

Сравнительное изучение реакции тканей на имплантацию двухкомпонентных кровоостанавливающих губок на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы в хроническом опыте *in vivo*

© В.А. ЛИПАТОВ¹, А.А. ПАНОВ¹, А.А. ДЕНИСОВ¹, В.В. ПОХОЖАЙ²

¹ Курский государственный медицинский университет, Курск, Российская Федерация

² Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Республика Беларусь

В настоящее время случаи повреждения паренхиматозных органов по различным причинам остаются распространенным явлением. Наиболее часто повреждение происходит в результате травм и различных оперативных вмешательств. В современной хирургической практике при остановке кровотечений из паренхиматозных органов все чаще используют широкий набор аппликационных гемостатических средств. Наибольшее распространение для этих целей получили гемостатические губки. Преимущество такого способа остановки кровотечения в том, что пористая структура обеспечивает высокую степень адгезии к раневой поверхности без дополнительной фиксации и травматизации окружающих тканей.

Цель исследования. Сравнительное изучение реакции тканей организма на имплантацию двухкомпонентных гемостатических губок на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ) в хроническом опыте *in vivo*.

Материалы и методы. Материалом исследования выступили следующие образцы: двухкомпонентное губчатое гемостатическое средство на основе Na-КМЦ (№1) (экспериментальный образец, разработанный на базе КГМУ), губка гемостатическая коллагеновая (№2) (ЗАО «Зеленая Дубрава», Россия), «ТахоКомб» (№3) (Takeda, Австрия), Surgicel Fibrillar (№4) (Johnson & Johnson, США). Кроликам в условиях операционного блока лаборатории экспериментальной хирургии и онкологии НИИ ЭМ ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, под ингаляционным наркозом выполняли срединную лапаротомию, моделировали поверхностное травмирование печени с последующей аппликацией тестируемых образцов гемостатических изделий. На 1, 3, 7, 14 сутки после операции каждому животному производили контрольно-динамическую лапароскопию, при выполнении которой макроскопически оценивали: наличие/отсутствие и характер патологических изменений в брюшной полости (признаки воспаления, выпот, его характер и количество), выраженность спаечного процесса, распространенность спаечных сращений, а так же морфологию спаек.

Результаты. Наименьшие распространенность и выраженность спаечного процесса наблюдались при использовании гемостатических губок на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ). Статистически значимые различия были получены при сравнении опытного образца со всеми группами исследования.

Выводы. Минимальные проявления спайкообразования в брюшной полости лабораторных животных после вмешательства вызывают образцы на основе Na-КМЦ (в 1,3 раза ниже, чем во всех группах сравнения, $p < 0.05$). Во всех случаях были обнаружены шнуровидные спайки, морфологическим субстратом которых являлась прядь большого сальника. Однако, даже с учетом наличия спаечного процесса в брюшной полости, клинически подтвержденных данных о развитии спаечной кишечной непроходимости не получено. Явлений локального и распространенного перитонита ни у одного из животных не выявлено.

Ключевые слова: спаечный процесс; двухкомпонентная кровоостанавливающая губка; гемостатическая губка; ТахоКомб; Surgicel Fibrillar; Губка гемостатическая коллагеновая; Na-КМЦ

A Comparative Study of Tissue Response to Implantation of Two-Component Hemostatic Sodium Salt of Carboxymethyl Cellulose Sponges in a Chronic *In Vivo* Test

© V.A. LIPATOV¹, A.A. PANOV¹, A.A. DENISOV¹, V.V. POHOZHAY²

¹ Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

² Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

Background. Currently, cases of damage to parenchymal organs for various reasons remain widespread. Most often, damage results from trauma and various surgical interventions. In modern surgical practice, a wide range of application hemostatic agents is increasingly used to stop bleeding from parenchymal organs. Hemostatic sponges are most widely used for these purposes. The advantage of this technique to stop bleeding is that the porous structure provides a high degree of adhesion to the wound surface without additional fixation and trauma to surrounding tissues.

The aim of research was to comparatively study the body tissue response to implantation of two-component hemostatic sodium salt of carboxymethyl cellulose (Na-CMC) sponges in a chronic *in vivo* test.

Materials and methods. The study materials included: a two-component sponge hemostatic Na-CMC-based agent (No. 1) (an experimental sample developed in KSMU, Russia), a collagen hemostatic sponge (No. 2) (JSC "Zelenaya Dubrava", Russia), "TachoComb" (No. 3) (Takeda, Austria), Surgicel Fibrillar (No. 4) (Johnson & Johnson, USA). Rabbits were subjected to a median laparotomy under inhaled anesthesia in the laboratory of experimental surgery and oncology at the Scientific Research Institute of Emergency Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education KSMU, Ministry of Health of Russia;

the animals were also simulated a superficial liver injury. This was followed by the application of tested samples of hemostatic products. In 1, 3, 7, 14 days after surgery, each animal underwent control-dynamic laparoscopy with the macroscopic assessment of the following parameters: the presence/absence and nature of pathological changes in the abdominal cavity (signs of inflammation, effusion, its nature and quantity), the severity of the adhesive process, the prevalence of adhesions, and the morphology of adhesions. **Results.** The lowest prevalence and severity of the adhesive process were observed under hemostatic Na-CMC sponge application. Statistically significant differences were obtained when comparing the prototype with all the study groups.

