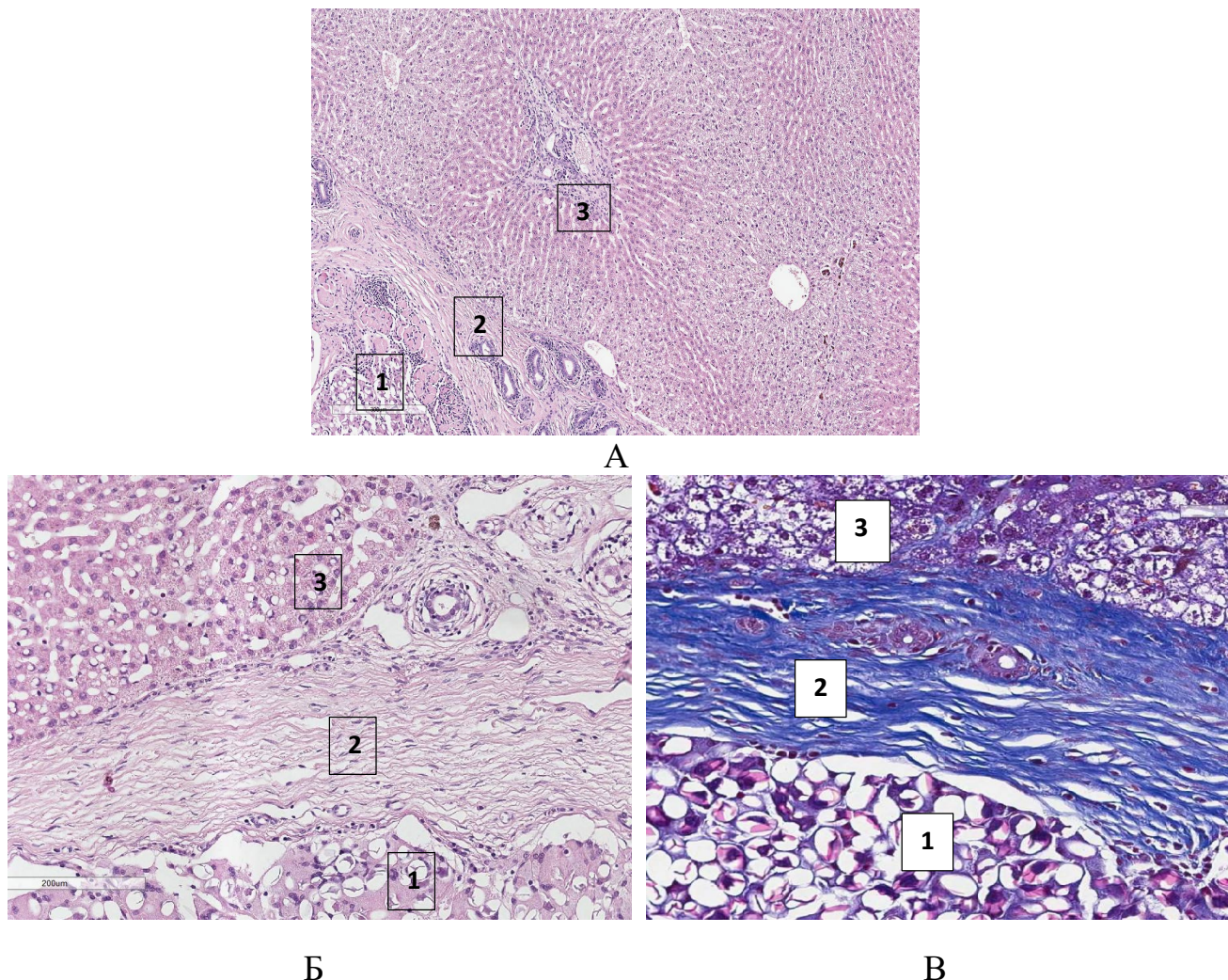
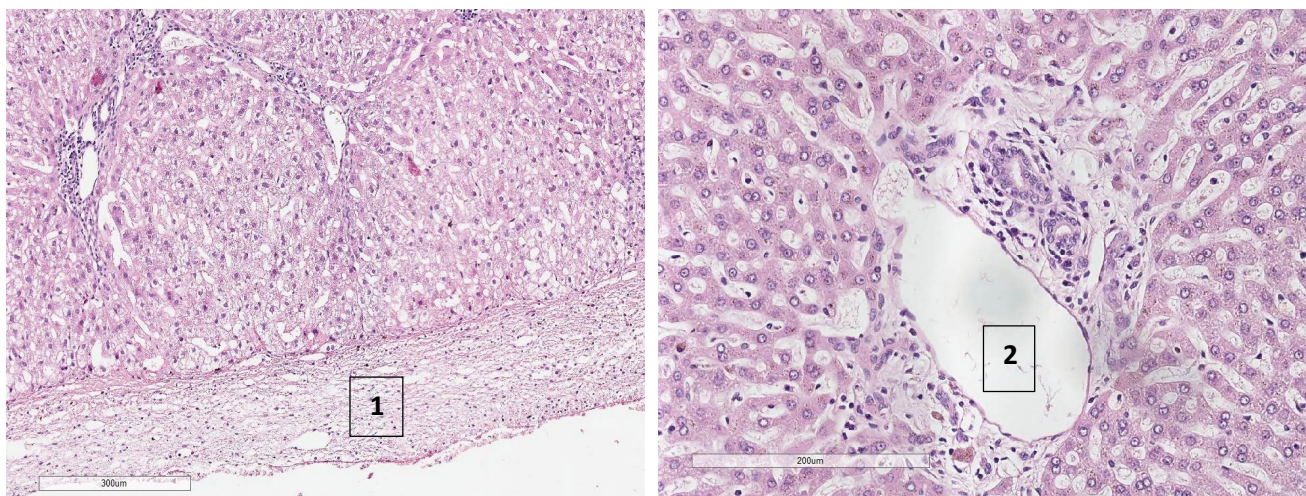


Рисунок 34 – Микрофотография фрагмента печени на 30-е сутки после травмы в экспериментальной группе № 2. Соединительнотканная капсула вокруг фрагментов МКС. А – окраска гематоксилином и эозином, ув. х 100; Б – окраска гематоксилином и эозином, ув. х 400; В – окраска по методу Маллори, ув. х 400. 1 – фрагмент МКС, 2 – соединительнотканная капсула вокруг фрагментов МКС, 3 – паренхима печени

В зоне контакта с МКС паренхима с признаками слабовыраженного отека и умеренно выраженной периваскулярной лимфоцитарной инфильтрацией. На остальном протяжении ткань печени сохранна, синусоидные капилляры незначительно расширены. Триады печени обычного морфологического строения

(рис. 35). Отмечается незначительное увеличение толщины собственной соединительной капсулы печени по сравнению с другими группами.



А

Б

Рисунок 35 – Микрофотография фрагмента печени на 30-е сутки после травмы в экспериментальной группе № 2, окраска гематоксилином и эозином: А – ув. х 100, 1 – собственная капсула печени; Б – ув. х 400, 2 – незначительно расширенный просвет центральной вены

При изучении фрагмента печени после использования образцов № 3 на 30-е сутки после операции в зоне резекции печени наблюдается разрастание соединительной ткани с инкапсуляцией используемого материала. Толщина капсулы вокруг МКС была достоверно меньше по сравнению с предыдущей экспериментальной группой (№ 1) и составляла 0,14 [0,13;0,16] мкм. Соединительная ткань прорастает между волокнами полимера, при этом вглубь паренхимы печени она не распространяется (рис. 36).

В центральной части вокруг остатков образца сохраняется умеренно выраженная лимфоцитарная инфильтрация. По периферии капсула полностью состоит из зрелых соединительнотканых волокон, плотно прилегающих друг к другу. С наружной части капсулы наблюдается прорастание желчными протоками печени. Прилегающая паренхима сохраняет свое балочное строение.