Conclusion. After interventions two-component Na-CMC-based sponge application results in minimal manifestations of adhesions in the abdominal cavity of laboratory animals (1.3 times lower than in all comparison groups, $p < 0.05$). In all cases, the authors detected cord-like adhesions; their morphological substrate was a strand of the greater omentum. However, in spite of the presence of adhesions in the abdominal cavity, there were no clinically supported data on the development of adhesive intestinal obstruction. No signs of local or widespread peritonitis were detected in any of the animals.

Keywords: adhesive process; two-component hemostatic sponge; hemostatic sponge; TachoComb; Surgicel Fibrillar; collagen hemostatic sponge; Na-CMC

До настоящего времени случаи повреждения паренхиматозных органов по различным причинам, таким как: техногенные катастрофы, криминальные происшествия, вооруженные конфликты, увеличение хирургической активности, остаются распространенным явлением. Наиболее часто повреждение происходит в результате травм и различных оперативных вмешательств. В практической деятельности для остановки кровотечения хирурги наиболее часто прибегают к наложению хирургических швов и электрокоагуляции, что является дополнительным травмирующим фактором для печени, вызывает закономерные посттравматические явления воспалительного характера, результирующим осложнением которых является развитие спаечного процесса [1, 2].

Даже с учетом современных методов проведения оперативных вмешательств при травме паренхиматозных органов (использование эндовидеохирургических технологий, различных материалов: гемостатических губок, мембран, гелей и т.п.), не всегда удается полностью исключить диффузное кровотечение, результатом которого, в дальнейшем, является выпадение фибрина и образование спаек [3, 4, 13]. Данное осложнение наиболее вероятно при «открытом» способе проведения операции. Это обуславливается травмированием брюшины при ее рассечении и фиксации инструментами, иссечении участков брюшины и воздействием на нее сухими марлевыми салфетками [5, 15].

В современной хирургической практике при остановке кровотечений из паренхиматозных органов все чаще используют различные аппликационные кровоостанавливающие средства. Наибольшее распространение для этих целей получили гемостатические губки [6, 14]. При изготовлении губок в качестве основы используют множество материалов – коллаген, медицинский желатин, карбоксиметилцеллюлозу. Для увеличения эффективности кровоостанавливающих средств производители добавляют в их состав различные лекарственные вещества (транексамовую кислоту, аминокaproновую кислоту и др.), а также изделия подвергаются различным химическим и физическим воздействиям, меняющим их физико-химические свойства, например, уровень pH [7, 8].

Преимущество такого способа остановки кровотечения в том, что средства, имеющие структуру губки обладают высокой степенью адгезии к раневой поверхности. Это позволяет применять их без дополнительной фиксации швами и дополнительной травматизации окружающих тканей [9, 16, 17]. Так же, за счет пористой структуры материала, изделие способно впитывать объемы крови, кратно превышающие ее изначальную массу без изменения объема. Ещё одним положительным фактором этого класса изделий является способность к биодеградации – исчезновение следов их применения наблюдается начиная с 7 дня после операции [10].

Исходя из вышесказанного, разработка новых подходов к изготовлению и изучению эффективности и безопасности образцов кровоостанавливающих губок, их влияния на развитие спаечного процесса, является актуальным вопросом абдоминальной хирургии.

Цель

Сравнительное изучение реакции тканей организма на имплантацию гемостатических губок на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ) в хроническом опыте *in vivo*.

Материалы и методы

В качестве сравниваемых материалов использовали: 1 группа – двухкомпонентное губчатое гемостатическое средство на основе Na-КМЦ (опытный образец); 2 группа – губка гемостатическая коллагеновая (ЗАО «Зелёная дубрава», Россия); 3 группа – «ТахоКомб» (Takeda, Австрия); 4 группа - Surgicel Fibrillar (Johnson&Johnson, США) (табл. 1).

Состав опытного образца разработан совместно с сотрудниками кафедры биологической и химической технологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России и кафедры химии ФГБОУ ВО КГУ (Курск, Россия) на базе лаборатории НИИ ЭМ КГМУ.

Двухкомпонентное губчатое гемостатическое средство на основе Na-КМЦ представляет собой двухслойную структуру с длиной стороны 5 см, толщиной 1 см, состоящую из натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы средней (400-800 сР) и высокой (1100-1900 сР) вязкости. Сторона губки из Na-КМЦ средней вязкости

Таблица 1. Распределение образцов на группы исследования

Table 1. Distribution of samples into study groups

Группа экспериментов / Group of experiments	Характеристика средства / Characteristics of the product	Производитель / Manufacturer
1 группа (опыт) / Group 1 (experience)	Двухслойное губчатое средство на основе Na-КМЦ / Double layer sponge based Na-CMC	Лаборатория разработки и доклинических испытаний НИИ ЭМ КГМУ/ Laboratory of development and preclinical testing of Research Institute of EM KSMU
2 группа (сравнение) / Group 2 (comparison)	Губка кровоостанавливающая коллагеновая/ Collagen hemostatic sponge	ООО «Зеленая Дубрава», Россия / Green Dubrava LLC, Russia
3 группа (сравнение) / Group 3 (comparison)	«ТахоКомб» - кровоостанавливающая пористая пластина с нанесенным фибриногеном и тромбином / "TachoComb" is a hemostatic porous plate coated with fibrinogen and thrombin	Takeda, Австрия / Takeda, Austria
4 группа (сравнение) / Group 4 (comparison)	Surgicel Fibrillar - 7-слойный гемостатический материал на нетканой основе / Surgicel Fibrillar - is a 7-layer hemostatic material on a non-woven basis	Johnson&Johnson, США / Johnson&Johnson, USA

прикладывается непосредственно на раневую поверхность, другая сторона обращена наружу. Поскольку сторона со средней степенью вязкости обладает высоким уровнем адгезии, а так же быстро биодеградирует, последняя используется с целью обеспечения гемостаза; сторона с высокой степенью вязкости, имеющая низкую скорость биодеградации, является барьером для формирования спаек.

В стерильных условиях операционного блока лаборатории экспериментальной хирургии и онкологии НИИ ЭМ КГМУ Минздрава России выполняли оперативное вмешательство 12 кроликам-самцам породы «Советская шиншилла» (по 3 животных в каждой экспериментальной группе, согласно числу видов тестируемых материалов). При планировании исследования руководствовались принципом «3R» (replacement – замена болезненных для животных экспериментов опытами, не причиняющими страданий; reduction – уменьшение числа опытов с животными; refinement – улучшение методики с целью облегчения страданий подопытных животных). Для расчета минимального количества животных выполняли формулу:

$$n = \frac{(z\alpha + z\beta)^2}{\delta^2} \sigma,$$

где n – число животных в каждой группе; $z\alpha$ и $z\beta$ – критические значения нормального распределения, соответствующие заданным уровням ошибок I и II рода; δ – разница измеряемых величин ($\mu_2 - \mu_1$); σ – стандартное отклонение, полученное в результате пилотного исследования [18].

Исследование выполнялось с соблюдением норм регионального этического комитета при ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, протокол №2 от 5 марта 2018 г, приказа Минздрава РФ от 01.04.2016 N 199Н "Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики"; ГОСТа 31891-2012 «Применение Принципов

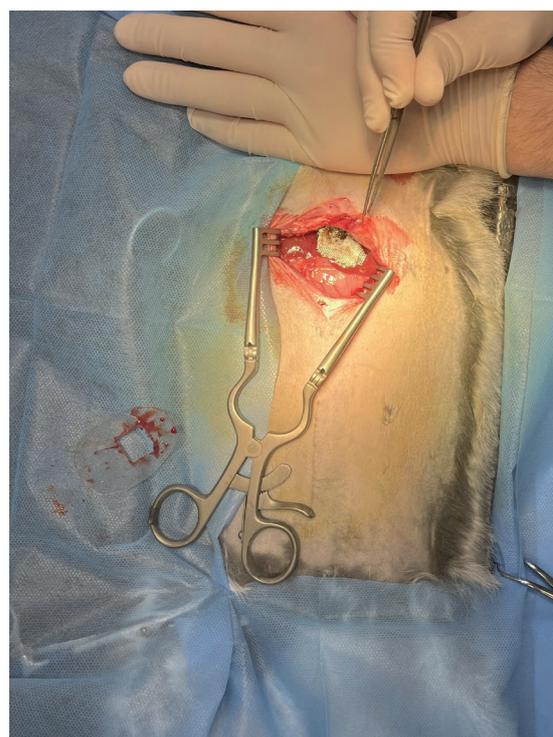
GLP к исследованиям in vitro", ГОСТа 33215-2014 от 07.01.2016 г. «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными», ГОСТа 33216-2014 «Правила работы с лабораторными грызунами и кроликами»; «Руководства по содержанию и использованию животных для экспериментов и в научных целях». FELASA, 2007 г. - Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях (Соответствует требованиям Европейской экономической зоны), Решения коллегии евразийской экономической комиссии от 13 февраля 2018 г. N 27 «Об утверждении единых ветеринарных (ветеринарно-санитарных) требований, предъявляемых к объектам, подлежащим ветеринарному контролю (надзору)», - Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях, Страсбург, 18 марта 1986 года.

Для обеспечения анестезиологического пособия использовался ингаляционный масочный наркоз: концентрация изофлюрана во вдыхаемой газовой смеси – 3%, поток воздуха – 1 л/мин. Применяли наркозный аппарат RWD Life Science R340 Isoflurane.

Во время операции животное располагалось лежа на спине, конечности были зафиксированы к операционному столу. После стандартной трехкратной обработки операционного поля выполнялась срединная лапаротомия с последующим выведением печени в операционную рану и отграничением салфетками, смоченными физиологическим раствором. Для моделирования раневого процесса использовали трафарет с отверстием квадратной формы размером 1x1 см. Выполняли поверхностное травмирование ткани печени (иссечение), выступающей через отверстие при надавливании на трафарет. После этого к кровоточащей ране прикладывали исследуемые из-



a



b



c



d

Рис. 1. Этапы выполнения оперативного вмешательства: а - моделирование травмы печени с использованием трафарета; б - аппликация гемостатического материала; с - ушитая лапаротомная рана в верхне-срединном сегменте; d - выполнение КДЛ.