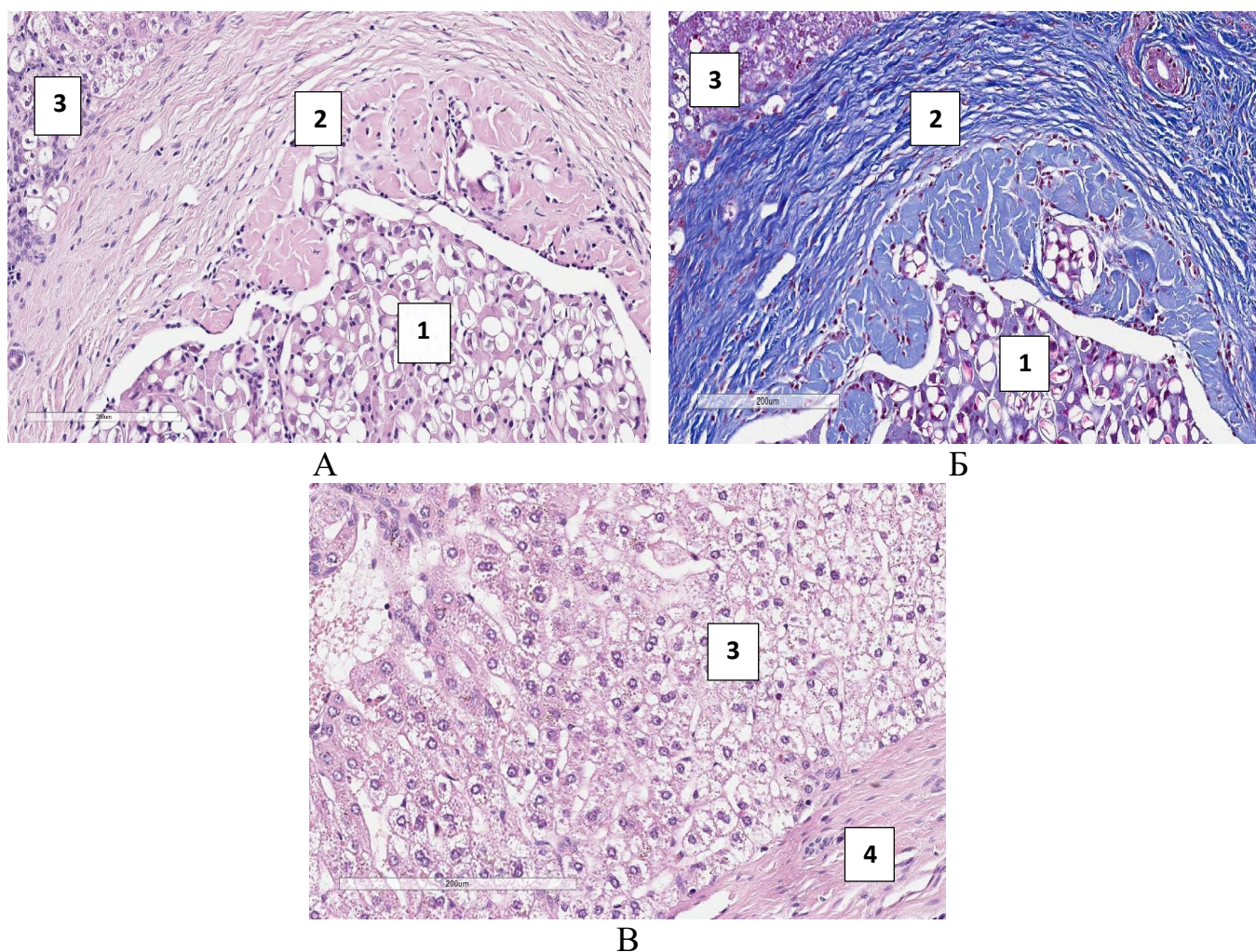


Рисунок 36 – Микрофотография фрагмента печени на 30-е сутки после травмы в экспериментальной группе № 3. Прорастание соединительнотканых волокон между сохранившимися фрагментами МКС. А – окраска гематоксилином и эозином, ув. х 200; Б – окраска по методу Маллори, ув. х 200; В – окраска гематоксилином и эозином, ув. х 400, признаки зернистой дистрофии гепатоцитов в прилежащей к МКС паренхиме печени: 1 – фрагмент МКС, 2 – капсула вокруг МКС, 3 – паренхима печени, 4 – собственная капсула печени

Гепатоциты также (в сравнении с группой № 1) с признаками зернистой дистрофии. На остальном протяжении ткань печени сохранна, синусоидные капилляры незначительно расширены. Триады печени обычного морфологического строения (рис. 37).

При проведении различного рода хирургических манипуляций на тканях печени неизбежно происходят морфофункциональные изменения в паренхиме. Был проведен подсчет и анализ ЯЦО, количества двухъядерных гепатоцитов (табл. 7).

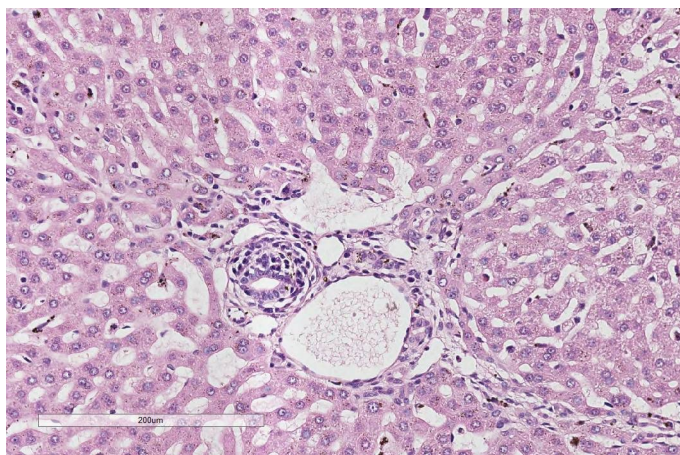


Рисунок 37 – Микрофотография фрагмента печени на 30 сутки после травмы в экспериментальной группе № 3. Печеночная триада. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х 400.

ЯЦО – важная морфологическая характеристика, позволяющая оценить уровень метаболизма клеток печени, выявить проявление компенсаторных реакций. Изменение количества полиплоидных и в частности двухъядерных клеток свидетельствует о выраженном течении регенеративных процессов.

Таблица 7 – Морфометрические показатели паренхимы печени в исследуемых группах, Ме [25;75]

Показатель Группа	Количество двухъядерных гепатоцитов	S гепатоцита, рх	S ядра, рх	ЯЦО	Ширина капсулы вокруг МКС, мкм
Группа № 1. Tachocomb	15[15;16]	190,28 [187,52; 193,1]	169,88 [154,37; 179,87]	0,89 [0,82; 0,95]	0,51 [0,45; 0,67]
Группа № 2. Na-КМЦ (непрессованный)	27[26;28]	197,11 [191,73; 201,23]	165,1 [158,1; 170,73]	0,84 [0,81; 0,87]	0,16 [0,15; 0,16]
Группа № 3. Na-КМЦ+ТК (непрессованный)	22[21;23]	191,03 [180,97; 201,72]	147,8 [134,65 159,27]	0,76 [0,72; 0,83]	0,14 [0,13; 0,16]
p ₁	0,000*	0,001*	0,225	0,021*	0,001*
p ₂	0,000*	0,787	0,000*	0,000*	0,001*
p ₃	0,000*	0,053	0,000*	0,003*	0,344

Примечание: * – статистически значимые значения ($p \leq 0,05$);

p₁ – уровень значимости при сравнении групп № 1 и № 2;

p₂ – уровень значимости при сравнении групп № 1 и № 3;

p₃ – уровень значимости при сравнении групп № 2 и № 3.

В группе № 1 полигональные гепатоциты содержали одно или два овальных ядра, встречались и гипертрофированные гепатоциты. Отмечалось большее количество делящихся клеток с незавершенным кардио- и цитокинезом. ЯЦО было выше – 0,89[0,82; 0,95], по сравнению с МКС групп № 1 и № 2 (табл. 7). Это может быть связано с выраженными дистрофическими изменениями в гепатоцитах и увеличением как площади цитоплазмы, так и клетки в целом.

В группах № 2 и № 3 гепатоциты имели 4-5-угольную, иногда овальную вытянутую форму, их цитоплазма однородно оксифильная. Ядро, расположенное, как правило, в центре клетки, имело округлую или овальную форму, было окрашено базофильно. Большинство гепатоцитов содержали одно ядро, но встречались и двухъядерные клетки. В данных группах отмечалось увеличение количества двухъядерных гепатоцитов по сравнению с группой № 1, что также свидетельствует об активном течении процессов регенерации. При этом патологически измененных гепатоцитов в сохранной паренхиме печени не наблюдалось.

Также анализировались такие количественные показатели, как число клеток фибробластического ряда, клеток-фагоцитов, позволяющие судить о строении перипротезной капсулы и выраженности ее слоев. Согласно представленным данным, наибольшее количество клеток фибробластического ряда отмечалось в составе капсулы, окружающей материалы экспериментальной группы № 3. Количество фибробластов в данной группе превышает значения других групп на 4,5% (группа № 2) и на 7,5% (группа № 1). Также количество фиброцитов в группе № 3 значительно больше, чем в группе № 2, на 8,5% и на 10% – чем в группе № 1. В случае рассмотрения количества клеток нерезидентов отмечалось преобладание лимфоцитов в группе № 2, значение которых превалировало над значениями других групп на 1,5% в сравнении с группой №1 и на 4,5% – группы № 3. Но количество макрофагов в группе № 1 больше на 3%, чем в группе № 2, и на 6%, чем в группе № 3. Количество нейтрофилов, эозинофилов и моноцитов преобладало в группе № 1. Число нейтрофилов в группе № 1 больше на 1,5% и 4,5%, чем в группе

№ 2 и № 3 соответственно, а число эозинофилов на 1% и 2,5%. Количество моноцитов в группе № 1 больше значений групп № 2 и № 3 на 1,5% (табл. 8).

Таблица 8 – Клеточный состав капсулы, окружающей МКС и значения КИ, Ме [25; 75]

Группа Клетки	Группа № 1. Tachocomb	Группа № 2. Na-КМЦ (непрессованный)	Группа № 3. Na-КМЦ+ТК (непрессованный)	p ₁	p ₂	p ₃
Фибробласты	25 [24; 26]	28 [28; 28]	32,5 [32; 34]	0,000*	0,000*	0,000*
Фibroциты	29,5 [29; 30]	31 [30; 32]	39,5 [38; 40]	0,009*	0,000*	0,000*
Лимфоциты	8 [8; 9]	9,5 [9; 11]	5 [4; 6]	0,039*	0,000*	0,000*
Макрофаги	15 [14; 16]	12 [12; 13]	9 [9; 10]	0,000*	0,000*	0,000*
Нейтрофилы	9,5 [8; 10]	8 [7; 9]	5 [4; 6]	0,031*	0,002*	0,000*
Эозинофилы	7,5 [6; 8]	6,5 [6; 7]	5 [4; 6]	0,131	0,001*	0,014*
Моноциты	5,5 [4; 6]	4 [4; 6]	4 [3; 4]	0,289	0,01*	0,104
Клеточный индекс	2,4 [2,0; 2,6]	2,51 [2,3; 2,7]	4,2 [4,3; 4,6]	0,106	0,001*	0,001*

Примечание: * – статистически значимые значения ($p \leq 0,05$);

p₁ – уровень значимости при сравнении групп № 1 и № 2;

p₂ – уровень значимости при сравнении групп № 1 и № 3;

p₃ – уровень значимости при сравнении групп № 2 и № 3.

Наибольшее значение КИ отмечалось в группе № 3 (4,2), которое статистически значимо превышает значения других групп: в 1,74 раза группы № 1 и в 1,69 раза – группы № 2. Следовательно, можно говорить о значительном преобладании репаративных процессов в данной группе исследования в сравнении с другими группами.