Fig. 1. Stages of surgical intervention: a - modeling of liver injury using a stencil; b - application of hemostatic material; c - sutured abdominal wound in the upper-middle segment; d - performance of CDL.

деля, соответствующие площади раневого процесса (1x1 см) (рис. 1). При использовании двухкомпонентного гемостатического средства на основе Na-КМЦ учитывали специфику его применения – изделие при-

кладывали стороной, изготовленной из полимера с более низкой вязкостью (окрашена фукорцином). На 1, 3, 7 и 14-е сутки после операции каждому животному производили контрольно-динамическую лапароско-

Таблица 2. Макроскопическая шкала оценки выраженности спаечного процесса в брюшной полости

Table 2. Macroscopic scale for the assessment of abdominal adhesive process severity

Баллы/ Points	Количество сращений / Number of adhesions	Морфология спаек / Morphology of adhesions	Распространенность сращений / Prevalence of adhesions
0	Нет сращений / No adhesions	Нет / No	Нет / No
1	Одиночная спайка между органами или между органами и брюшной стенкой / Single adhesion between organs or between organs and the abdominal wall	Пленчатые / membranous	1 анатомическая область / 1 anatomical region
2	2 спайки между органами или с брюшной стенкой / 2 adhesions between organs or with the abdominal wall	Рыхлые, Аvascularизированные / Loose,vascularized	1 этаж брюшной полости / 1 compartment of the abdominal cavity
3	Более 2 спаек между органами или с брюшной стенкой / More than 2 adhesions between organs or with the abdominal wall	Плотные, Аvascularизированные / Dense, avascularized	2 этажа брюшной полости / 2 compartments of the abdominal cavity
4	Конгломерат спаек / Conglomerate of adhesions	Плотные, Вascularизированные / Dense,vascularized	Более 2 этажей / More than 2 floors

пию (КДЛ) (выполняли фото- и видеопротоколирование операций), при которой макроскопически оценивали: наличие/отсутствие локальных или диффузных признаков воспаления, морфологию и выраженность спаечного процесса. Доступ при КДЛ выполняли на 2 см выше лонного сочленения (рис. 1). Для наложения карбоксиперитонемума использовали универсальный троакар с газоподачей (5 мм). Видеорегистрация проводилась с помощью эндоскопической видеокамеры (ВК-01-«Крыло», г. Воронеж, Россия).

По завершению хронического опыта животные были выведены из эксперимента путем CO₂-индуцированной эвтаназии [11].

Шкала оценки выраженности спаечного процесса проводилась на основании методики Аюшиновой Н.И. и соавт. (табл. 2) [12]. Баллы присваивали на основании результатов КДЛ выполненной в сроки, согласно дизайну исследования.

Статистическую обработку данных проводили при помощи программы «Stattistica 13.3» (Dell Software Company, Round Rock, Texas, United States of America). Учитывая качественный оценочный характер данных, для определения уровня их статистической значимости использовали критерий χ^2 . При проверке статистической гипотезы, критический уровень значимости (p) принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

При детальном анализе данных КДЛ у животных экспериментальной группы №1, которым имплантировали материалы на основе Na-КМЦ для остановки кровотечения из раны печени, на 1-е сутки отмечалось отсутствие активного кровотечения, но обнаруживались сгустки нелизированной крови на поверхности большого сальника и раневой поверхности печени. Также наблюдали наличие спаечного процесса между большим сальником, желудком, диафрагмой и перед-

ней брюшной стенкой, нитевидные спайки образовались также и между долями печени.

На 3-и послеоперационные сутки отмечалось уменьшение количества сгустков нелизированной крови. Отчетливо визуализировалась гиперемия участков органов, вовлеченных в спаечный процесс, увеличение количества тяжей, а также их утолщение.

На 7-е сутки была обнаружена новая спайка между передней брюшной стенкой и левой долей печени. Выявленные на 3-и сутки спайки утолщены и васкуляризованы. Во время КДЛ сгустков крови в брюшной полости не обнаружено.

На 14-е сутки в динамике наблюдался процесс утолщения спаек, а также их васкуляризация (рис. 2).

При оценке материалов, полученных в ходе выполнения КДЛ, во 2 группе (губка кровоостанавливающая коллагеновая, ЗАО «Зелёная дубрава», Россия), были получены следующие результаты: на 1-е сутки после оперативного вмешательства наблюдалось образование спаек между большим сальником, тонкой кишкой и передней брюшной стенкой, а также между печенью и желудком. Данный паттерн распространения характерен и для Na-КМЦ. Помимо этого, в боковых каналах и в месте операционной травмы наблюдались сгустки нелизированной крови.

На 3-и сутки наблюдались снижение выраженности гиперемии сальника и тонкой кишки, наличие участков организации тканей в области нанесения раны. Стоит отметить, что при использовании Na-КМЦ такой характер распространения фибрина не свойственен. Сгусток крови определялся только в месте раневого процесса. Спаечный процесс между большим сальником и передней брюшной стенкой без изменений.