Таким образом, по итогам проведенного морфологического исследования было обнаружено, что все тестируемые материалы фрагментарно определялись в зоне травматизации тканей печени, несмотря на значительные сроки после травмы (30 суток). Также отмечено наличие выраженной «пограничной» зоны,

отделяющей материалы МКС от паренхимы печени, за счет разрастания соединительной ткани, как итога воспалительной реакции тканей поврежденного органа. Однако степень выраженности данных процессов отличается в экспериментальных группах. Так, в группе № 1 ширина капсулы в 3,2 и 3,6 раза превышает значения образцов групп № 2 и № 3. Это опосредованно говорит о более выраженном течении воспалительных и регенеративных процессов, направленных на отграничение зоны травматизации. Данное утверждение подтверждается статистически значимыми отличиями клеточного состава капсулы (в группах № 2 и № 3 преобладают клетки фибробластического ряда, и их число превышает значения группы № 1). А также наибольшее значение КИ отмечено в группе № 3, что говорит о меньшей интенсивности воспалительного ответа на материал тестируемого образца (количество клеток воспалительного ряда меньше, чем количество клеток фибробластического ряда).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итоги выполненного исследования

В настоящее время одной из существенных проблем абдоминальной хирургии является поиск надежного и нетравматичного способа остановки кровотечения при операциях на паренхиматозных органах брюшной полости по поводу их травмы [19, 28]. В таком случае от эффективности и безопасности остановки кровотечения во многом зависит жизнь пострадавшего и дальнейшее благоприятное течение послеоперационного периода. Имеющиеся традиционные способы остановки кровотечения (наложение гемостатических швов, электро-/спрейкоагуляция и пр.) можно отнести к инвазивным и оказывающим травматическое действие на ткань органа [33, 47].

МКС являются представителями противоположного – бесшовного (неинвазивного) подхода к остановке подобных кровотечений и благодаря механизму применения не травмируют поврежденный орган [1, 68]. Это обуславливает важнейшее преимущество применения локальных полимерных гемостатиков – отсутствие травматизации органа в процессе остановки кровотечения, снижение количества осложнений в послеоперационном периоде [123, 126].

Эффективность действия МКС зависит от таких составляющих, как пористая структура, биodeградирующая основа и наличие в составе биологически активных или лекарственных средств, обладающих антибактериальной, прокоагуляционной активностью и пр.) [71, 119]. По мнению большинства авторов, именно благодаря пористой основе такие изделия обладают способностью впитывать излившуюся из раны кровь. Эффективность (гемостатическая активность) таких материалов прямо пропорционально зависит от соотношения количества пор, их размеров и объема «стромального» компонента самой губки (поры/вещество). При этом большинство их абсорбируют жидкий компонент крови (плазму), а форменные элементы образуют на поверхности гемостатика рыхлый сгусток крови. С учетом биоразлагаемой основы МКС, плотность и степень организации сгустка находятся

в зависимости от скорости деградации самого материала в условиях макроорганизма [68, 72]. Соответственно, варьируя вышеуказанными параметрами в процессе технологического производства, можно изменять свойства МКС [74, 75].

Таким образом, разработка МКС для интраоперационной остановки кровотечения, экспериментальная апробация и внедрение в клиническую практику новых эффективных биологически инертных и деградируемых кровоостанавливающих средств с целью остановки кровотечения при травмах паренхиматозных органов брюшной полости, а также уменьшение выраженности спаечного процесса брюшной полости в месте их имплантации являются важной задачей современной абдоминальной хирургии.

Настоящее исследование проводили на базе лаборатории экспериментальной хирургии и онкологии НИИ ЭМ ФГОУ ВО КГМУ Минздрава России.

Выделяли следующие группы исследования:

- образцы, внедренные в клиническую практику: группа № 1 – Tachocomb; группа № 2 – Gelita-Spon Standard, группа № 3 – Surgicel Fibrillar;
- образцы МКС, разработанные совместно с ООО «Линтекс», г. Санкт-Петербург, Россия, на основе Na-КМЦ с различными модификациями: группа № 4 – Na-КМЦ+ТК, прессованный; группа № 5 – Na-КМЦ+ТК, непрессованный, группа № 6 – Na-КМЦ прессованный, группа № 7 – Na-КМЦ, непрессованный.

Экспериментальные исследования проводились в следующих сериях:

Серия 1 – оценка физико-механических и химических свойств *in vitro*;

Серия 2 – оценка кровоостанавливающей активности в эксперименте *in vitro* (введена контрольная группа – № 0, в которой внесение образцов в кровь доноров не проводилось);

Серия 3 – оценка эффективности МКС в остром опыте *in vivo*;

Серия 4 – оценка реакции тканей организма на МКС в хроническом опыте *in vivo*.

При анализе данных, полученных по итогам выполнения первой серии эксперимента, обнаружено, что МКС, изготовленные из Na-КМЦ, быстрее восстанавливают толщину. Такие МКС имеют более высокие значения показателей

манипуляционных свойств (толщина на различных сроках после сжатия, ОДС 50%), что делает их предпочтительными для дальнейшего использования в качестве локального гемостатика при выполнении оперативных вмешательств с использованием ЭВХТ. Согласно результатам экспериментальных исследований данной серии дальнейшее практическое использование непрессованных губок может быть эффективнее, чем прессованных. Значительной способностью восстанавливать форму обладают губчатые МКС, изготовленные из Na-КМЦ (группа № 4), а также губки из окисленной и восстановленной целлюлозы (№ 2), что подтверждается динамикой восстановления их толщины к исходным значениям (рис. 38).

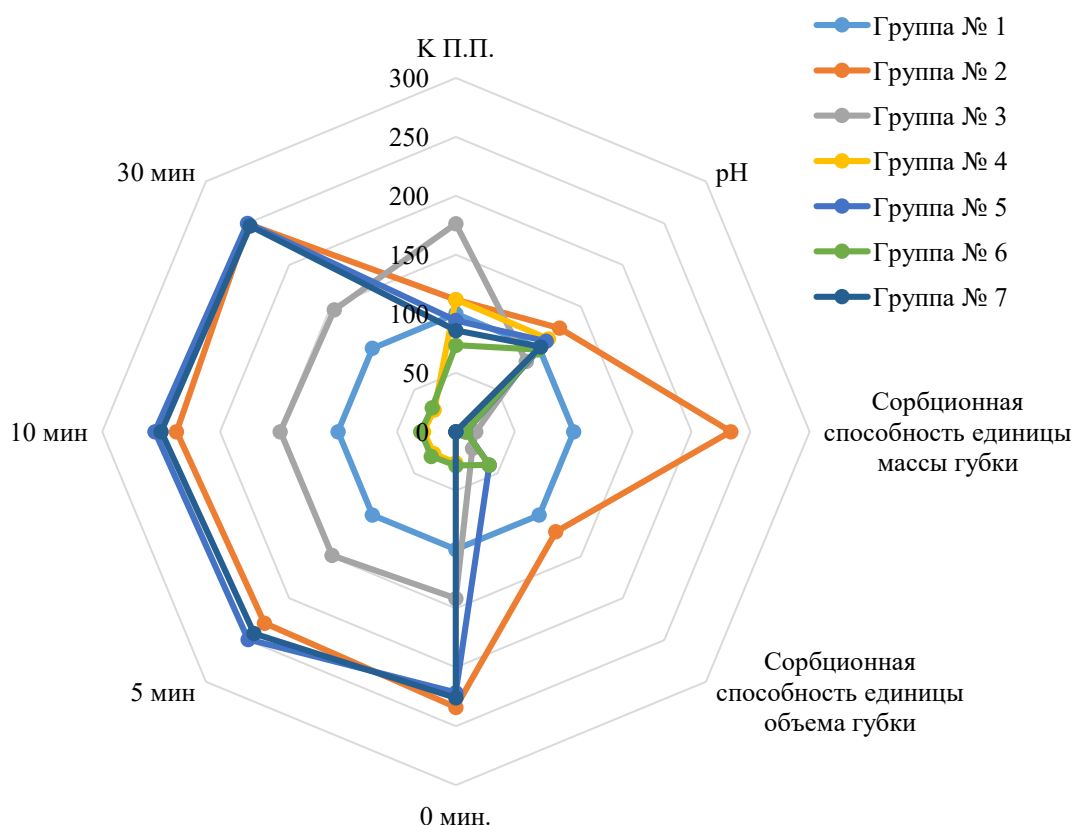


Рисунок 38 – Физические и химические свойства тестируемых образцов

При дальнейшем исследовании физико-механических и химических свойств МКС обнаружено, что наибольшее значение сорбционной способности, как единицы объема губки, так и единицы массы среди экспериментальных групп отмечается в группе № 2, а наименьшее значение в группах № 3 и № 6. В группах № 4 и № 7 данные показатели оценить не удалось, что обусловлено полным

растворением образцов в ходе исследования. Это опосредованно указывает на их значительную впитывающую способность, а также способность к биодеградации, что бесспорно является преимуществом данных образцов по сравнению с другими группами исследования.

Во второй серии экспериментальных работ исследовали влияние МКС на время свертывания крови и концентрацию кальция крови 10 доноров-добровольцев в эксперименте *in vitro*. Для этого были разработаны и запатентованы методики оценки указанных параметров (патент РФ № 2700165 от 13.09.2019 г. «Способ сравнительного изучения влияния хирургических материалов на процесс образования сгустка крови *in vitro*», патент РФ № 2709517, от 18.12.2019 г. «Способ сравнительного исследования эффективности локальных кровоостанавливающих средств в эксперименте *in vitro*»).

По итогам исследования установлено, что все группы исследуемых МКС в той или иной мере ускоряют процесс образования сгустка крови. Также в группах № 2 и № 4 концентрация кальция статистически значимо ниже (на 0,24 ммоль/л и 0,7 ммоль/л) по сравнению со значениями контрольной группы (№ 0). Примечательно, что образцы на основе Na-КМЦ, разработанные совместно с ООО «Линтекс» (г. Санкт-Петербург), не уступают по эффективности используемым в клинической практике зарубежным аналогам. Наибольшую эффективность показали МКС группы № 5 (с добавлением ТК). Данное МКС достаточно быстро формирует кровяной сгусток, что указывает на необходимость его дальнейшего изучения в эксперименте *in vivo*.

Согласно результатам исследования серии № 3 обнаружено, что среди тестируемых образцов МКС значительной гемостатической активностью обладают экспериментальные образцы на основе Na-КМЦ (группы № 4-7). В указанных группах отмечаются наименьшие значения показателя «Время кровотечения». Среди образцов указанных групп имеют место статистически значимые отличия: значения образцов группы № 7 меньше образцов группы № 5 в 1,74 раза и на 4 секунды больше, чем в группе № 6. Указанные данные могут быть обоснованы структурой образца (пористость, размеры пор и соотношение «поры-трабекулы»),

а также его химической структурой (основой и введением в нее ТК). Значения показателя «объем кровотока» также превалирует в указанных группах. Основываясь на указанных данных, можно говорить о том, что применение МКС на основе Na-КМЦ (с и без добавления ТК) при остановке кровотечения после краевой резекции печени крысы не уступает внедренным в клиническую практику аппликационным гемостатическим средствам (рис. 39).

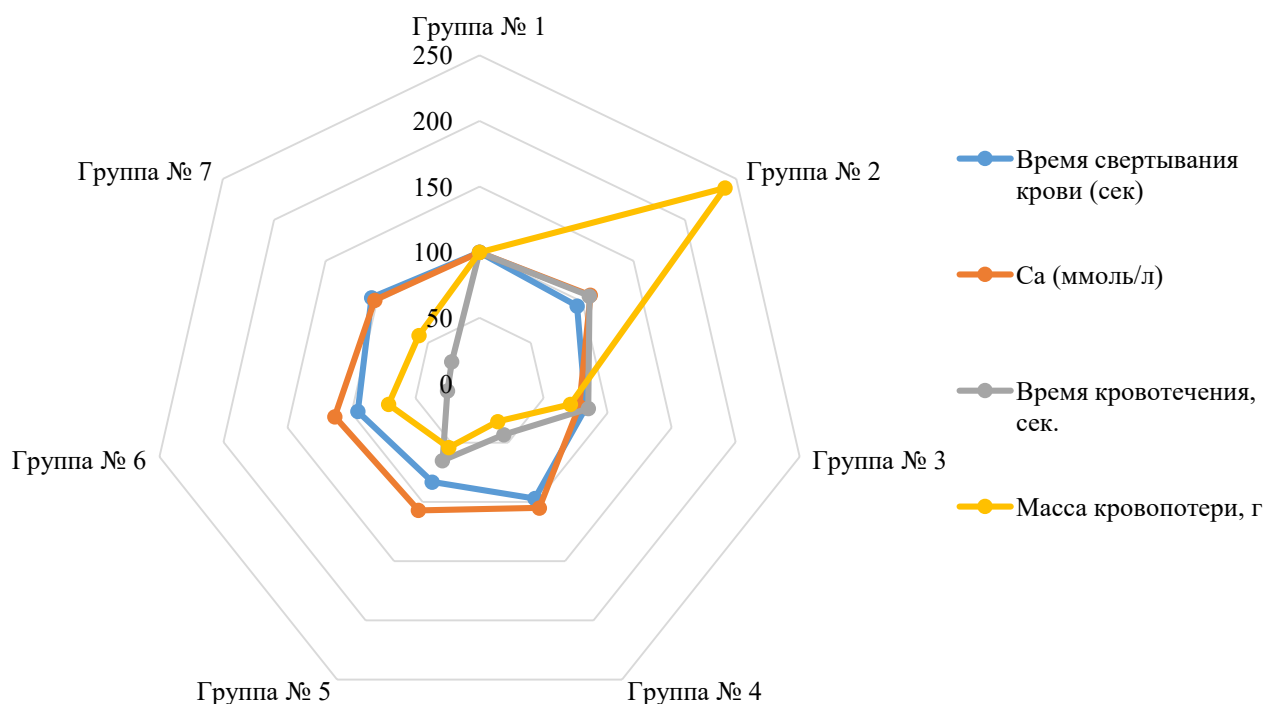


Рисунок 39 – Кровоостанавливающая активность МКС в эксперименте *in vitro* и *iv vivo*

Проведенные в предыдущих сериях экспериментальные исследования *in vitro* и *iv vivo* убедительно продемонстрировали преимущества применения таких образцов МКС, как Tachocomb, Na-КМЦ, непрессованный, Na-КМЦ+ТК, непрессованный. Это позволило рекомендовать указанные МКС для дальнейшей многофакторной экспериментальной оценки их применения в хроническом опыте *iv vivo*. В ходе эксперимента была разработана уникальная методика забора венозной крови у лабораторных животных («Способ катетеризации наружной яремной вены для забора венозной крови у кроликов в хроническом эксперименте», патент РФ № 2742858, 11.02.2021 г.), а также предложена модель травмы печени кроликов (подана заявка на Евразийский патент № 202000200/25 от 23.07.2020 г.

«Способ лапароскопического моделирования рваной раны печени у лабораторных животных для исследования гемостатических материалов»).

При оценке показателей общего анализа крови в группе № 1 обнаружено статистически значимое увеличение показателей «красной» крови (уровень гематокрита, гемоглобина, количество эритроцитов) на 30-е сутки. Согласно полученным данным, можно говорить о том, что в результате количество эритроцитов постепенно стабилизируется только к 15-м суткам. А количество тромбоцитов уменьшается сразу на 1-е сутки после операции, что может быть следствием активизации системы гемостаза и их поступления из кровеносного русла к месту кровотечения. В группе № 2 отмечается схожая картина в изменениях показателей общего анализа крови, как и в группе № 1. В группе № 3 отмечалось увеличение количества тромбоцитов на 1-е послеоперационные сутки и уменьшение – на последующие сутки, это, вероятно, обусловлено внесением ТК в состав МКС. В группах исследования № 2 и № 3 определяется преобладание тромбоцитов над группой № 1. Меньшее значение данного показателя в группе № 1 можно объяснить массивным выбросом тромбоцитов из кровяного русла после травмы для формирования сгустка крови вокруг МКС.

При детальном анализе показателей биохимического анализа крови отмечались значимые отличия между значениями АСТ во всех экспериментальных группах. Уровень АСТ выше в группах с использованием МКС на основе Na-КМЦ. Разница значений увеличивалась в зависимости от количества суток после нанесения травмы печени. Противоположные изменения были обнаружены при сравнении уровня АЛТ, в группе № 3 значения ниже относительно других групп исследования на всех оцениваемых сроках. Уровень билирубина существенно меньше в группе № 1, чем в группах с использованием МКС на основе Na-КМЦ. При этом более выражены изменения уровня билирубина в группе с добавлением в структуру образца ТК, что может говорить о проявлении реакции тканей печени на данный образец. Наибольшая концентрация ЩФ отмечалась в группе № 3 – на 3-и сутки после операции, но уже на 7-е сутки – значения снижаются. Такие изменения обусловлены течением регенеративных процессов в тканях печени

(формированием стромального компонента, восстановлением развитой сосудистой сети, в том числе и желчной).

Изменение значений показателей коагулограммы отмечаются уже на 1-е сутки после операции. Наименьшее значение АЧТВ отмечается в группе № 3, что говорит об активации системы гемостаза и формировании мелких тромбов. На 15-е сутки наблюдения обнаружены статистически значимые отличия, что может говорить о стойкости локального действия ТК. Увеличение значений такого показателя, как ТВ, на 1-е сутки в группе № 1 в сравнении с другими группами говорит о низкой скорости образования фибриновых сгустков крови. При этом на 30-е сутки после операции отмечается значимо меньшее значение в группе без добавления ТК, что также может выступать в поддержку описанной гипотезы. Увеличение значений ПТИ связано с уменьшением концентрации фибриногена в крови лабораторных животных, что свидетельствует о том, что высокие значения данного показателя в группе № 3 констатировали запуск каскада системы гемостаза и позитивное влияние ТК. Указанные изменения значений ПТИ практически аналогичны динамике значений концентрации фибриногена в группах сравнения. Так, в группах № 2 и № 3 на 1-е сутки наблюдения отмечалось уменьшение значения уровня фибриногена в сравнении с группой № 1. На последующих сроках отмечается обратное, что может быть связано с продолжающейся активацией системы гемостаза и затратами фибриногена в группе № 1 на «укрепление» нитями фибрина сгустков крови в зоне травмы печени.

При межгрупповом сравнении результатов КДЛ статистически значимых отличий не было обнаружено. Относительно локализации спаечного процесса следует отметить, что практически во всех случаях спайки прикреплялись к передней брюшной стенке в точке введения канюли для лапароскопа. При этом в ходе КДЛ были визуализированы шнуровидные спайки, морфологическим субстратом которых являлась прядь большого сальника. Но, несмотря на это, данных за спаечную кишечную непроходимость нами не было получено.

При оценке концентрации ОГП выявлены значительные изменения его значений после нанесения травмы печени. Высокие значения уровня ОГП

обнаружены на 1-е (группа № 1) и 3-и (группа № 2) сутки после операции. В группе № 3 отмечался рост значений с 1-х суток до окончания периода наблюдения, когда в данной группе были отмечены максимальные значения.