На 7-е сутки наблюдался полный лизис кровяных сгустков, обнаруженных на ранних сроках. Отмечалось развитие спаечного процесса между печенью и

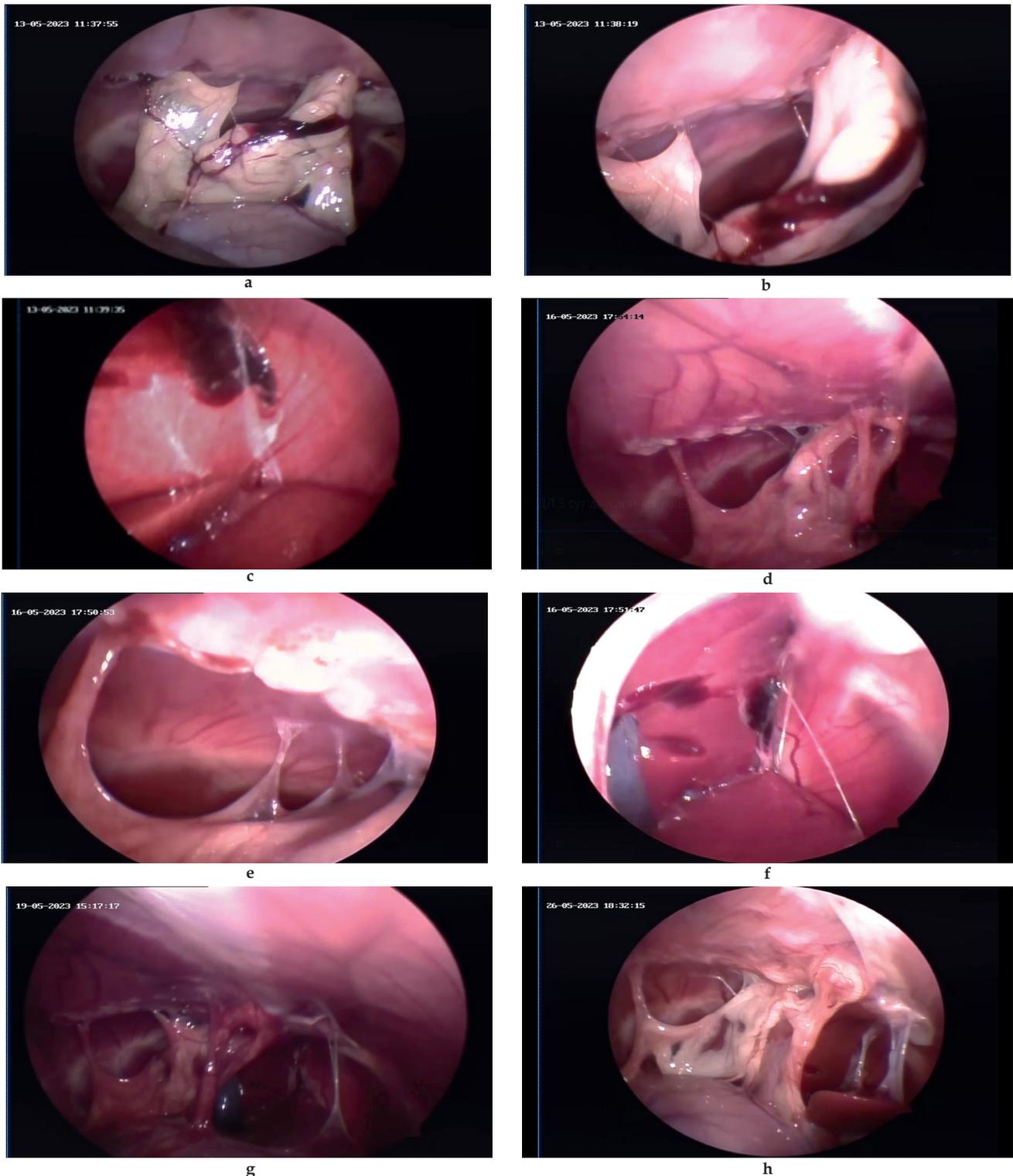


Рис. 2. Лапароскопия, интраоперационное фото, группа №1: а - 1-е сутки после травмы печени, спайка между большим сальником и желудком; б - 1-е сутки после операции, спайки между большим сальником и передней брюшной стенкой; с - 1-е сутки после травмы печени, спайка между долями печени; д - 3-и сутки после травмы печени, увеличение спаек в диаметре; е - 3-и сутки после травмы печени, увеличение количества спаек между большим сальником и передней брюшной стенкой; ф - 3-и сутки после травмы печени, увеличение количества спаек между долями печени; г - 7-е сутки после травмы печени, спайка между передней брюшной стенкой и долей печени; h - 14-е сутки после травмы печени.