По итогам проведенного морфологического исследования было обнаружено, что все тестируемые материалы фрагментарно определяются в зоне травматизации тканей печени, несмотря на значительные сроки после травмы. Также отмечено наличие выраженной «пограничной» зоны, разделяющей материалы МКС и паренхиму печени, за счет разрастания соединительной ткани. В группе № 1 ширина капсулы в 3,2 и 3,6 раза превышает значения образцов групп № 2 и № 3. Это косвенно позволяет судить о выраженном течении процессов, направленных на отграничение зоны травматизации. Данное утверждение подтверждается статистически значимыми отличиями клеточного состава капсулы, в группах № 2 и №3 преобладают клетки фибробластического ряда, в отличие от группы № 1.

РЕЗЮМЕ

Таким образом, первый опыт использования МКС на основе Na-КМЦ с добавлением ТК в хроническом эксперименте *in vivo* позволяет говорить об удовлетворительных результатах применения таких средств. Это подтверждается менее выраженной воспалительной реакцией тканей по итогам оценки гистологических срезов, а также меньшим объемом кровопотери, менее выраженными изменениями показателей общего и биохимического анализов крови. Также указанное средство незначительно влияет на показатели коагулограммы лабораторных животных в сравнении с другими тестируемыми образцами. Такие образцы МКС обладают высокой гемостатической активностью и биологической инертностью, позволяют в сжатые сроки выполнить оперативный прием, направленный на остановку кровотечения. Исходя из этого, следует считать непрессованный образец на основе Na-КМЦ с добавлением ТК наиболее эффективным вариантом среди испытываемых образцов при его использовании во время остановки кровотечения из раны печени, смоделированной лапароскопическим способом.

Практические рекомендации

1. Для исследования гемостатической активности материалов в эксперименте *in vitro* целесообразно использовать разработанные методики: «Способ сравнительного изучения влияния хирургических материалов на процесс образования сгустка крови *in vitro*» патент РФ № 2700165 от 13.09.2019 г. «Способ сравнительного исследования эффективности локальных кровоостанавливающих средств в эксперименте *in vitro*» патент РФ № 2709517, от 18.12.2019 г.

2. Забор крови у лабораторных животных в хроническом эксперименте *in vivo* рационально осуществлять из наружной яремной вены после ее катетеризации по предложенной методике: патент РФ № 2742858, 11.02.2021 г. «Способ катетеризации наружной яремной вены для забора венозной крови у кроликов в хроническом эксперименте».

3. При оценке реакции тканей организма на МКС в хроническом эксперименте *in vivo* целесообразно использовать менее травматичный способ моделирования раны печени: «Способ лапароскопического моделирования рваной раны печени у лабораторных животных для исследования гемостатических материалов» (заявка на Евразийский патент № 202000200/25 от 23.07.2020 г.).

4. В области остановки паренхиматозного кровотечения при операциях на печени для дальнейшего клинического применения могут быть использованы образцы Na-КМЦ с добавлением ТК непрессованные после выполнения необходимого пула доклинических исследований.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Полученные в ходе исследования данные могут выступить основой для разработки эффективных образцов местных кровоостанавливающих средств на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, используемых при повреждениях печени. Согласно результатам исследования, перспективной является разработка инновационных средств для остановки кровотечения при повреждениях паренхиматозных органов с применением эндовидеохирургических технологий.

В качестве дальнейшего предмета изучения можно рассмотреть возможность доклинических исследований, а также различные варианты включения в состав местных кровоостанавливающих средств на основе натрий-карбоксиметилцеллюлозы различных фармакологических веществ, обладающих антимикробной, прокоагулянтной активностью. Основным направлением дальнейших разработок можно считать повышение эффективности использования локальных гемостатиков и детальную оценку реакции тканей в зоне их имплантации.

ВЫВОДЫ

1. Значение ОДС 50% образцов МКС на основе Na-КМЦ с добавлением ТК превышает значения, зафиксированные в группах № 1, № 3 и № 4 в 1,7 раза, в 3,4 раза и в 2 раза соответственно, а значения коэффициента полной пористости образца Na-КМЦ с добавлением ТК (непрессованный) превосходят таковые образцов Na-КМЦ (прессованный) на 24,8 единиц; уровень pH образца Na-КМЦ с добавлением ТК (непрессованный) превалирует над таковым образцов Surgicel Fibrillar и Tachocomb на 1,2 и 0,5 единиц соответственно ($p \leq 0,05$).

2. Образцы МКС на основе Na-КМЦ с добавлением ТК в эксперименте *in vitro* уменьшают время свертывания крови в 1,73 раза и снижают концентрацию кальция крови на 0,12 ммоль/л в сравнении с контрольной группой ($p \leq 0,05$).

3. Использование МКС на основе Na-КМЦ с добавлением ТК после краевой резекции печени лабораторным животным приводит к статистически значимому ($p \leq 0,05$), в сравнении с используемыми в клинической практике аналогами (Tachocomb, Gelita-Spon Standart, Surgicel Fibrillar), уменьшению времени кровотечения в 2,3 раза, 2,4 раза и 1,98 раза соответственно и массы кровопотери в 3,1 раза, 7,4 раза, 2,2 раза соответственно.

4. МКС на основе Na-КМЦ с добавлением ТК вызывает менее выраженные реактивные изменения тканей печени и образование более зрелой соединительнотканной капсулы вокруг образца, что подтверждают наибольшие значения КИ, которые в 1,7 раза выше по сравнению с таковыми в группе Tachocomb.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абзаева, К. А. Современные локальные гемостатики и уникальные представители их нового поколения / К. А. Абзаева, Л. Е. Зеленков // Известия Академии наук. – 2015. – № 6. – С. 1233–1239.
2. Акопян, Л. В. Сравнительная оценка новых гемостатических средств местного действия у больных с кровотечениями в оториноларингологии : специальность 14.01.03 «Болезни уха, горла и носа» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Акопян Людмила Владимировна ; Московский государственный медико-стоматологический университет. – Москва, 2012. – 133 с.
3. Антипкин, Н. Р. Радиационная обработка биосовместимых полимеров / Н. Р. Антипкин, М. А. Богородская, А. А. Фенин // Инновационные химические технологии и биотехнологии материалов и продуктов : материалы II Международной конференции Российского химического общества им. Д. И. Менделеева. – Москва, 2010. – С. 192–194.
4. Аппликационное средство гемостаза при капиллярно-паренхиматозном кровотечении / Г. Г. Белозерская, В. А. Макаров, Р. К. Абоянц [и др.] // Хирургия. – 2004. – № 9. – С. 55–59.
5. Барсукова, Ю. Н. Изучение высвобождения действующих веществ из гемостатического средства на гидрофильной основе / Ю. Н. Барсукова, О. А. Мельникова // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2020. – № 1. – С. 100–107.
6. Баруздина, Е. С. Особенности функционирования системы гемостаза у здоровых собак в пожилом возрасте / Е. С. Баруздина, Ю. Л. Ошуркова // Ветеринарная патология. – 2016. – № 1. – С. 69–74.
7. Бежин, А. И. Антиоксидантная терапия при коррекции ишемического поражения печени (экспериментальное исследование) / А. И. Бежин, А. А. Перьков // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2010. – № 1. – С. 8–18.

8. Белобородов, В. А. Травма печени мирного времени / В. А. Белобородов, А. А. Белобородов, Е. А. Чихаев // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – Т. 95, № 4. – С. 45–47.
9. Биодegradируемые импланты: становление и развитие, преимущества и недостатки (обзор литературы) / Л. А. Якимов, Л. Ю. Слиняков, Д. С. Бобров [и др.] // Кафедра травматологии и ортопедии. – 2017. – № 1. – С. 44–49.
10. Бунатян, А. Г. Проблемы гемостаза и герметизма при резекциях печени с использованием фибрин-коллагеновой субстанции / А. Г. Бунатян, З. С. Завенян, Н. Н. Багмет // Хирургия. – 2009. – № 9. – С. 18–23.
11. Виденин, В. Н. Пути улучшения результатов оперативного лечения животных при патологиях в брюшной полости / В.Н. Виденин, Б. С. Семенов, Н. Б. Баженова // Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии. – 2013. – Т. 1, № 21. – С. 80–83.
12. Влияние местного применения транексамовой кислоты на кровопотерю в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов / А. Р. Масалимов, А. Е. Баутин, М. Л. Гордеев [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. – 2015. – Т. 10, № 3. – С. 36–39.
13. Возможности использования транексамовой кислоты при эндопротезировании коленного сустава / В. Б. Накопия, А. В. Каземирский, П. М. Преображенский [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 6. – URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=29485> (дата обращения: 20.01.2020 г.).
14. Гаин, Ю. М. Моделирование открытой и закрытой травмы живота, осложнённой смертельным внутрибрюшным кровотечением с признаками геморрагического шока и ДВС-синдрома / Ю. М. Гаин // Новости хирургии. – 2010. – № 3. – С. 17–25.
15. Гаин, Ю. М. Современные методы местного гемостаза при повреждениях паренхиматозных органов живота / Ю. М. Гаин, О. С. Александрова, В. Н. Гапанович // Новости хирургии. – 2009. – № 17. – С. 160–171.

16. Гладышева, Е. К. Обоснование выбора питательной среды для синтеза бактериальной целлюлозы / Е. К. Гладышева // Вестник алтайской науки. – 2014. – № 1. – С. 307–310.

17. Горский, В. А. Эффективность использования ТахоКомба в гепатобилиарной хирургии / В. А. Горский, А. М. Зрянин, М. А. Агапов // Современные технологии в медицине. – 2011. – № 2. – С. 61–68.

18. Диагностика и лечение повреждений печени у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой / О. Н. Эргашев, А. В. Гончаров, А. С. Прядко [и др.] // Медицина катастроф. – 2011. – № 2. – С. 22–25.

19. Диагностика и хирургическое лечение изолированных и сочетанных травматических повреждений печени / А. Е. Борисов, К. Г. Кубачев, Н. Д. Мухуддинов [и др.] // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. – 2007. – Т. 166, № 4. – С. 35–39.

20. Дулаев, А. К. Применение транексамовой кислоты при эндопротезировании тазобедренного сустава у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе / А. К. Дулаев, А. Н. Цед, Н. Е. Муштин // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. – 2018. – Т. 177, № 4. – С. 47–51.

21. Дусниязов, Б. З. Особенности синтеза, превращения карбоксиметилцеллюлозы и рассасывающиеся гемостатические материалы на ее основе : специальность 05.21.03 «Технология и оборудование химической переработки древесины, химия древесины» / Б. З. Дусниязов ; Научно-исследовательский институт химии и технологии хлопковой целлюлозы. – Ташкент, 1993. – 23 с.

22. Жуковский, В. А. Полимерные имплантаты для реконструктивной хирургии / В. А. Жуковский // Innova. – 2016. – № 2(3). – С. 51–59.

23. Иващенко, А. Л. Гемостаз в ране с использованием препарата «Гемоблок» в практике челюстно-лицевой хирургии / А. Л. Иващенко, А. А. Музычина, С. В. Тарануха // Стоматология славянских государств : сборник трудов IX международной научно-практической конференции, посвящённой 140-летию

Белгородского государственного национального исследовательского университета. – Белгород, 2016. – С. 170–172.

24. Изучение *in vivo* свойств ксеноперикарда, прошедшего различную обработку химико-ферментативным методом / О. В. Калмин, Л. В. Жилиева, А. А. Венедиктов [и др.] // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2013. – Т. 26, № 2. – С. 15–26.

25. Изучение физико-химических и технологических характеристик комбинированного пролонгатора натрий-карбоксиметилцелллюлозы и поливинилового спирта с целью создания пролонгированных лекарственных форм с жидкой дисперсионной средой / Е. Т. Жиликова, Н. Н. Попов, М. Ю. Новикова [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2011. – Т. 16, № 22 (117). – С. 69–79.

26. Интраоперационная тактика местного хирургического гемостаза при травмах и плановых операциях на паренхиматозных органах брюшной полости / Д. А. Северинов, Г. А. Бондарев, В. А. Липатов [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2020. – Т. 13, № 3. – С. 268–278.

27. Исследование физико-механических свойств полиамида-6, модифицированного окисленным графитом и базальтовой ватой на стадии его синтеза / Д. В. Леонов, Р. М. Розов, Т. П. Устинова [и др.] // Молодой ученый. – 2015. – Т. 24, № 1. – С. 38–40.

28. Истранов, Л. П. Местные гемостатические средства на основе коллагена / Л. П. Истранов, Р. К. Абоянц, Г. Г. Белозерская // Фармация. – 2007. – № 7. – С. 29–32.

29. К вопросу о методологии сравнительного изучения степени гемостатической активности аппликационных кровоостанавливающих средств / В. А. Липатов, С. В. Лазаренко, К. А. Сотников [и др.] // Новости хирургии. – 2018. – Т. 26, № 1. – С. 81–95.

30. Контроль локального гемостаза с помощью препаратов окисленной целлюлозы / А. М. Чернявский, И. А. Григорьев, С. В. Морозов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2014. – № 8. – С. 71–75.

31. Кубачев, К. Г. Диагностика и хирургическая тактика при изолированной и сочетанной травме печени / К. Г. Кубачев, А. В. Кукушкин // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – Т. 92, № 1. – С. 119–122.
32. Кудло, В. В. Изменения показателей биохимического анализа крови при закрытии раны печени сальником, ТахоКомбом и Фторопластом–4 в эксперименте / В. В. Кудло, Ю. М. Киселевский // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2016. – Т. 54, № 2. – С. 50–54.
33. Кудло, В. В. Морфологические особенности раневой поверхности печени после ее закрытия различными материалами в эксперименте / В. В. Кудло, Н. И. Прокопчик, И. Г. Жук // Проблемы здоровья и экологии. – 2016. – Т. 50, № 4. – С. 69–74.
34. Лазаренко, В. А. Возможности комбинированного применения гептрала и кларитромицина для лечения ишемических нарушений печени / В. А. Лазаренко, А. А. Перьков // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2016. – № 1. – С. 37–43.
35. Легонькова, О. А. Исследование эксплуатационных свойств полимерных перевязочных средств / О. А. Легонькова, В. Г. Васильев, Л. Ю. Асанова // Раны и раневые инфекции. Журнал имени профессора Б. М. Костючёнка. – 2015. – № 2. – С. 32–39.
36. Легонькова, О. А. Сорбционные и физико-механические свойства биоматериалов, используемых в качестве перевязочных средств / О. А. Легонькова, В. Г. Васильев, Л. Ю. Асанова // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2015. – № 10. – С. 7–13.
37. Липатов, В. А. Применение карбоксиметилцеллюлозы в экспериментальной хирургии паренхиматозных органов / В. А. Липатов, Т. Н. Кудрявцева, Д. А. Северинов // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2020. – Т. 8, № 2. – С. 269–283.
38. Литвин, А. А. Местный гемостаз в хирургии повреждений печени и селезенки / А. А. Литвин // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2010. – № 4. – С. 74–76.

39. Местные гемостатические средства на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи раненым / И. М. Самохвалов, В. А. Рева, А. Б. Юдин // Врач скорой помощи. – 2018. – № 6. – С. 36–44.
40. Место видеолапароскопии в urgentной хирургии при травме органов брюшной полости / С. Н. Стяжкина, Н. А. Пелина, Л. И. Хабибулина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 3. – С. 63–71.
41. Моделирование травм при исследовании губчатых аппликационных гемостатических имплантов в эксперименте *in vivo* / В. А. Липатов, С. В. Лазаренко, Д. А. Северинов, [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2019. – № 1. – С. 155–166.
42. Модификация целлюлозы – перспективное направление в создании новых материалов / Н. И. Ткачева, С. В. Морозов, И. А. Григорьев [и др.] // Высокомолекулярные соединения. – 2013. – Т. 55, №8. – С. 1086-1107.
43. Морыганов, А. П. Целлюлозные текстильные материалы для медицины, гигиены, косметологии / А. П. Морыганов, Н. С. Дымникова // Физика волокнистых материалов: структура, свойства, наукоемкие технологии и материалы (SMARTEX). – 2019. – Т. 1, № 1. – С.139–145.
44. Определение гидроксипролина в сыворотке крови при экспериментальном инфаркте миокарда и его коррекции / Я. С. Сергеева, М. Л. Серебрякова, О. Р. Грек [и др.] // Международный научно-исследовательский журнал. – 2015. – № 2-4 (33). – С. 57–59.
45. Особенности диагностики и лечения пострадавших при сочетанной травме живота / В. Ф. Чикаев, Р. А. Ибрагимов, Г. И. Микусев [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6, № 5. – С. 149–152.
46. Особенности применения гемостатических материалов местного действия в хирургии / О. Э. Луцевич, А. А. Гринь, А. А. Бичев [и др.] // Московский хирургический журнал. – 2016. – № 3. – С. 12–20.
47. Особенности системы гемостаза крысы линии Wistar, важные для экспериментальной хирургии / А. А. Кинзерский, В. Т. Долгих, М. С. Коржук [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2018. – №2. – С. 126–133.

48. Особенности состояния гемостаза у крыс / В. А. Кашкин, А. П. Соколова, Т. В. Абрашова [и др.] // Международный вестник ветеринарии. – 2013. – №4. – С. 88–93.
49. Оценка эксплуатационных свойств губчатых аппликационных гемостатических материалов *in vitro* (обзор) / Д. А. Северинов, С. В. Лазаренко, К. А. Сотников, [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2020. – Т. 12, № 1. – С. 139–149.
50. Оценка эффективности местных гемостатических средств на основе хитозана в эксперименте / А. В. Денисов, А. М. Носов, С. Ю. Телицкий [и др.] // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2018. – № 3. – С. 65–72.
51. Патент № 2369408 Российская Федерация, МПК А61L 15/28 (2006.01). Гемостатическая композиция, включающая гиалуроновую кислоту : №2007104938/15 : заявл. 07.07.2005 : опубл. 10.10.2009 / Меллер Л., Девантиер К., Вулфф Т., Сабра М.К. – 35 с.
52. Патент № 2373532 Российская Федерация, МПК G01N 33/49(2006.01). Способ сравнительной оценки гемостатических свойств хирургических материалов : №2008136338/15 : заявл. 09.09.2008 : опубл. 20.11.2009 / Нетяга А.А., Майстренко А.Н. – 7 с.
53. Пахлеваян, В. Г. Инновационные технологии электрокоагуляционного гемостаза в хирургии паренхиматозных органов брюшной полости / В. Г. Пахлеваян // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2016. – № 2. – С. 29–33.
54. Периоперационное ведение пациентов с нарушениями системы гемостаза / И. Б. Заболотских, С. В. Синьков, К. М. Лебединский [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2018. – № 1. – С. 58–81.
55. Петлах, В. И. Роль местных гемостатиков при оказании хирургической помощи больным и пораженным / В. И. Петлах // Главный врач Юга России. – 2014. – № 5. – С. 12–13.

56. Петрова-Соболь, Т. И. К вопросу применения материалов на основе целлюлозы в медицинской практике / Т. И. Петрова-Соболь // Проблемы здоровья и экологии. – 2005. – №1 (3). – С. 138–141.

57. Повреждение печени у пострадавших с тяжёлой сочетанной травмой / О. Н. Эргашев, А. В. Гончаров, А. С. Прядко [и др.] // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. – 2011. – Т. 170., № 6. – С. 52–55.

58. Повреждения печени и селезёнки у пострадавших с сочетанной автодорожной травмой / А. В. Базаев, А. В. Алейников, С. К. Королёв [и др.] // Журнал МедиАль. – 2014. – Т. 1, № 11. – С. 17–19.