Fig. 2. Laparoscopy, intraoperative photo, group 1: a - 1st day after liver injury, adhesions between the greater omentum and stomach; b - 1st day after surgery, adhesions between the greater omentum and anterior abdominal wall; c - 1st day after liver injury, adhesions between liver lobes; d - 3rd day after liver injury, increase in diameter of adhesions; e - 3rd day after liver injury, increased number of adhesions between the greater omentum and the anterior abdominal wall; f - 3rd day after liver injury, increased number of adhesions between the liver lobes; g - 7th day after liver injury, adhesions between the anterior abdominal wall and the liver lobe; h - 14th day after liver injury.

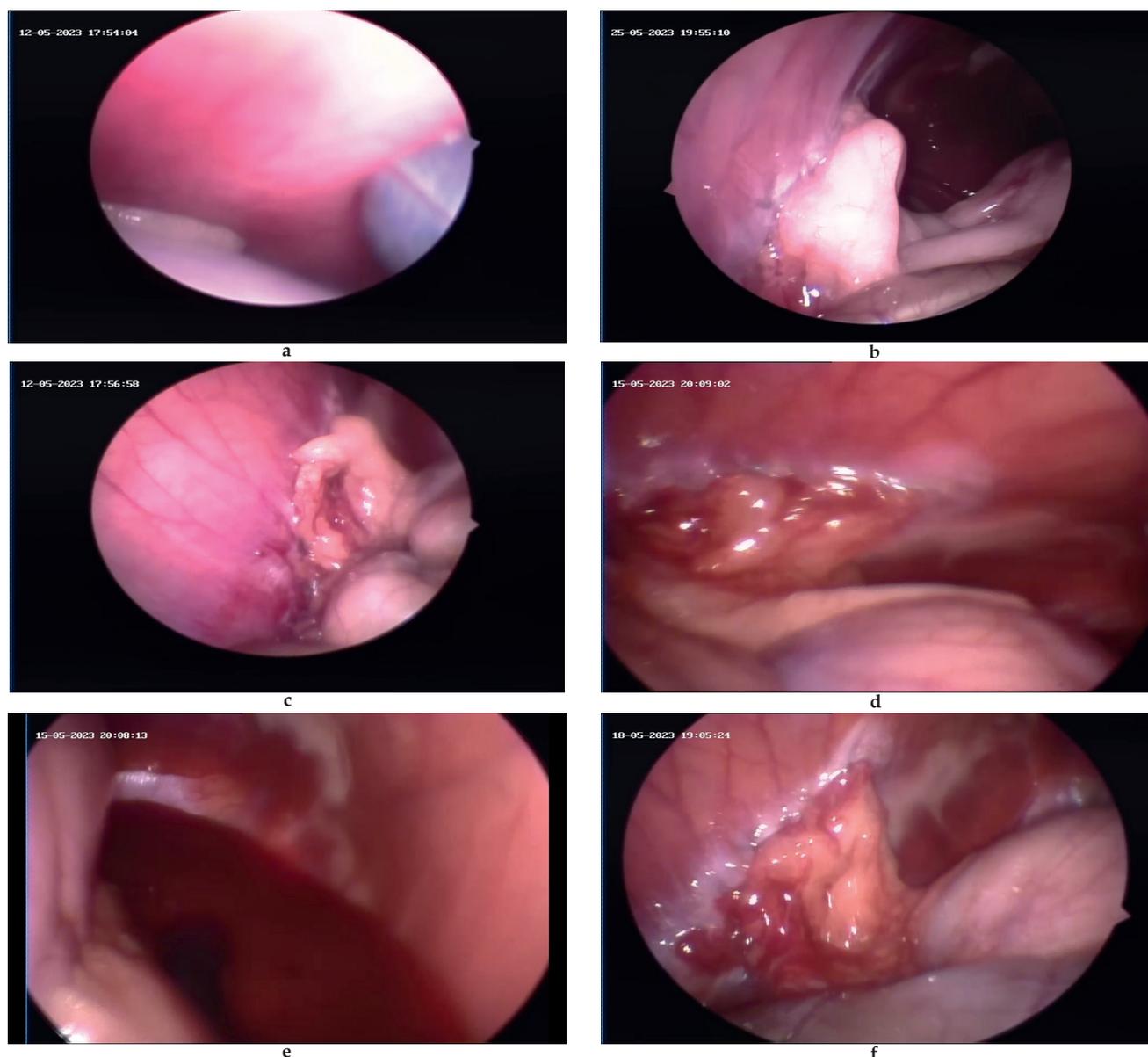


Рис. 3. Лапароскопия, интраоперационное фото, группа № 4: а - 1-е сутки после травмы печени, круглая спайка между печенью и желудком; б - 1-е сутки после операции, спайка между большим сальником, тонкой кишкой и передней брюшной стенкой; с - 3-и сутки после травмы печени; д - 3-и сутки после травмы печени, кровяной сгусток; е - 7-е сутки после травмы печени; ф - 14-е сутки после травмы печени.

Fig. 3: Laparoscopy, intraoperative photo, group 4: a- 1st day after liver injury, circular adhesion between liver and stomach; b- 1st day after surgery, adhesion between the greater omentum, small intestine and anterior abdominal wall; c- 3rd day after liver injury; d- 3rd day after liver injury blood clot in simulated injury; e- 7th day after liver injury; f- 14th day after liver injury.

петлями тонкой кишки. Динамика спаечного процесса между передней брюшной стенкой, большим сальником и тонкой кишкой отсутствует, отмечено усиление степени васкуляризации.

На 14-е сутки отмечалась неизменная выраженность спаечного процесса в сравнении с более ранними сроками (рис. 3).

На 1-е сутки (на основании видео- и фотоданных, полученных в ходе КДЛ), в отличие от экспериментальной группы № 1, при использовании средств группы 3 (ТахоКомб) нелизированные сгустки крови распространены в брюшной полости в большей степени, чем в других группах исследования. За счёт одного из

них наблюдалась адгезия левой доли печени к передней брюшной стенке. Очагов активного кровотечения и гиперемии не обнаружено. Образован конгломерат спаек между брюшиной, большим сальником, желудком, толстой кишкой и печенью.

На 3-е послеоперационные сутки нелизированные сгустки крови в брюшной полости и на раневой поверхности остались без видимых изменений, в отличие от Na-КМЦ, где их количество наблюдалось в меньшей степени. Отмечалось утолщение уже имеющихся спаек, образование круглых плоских спаечных сращений между желудком и печенью, а также визу-

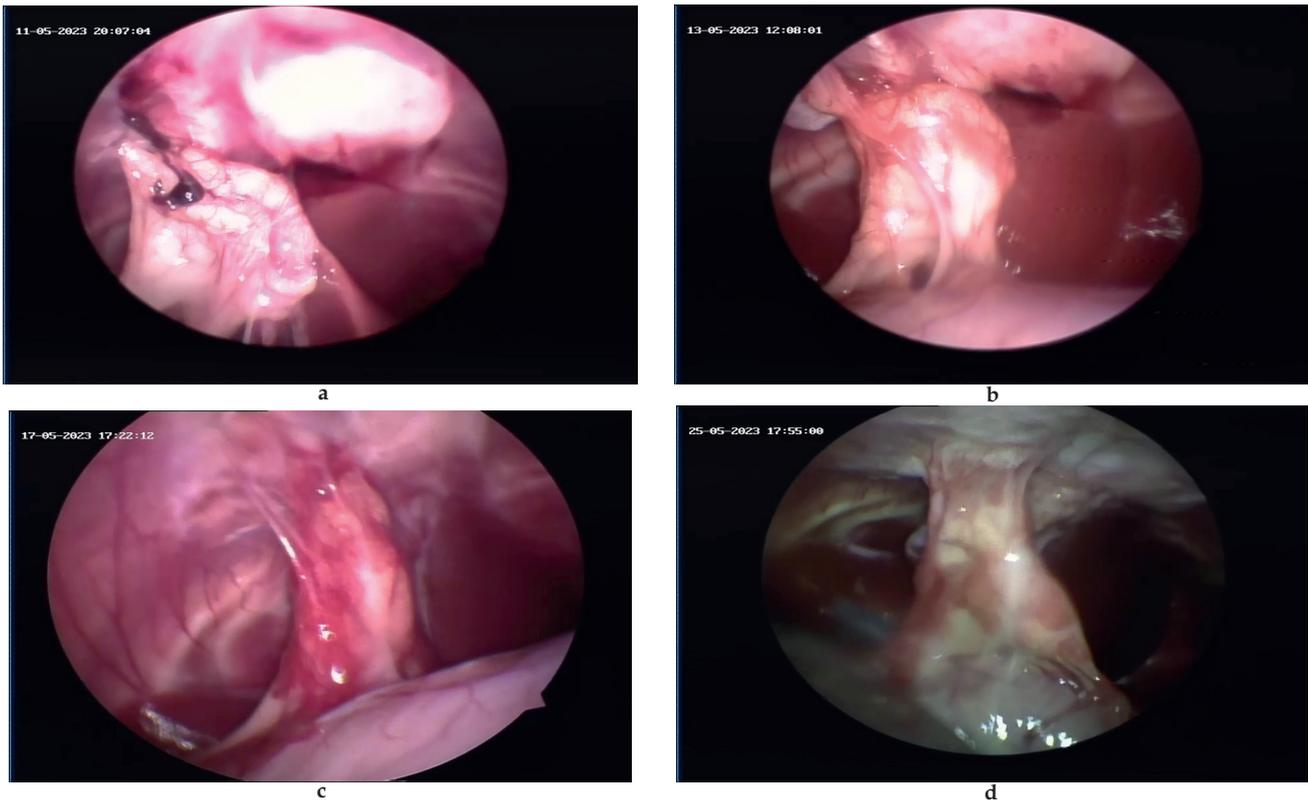


Рис. 4. Лапароскопия, интраоперационное фото, группа № 4: а - 1-е сутки после травмы печени, конгломерат спленик; б - 3-и сутки после операции; с - 7-е сутки после травмы печени; д - 14-е сутки после травмы печени.
 Fig. 4. Laparoscopy, intraoperative photo, group 4: a- 1st day after liver injury, adhesions conglomerate; b- 3rd day after surgery; c- 7th day after liver injury; d- 14th day after liver injury.