59. Применение высоких доз транексамовой кислоты в кардиохирургии / А. Л. Максимов, С. А. Мамаева, В. В. Пичугин [и др.] // Медицинский альманах. – 2015. – №3 (38). – С. 138–143.

60. Применение методов системного анализа и математического моделирования для прогнозирования и оценки деформационных и восстановительных свойств текстильных эластомеров / В. И. Вагнер, Д. А. Ананичев, М. А. Егорова [и др.] // Известия высших учебных заведений. Технология легкой промышленности. – 2019. – Т. 46, № 4. – С. 5–15.

61. Применение нового гемостатического средства «ГАМАСТАТ» при паренхиматозном кровотечении в эксперименте / Н. И. Мельнова, И. С. Жаворонок, И. Н. Жук, Е. Л. Бердина // Военная медицина. – 2013. – № 2. – С. 62–66.

62. Применение транексамовой кислоты для временного внутриполостного гемостаза при травме живота в эксперименте на животных / И. М. Самохвалов, А. Б. Селезнев, А. В. Жабин [и др.] // Клиническая патофизиология. – 2014. – № 4. – С. 25–32.

63. Разработка и апробация в эксперименте хирургических имплантов: одно из направлений научных исследований кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии имени профессора А.Д. Мясникова Курского государственного медицинского университета [Электронный ресурс] / А. И. Бежин, В. А. Липатов, А. Н. Майстренко [и др.] // Современные проблемы науки и

образования. – 2019. – № 2. – URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28680> (дата обращения: 19.06.2019 г.).

64. Результаты применения лапароскопии у больных с повреждениями живота / А. А. Гуляев, М. А. Тлибекова, П. А. Ярцев [и др.] // Клиническая и экспериментальная хирургия. – 2014. – Т. 3, № 5. – С.78–83.

65. Семичев, Е. В. Экспериментальная хирургия паренхиматозных органов (обзор литературы) / Е. В. Семичев, О. Ю. Бородин, П. С. Бушланов // РМЖ. – 2012. – № 20. – С. 1743–1746.

66. Сигуа, Б. В. Закрытая травма печени / Б. В. Сигуа, В. П. Земляной, А. К. Дюков // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2013. – № 4. – С. 49–54.

67. Сигуа, Б. В. Сочетанная и изолированная травма живота с повреждением печени / Б. В. Сигуа, В. П. Земляной, А. К. Дюков // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2015. – Т. 174, № 1. – С.9–15.

68. Сравнительная оценка гемостатических свойств локальных покрытий на основе каппа-каррагинана *in vitro* / Г. Г. Белозерская, А. П. Момот, М. В. Пыхтеева [и др.] // Клиническая физиология кровообращения. – 2019. – Т. 16, № 2. – С. 148–157.

69. Сравнительная оценка эффективности и безопасности местных гемостатических средств в эксперименте / И. М. Самохвалов, В. А. Рева, А. В. Денисов [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 2017. – Т. 338, № 2. – С. 18–24.

70. Сравнительная характеристика методов местного гемостаза при кровотечении из печени в эксперименте / В. Н. Бордаков, М. В. Доронин, Д. С. Савицкий [и др.] // Медицинский журнал. – 2009. – № 3. – С. 5–11.

71. Сравнительная эффективность аппликационных гемостатических средств местного действия при остановке экспериментального паренхиматозного и артериального кровотечения / В. В. Давыденко, Т. Д. Власов, И. Н. Доброскок [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2015. – № 8. – С. 186–194.

72. Таркова, А. Р. Гемостатический материал местного действия на основе окисленной целлюлозы / А. Р. Таркова, А. М. Чернявский, С. В. Морозов // Сибирский научный медицинский журнал. – 2015. – № 2. – С. 59–67.

73. Тимошенкова, А. В. Оценка билиостатических свойств современных топических гемостатических средств, применяемых в хирургии печени / А. В. Тимошенкова, М. В. Кузьмин, Е. С. Катанов // Пермский медицинский журнал. – 2018. – Т. 35, № 1. – С.102–107.

74. Треушников, В. М. Основы создания биосовместимых и биостойких полимерных имплантатов (обзор) / В. М. Треушников, Е. А. Викторова // Современные технологии в медицине. – 2015. – Т. 7, № 3. – С. 149–171.

75. Фарманова, Н. Т. Необходимость разработки изделий медицинского назначения в Республике Узбекистан на основе использования отечественных биополимерных матриц / Н. Т. Фарманова, Л. Т. Пулатова // Вестник Южно-казахстанской медицинской академии. – 2019. – Т. 87, № 3. – С. 123–128.

76. Фенотип фибринолитической активности и профилактика гиперфибринолиза при трансплантации печени / Е. В. Крайсветная, В. В. Осовских, А. Е. Баутин [и др.] // Медицинский альманах. – 2017. – № 3(48). – С. 150–154.

77. Хайтметова, С. Б. Полимерные лекарственные препараты на основе модифицированной карбоксиметилцеллюлозы / С. Б. Хайтметова, А. С. Тураев // Узбекский химический журнал. Спец. выпуск. – 2011. – С. 12–15.

78. Хирургия печени. Оперативная техника и миниинвазивные технологии : руководство для врачей / под ред. О. Г. Скипенко. – Москва: Медицинское информационное агентство, 2016. – 304 с.

79. Чарная, М. А. Аминокапроновая или транексамовая кислоты в кардиохирургии: что? где? когда? Обзор литературы. Часть 1 / М. А. Чарная, И. И. Дементьева // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2016. – Т. 9, № 3. – С. 72–77.

80. Чарышкин, А. Л. Оценка результатов ушивания ран печени и селезенки при закрытых травмах органов брюшной полости / А. Л. Чарышкин, М. Р. Гафиулло, В. П. Демин // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2012. – № 3. – С. 593–595.

81. Чижиков, Г. М. Сравнительный анализ гемостатической активности новых средств для остановки капиллярно-паренхиматозного кровотечения

(эксперимент *in vivo*) / Г. М. Чижиков // Вестник экспериментальной клинической хирургии. – 2012. – № 5. – С. 390–392.

82. Чикаев, В. Ф. Принципы диагностики и лечения пострадавших при сочетанной травме с повреждениями паренхиматозных органов брюшной полости / В. Ф. Чикаев, Р. А. Ибрагимов, Ю. В. Бондарев // Практическая медицина. – 2010. – № 47. – С. 109–112.

83. Экспериментальная оценка динамики и степени биodeградации новых образцов кровоостанавливающих имплантатов на основе карбоксиметилцеллюлозы / Д. А. Герасимов, Н. В. Новикова, В. А. Липатов [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2016. – № 1. – С. 81–85.

84. Экспериментальная оценка эффективности нового отечественного местного гемостатического средства на основе хитозана / А. В. Денисов, А. М. Носов, С. Ю. Телецкий [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2018. – № 3. – С. 159–163.

85. Экспериментальное исследование эффективности полимерной антимикробной композиции с гемостатическим эффектом в лечении имплантат-ассоциированной инфекции / А. А. Кочиш, С. А. Божкова, Г. И. Нетылько [и др.] // Гений ортопедии. – 2019. – Т. 25, № 2. – С. 180–187.

86. Экспериментальное исследование эффективности реинфузии цельной крови при применении тактики многоэтапного хирургического лечения / И. М. Самохвалов, А. М. Носов, Е. А. Карев [и др.] // Скорая медицинская помощь. – 2016. – № 17. – С. 56–60.

87. Этические и правовые аспекты проведения экспериментальных биомедицинских исследований *in vivo*. Часть II / В. А. Липатов, Д. А. Северинов, А. А. Крюков [и др.] // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2019. – Т. 27, № 2. – С. 245–257.

88. Янбарисова, Э. В. Диагностика и хирургическая тактика при повреждениях паренхиматозных органов брюшной полости / Э. В. Янбарисова, Ю. А. Бадретдинова, А. Г. Хасанов // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 6. – С. 73–76.

89. A modified hydroxyproline assay based on hydrochloric acid in Ehrlich's solution accurately measures tissue collagen content / D. D. Cissel, J. M. Link, J. C. Hu [et al.] // *Tissue Engineering Part C: Methods*. – 2017. – Vol. 23, Iss. 4. – C. 243–250.
90. A multicentre, randomized clinical trial comparing the Veriset haemostatic patch with fibrin sealant for the management of bleeding during hepatic surgery / R. Öllinger, A. L. Mihaljevic, C. Schuhmacher [et al.] // *HPB (Oxford)*. – 2013. – Vol. 15, Iss. 7. – C. 548–580.
91. A randomized controlled trial on the effects of collagen sponge and topical tranexamic acid in posterior spinal fusion surgeries / D. Xu, Q. Zhuang, Z. Ling [et al.] // *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. – 2017. – Vol. 166, Iss. 12. – C. 1–6.
92. Assessment of the efficacy of bio-absorbable oxidized regenerated cellulose for prevention of post-operative pericardial adhesion in the rabbit model / M. Bicer, A. S. Bayram, O. Gurbuz [et al.] // *Journal of International Medical Research*. – 2008. – Iss. 36. – C. 1311–1318.
93. Berrevoet, F. B. de Hemptinne. Use of topical hemostatic agents during liver resection / F. B. de Hemptinne Berrevoet // *Digestive Surgery*. – 2007. – Iss. 24. – C. 288–293.
94. Damage control laparotomy / C. Letoublon, F. Reche. J. Abba [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 2011. – Vol. 148, Iss. 5. – C. 66–70.
95. Dutton, R. C. Haemostatic resuscitation / R. C. Dutton // *British journal of anaesthesia*. – 2012. – Vol. 109, Iss. 1. – C. 39–46.
96. Effectiveness and safety of tranexamic acid in spinal deformity surgery / H. Y. Choi, S. J. Huyn, K. Kim [et al.] // *Journal of Korean Neurosurgical Society*. – 2017. – Vol. 60, Iss. 1. – C. 75–81.
97. Effects of primary suture and fibrin sealant on hemostasis and liver regeneration in an experimental liver injury / A. H. Demirel, O. T. Basar, A. U. Ongoren [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2008. – Iss. 14. – C. 81–84.
98. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial / H. Shakur, I. Roberts, R. Bautista [et al.] // *The Lancet*. – 2010. – Iss. 376 – C. 23–32.

99. Efficacy and safety of Tachosil as haemostatic treatment versus standard suturing in kidney tumour resection: a randomised prospective study / S. Siemer, S. Lahme, S. Altziebler [et al.] // *European Urology*. – 2007. – Vol. 52, Iss. 4. – C. 1156–1163.

100. Efficacy and safety of tranexamic acid in pediatric patients undergoing cardiac surgery: a single-center experience / Y. Zhang, X. Zhang, Y. Wang [et al.] // *Frontiers in pediatrics*. – 2019. – Iss. 7. – C. 181.

101. Efficacy evaluation of SurgiGuard in partially hepatectomized pigs / S. H. Kim, H.S. Yoon, C.H. In [et al.] // *Korean Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*. – 2016. – Vol. 20, Iss. 3. – C. 102–109.

102. Frey, S. Etude d'une methode d'exploration et du taux normal de l'hydroxproline du serum / S. Frey // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. – 1965. – Vol. 3, Iss. 2. – C. 446–450.

103. He, W. Polymeric biomaterials. *Applied Plastics Engineering Handbook* / W. He, R. Benson // *William Andrew Publishing*. – 2017. – C. 145–164.

104. Hemostatic activity and resorbability of carboxymethylcellulose / A. S. Turaev, A. N. Grachev, B. Dusniyazov [et al.] // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 1990. – Vol. 24, Iss. 8. – C. 586–591.

105. Hemostatic agents in hepatobiliary and pancreas surgery: a review of the literature and critical evaluation of a novel carrier-bound fibrin sealant (TachoSil) / K. A. Simo, E. M. Hanna, D. K. Imagawa [et al.] // *ISRN Surgery*. – 2012. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3458284.pdf> (дата обращения: 20.04.2019).

106. High-pressure fibrin sealant foam: an effective hemostatic agent for treating severe parenchymal hemorrhage / B. S. Kheirabadi, J. Sieber, T. Bukhari [et al.] // *Journal of surgical research*. – 2008. – Vol. 144, Iss. 1. – C. 145–150.

107. Lawson, J. H. Challenges for providing effective hemostasis in surgery and trauma / J. H. Lawson, C. M. Michael // *Seminars in hematology*. – 2004. – Vol. 41, Iss. 1. – C. 55–64.

108. Liver trauma: WSES position paper / F. Coccolini, G. Montori, F. Catena [et al.] // *World Journal of Emergency Surgery*. – 2015. – Iss. 10. – C. 39–49.

109. Local and systemic hemostatics in trauma: a review / G. Recions, K. Inaaba, J. Dubose [et al.] // *Ulusal travma ve acil cerrahi dergisi*. – 2008. – Vol. 14, Iss. 3. – C. 175–181.
110. Maitz, M. F. Applications of synthetic polymers in clinical medicine / M. F. Matiz // *Biosurface and Biotribology*. – 2015. – Vol. 1, Iss. 3. – C. 161–176.
111. Management of blunt hepatic trauma / C. Letoublon, A. Amariutei, N. Taton [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 2016. – Vol. 153, Iss. 4. – C. 33–43.
112. Microspheres of carboxymethyl chitosan, sodium alginate and collagen for a novel hemostatic in vitro study / X. Shi, Q. Fang, M. Ding [et al.] // *Journal of biomaterials applications*. – 2016. – Vol. 30, Iss. 7. – C. 1092–1102.
113. Mooney, D. C. Multiple trauma: liver and spleen injury / D. C. Mooney // *Current Opinion in Pediatrics* – 2002. – Vol. 14, Iss. 4. – C. 482–485.
114. Nishida, T. Tranexamic acid and trauma-induced coagulopathy / T. Nishida, T. Kinoshita, K. Yamakawa // *Journal of Intensive Care*. – 2017. – Iss. 5. – Art. 5. – URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1186/s40560-016-0201-0.pdf> (дата обращения: 20.05.2019).
115. Non operative management of blunt hepatic injury: an Eastern association for the surgery of trauma practice management guideline / N. A. Stassen, I. Bhullar, J. D. Cheng [et al.] // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2012. – Vol. 73, Iss. 5 (4). – C. 288–293.
116. Non operative management of blunt hepatic trauma: a systematic review / C. K. Boese, M. Hackl, L. P. Muller [et al.] // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2015. – Vol. 79, Iss. 4. – C. 654–660.
117. Pachter, H. L. Prometheus bound: evolution in the management of hepatic trauma – from myth to reality / H. L. Pachter // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2012. – Vol. 72, Iss. 2. – C. 321–329.
118. Polidoro, D. C. Evaluation of a gelatin matrix as a topical hemostatic agent for hepatic bleeding in the dog / D. C. Polidoro, C. H. Kass // *Journal of the American Animal Hospital Association*. – 2013. – Vol. 49, Iss. 5. – C. 308–317.
119. Polymeric biomaterials for medical implants and devices / A. J. T. Teo, A. Mishra, I. Park [et al.] // *ACS Biomaterials Science & Engineering*. – 2016. – Vol. 2, Iss. 4. – C. 454–472.

120. Radiofrequency-assisted hemostasis in a trauma model: a new indication for a bipolar device / D. Zacharoulis, O. Lazoura, E. Sioka [et al.] // *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*. – 2010. – Vol. 20, Iss. 5. – C. 421–426.

121. Rationale for the selective administration of tranexamic acid to inhibit fibrinolysis in the severely injured patient / E. E. Moore, H. B. Moore, E. Gonzalez [et al.] // *Transfusion*. – 2016. – Vol. 56, Iss. 2. – C. 115–118.

122. Responsive biomaterials: advances in materials based on shape-memory polymers / J. G. Hardy, M. Palma, S. J. Wind [et al.] // *Advanced Materials* – 2016. – Vol. 28, Iss. 27. – C. 5717–5724.

123. Shape memory polymers and their composites in biomedical applications / W. Zhao, L. Liu, F. Zhang [et al.] // *Materials Science and Engineering*. – 2018. – Iss. 97. – C. 864–883.

124. Tao, C. Biomaterials for Hemorrhage Control / C. Tao // *Trends in Biomaterials and Artificial Organs*. – 2010. – Vol. 24, Iss. 1. – C. 1301–1345.

125. The efficacy of tranexamic acid in total knee arthroplasty: a network meta-analysis / Y. A. Fillingham, D. B. Ramkumar, D. S. Jevsevsr [et al.] // *The Journal of arthroplasty*. – 2018. – Vol. 33, Iss. 10. – C. 3090–3098.

126. The use of haemostatic gelatin sponges in veterinary surgery / T.M. Charlesworth // *Journal of Small Animal Practice*. – 2012. – Vol. 53, Iss. 1. – C. 51–56.

127. Three-dimensional printing in surgery: a review of current surgical applications / H. Hammad, H. Malik, A. Darwood [et al.] // *Journal of Surgical Research*. – 2015. – Vol. 199, Iss. 2. – C. 512–522.

128. Topical vs intravenous tranexamic acid in primary total hip arthroplasty: a double-blind, randomized controlled trial / W. T. North, N. Mehran, J. J. Davis [et al.] // *The Journal of arthroplasty*, 2016. – Vol. 31, Iss. 5. – C. 1022–1026.

129. Tranexamic acid for hyperacute primary IntraCerebral Haemorrhage (TICH-2): an international randomised, placebo-controlled, phase 3 superiority trial / N. Sprigg, K. Flaherty, J. P. Appleton [et al.] // *The Lancet*. – 2018. – Vol. 391, Iss. 10135. – C. 2107–2115.

130. Tranexamic acid in patients undergoing coronary-artery surgery / P. S. Myles, J. A. Smith, A. Forbes [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2017. – Vol. 376, Iss. 2. – C. 136–148.

131. Tranexamic acid reduce hidden blood loss in posterior lumbar interbody fusion (PLIF) surgery / D. Xu, X. Chen, Z. Li [et al.] // Medicine. – 2020. – Vol. 99, Iss. 11. – C.1–5.
132. WSES classification and guidelines for liver trauma / F. Coccolini, F. Catena, E.E. Moore [et al.] // World Journal of Emergency Surgery – 2016. – Vol. 50, Iss. 11. – C. 43–50.

Приложение № 1

Таблица 1 – Нормальные значения показателей общего анализа крови кроликов и человека

Показатель	Референсные значения кроликов	Референсные значения человека
Лейкоциты (WBC), $10^9/\text{л}$	5,2-13,5	4,0-9,0
Тромбоциты, (PLT), $10^9/\text{л}$	100-712	180,0-320,0
Эритроциты (RBC), $10^{12}/\text{л}$	5-8,6	4,4-5,0
Гемоглобин (HGB), г/л	84-170	130-160
Гематокрит (HCT), %	28-46	39-49

Таблица 2 – Нормальные значения показателей биохимического анализа крови кроликов и человека

Показатель	Референсные значения кроликов	Референсные значения человека
АСТ, МЕ/л	≤ 73	≤ 40
АЛТ, МЕ/л	≤ 71	≤ 30
Билирубин, $\mu\text{моль/л}$	$\leq 5-21$	8,5-20,5
ЩФ, МЕ/л	142-228	240

Таблица 3 – Нормальные значения показателей коагулограммы у кроликов и человека

Показатель	Референсные значения кроликов	Референсные значения человека
АЧТВ, сек	23 ± 2	$34 \pm 1,8$
Тромбиновое время, отн.	1,0-1,5	1,0-1,2
Фибриноген, г/л	$3,76 \pm 0,08$	$3,75 \pm 0,72$
ПТИ, %	70-120	95-105