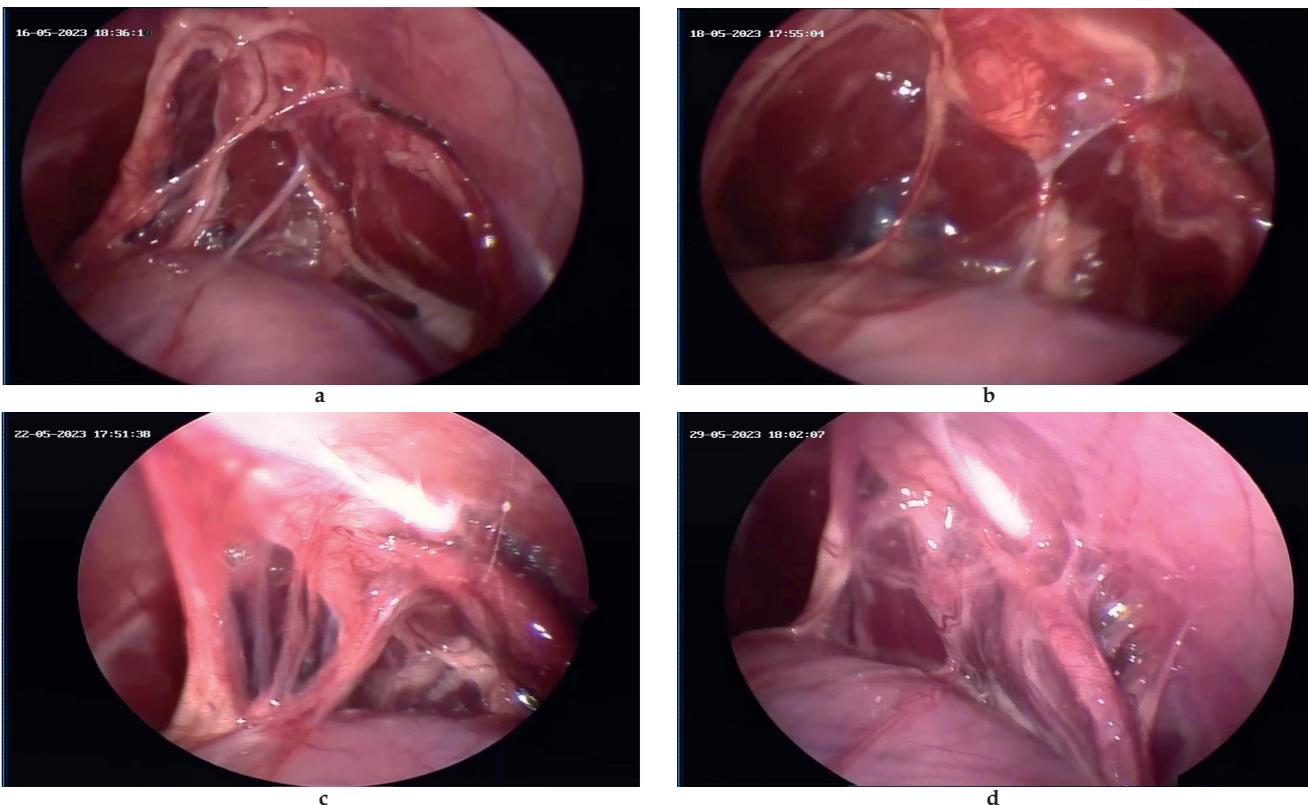


Рис. 5. Лапароскопия, интраоперационное фото, группа № 4: а - 1-е сутки после травмы печени; б - 3-и сутки после травмы печени; с - 7-е сутки после травмы печени; д - 14-е сутки после травмы печени.
 Fig. 5: Laparoscopy, intraoperative photo, group #4: a- 1st day after liver injury; b- 3rd day after liver injury; c- 7th day after liver injury; d- 14th day after liver injury.

Таблица 3. Распространенность спаечного процесса в брюшной полости лабораторных животных после вмешательства**Table 3.** Prevalence of adhesions in the abdominal cavity of laboratory animals after intervention

№ группы / Group number	Название группы / Group name	Сутки после травмы печени, сумма баллов / Days after liver injury, total points			
		1	3	7	14
1.	Двухкомпонентное губчатое гемостатическое средство на основе Na-КМЦ / Two-component sponge hemostatic agent based on Na-CMC	1	2	2	3
2.	Губка гемостатическая коллагеновая / Hemostatic collagen sponge	2	3	3	4
3.	ТахоКомб / TachoComb	3	3	4	4
4.	Surgicel Fibrillar / Surgicel Fibrillar	3	4	4	4
	p1				0,14
	p2				0,09
	p3				0,034*
	p4				0,39
	p5				0,89
	p6				0,96

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 № 1 и № 4, p4 – уровень значимости при сравнении групп №2 и №3, p5 – уровень значимости при сравнении групп №2 и №4, p6 – уровень значимости при сравнении групп №3 и №4.

Note: * - statistically significant values ($p \leq 0,05$), p1 - significance level when comparing groups #1 and #2, p2 - significance level when comparing groups #1 and #3, p3 - significance level when comparing groups #1 and #4, p4 - level when comparing groups #2 and #3, p5 - level when comparing groups #2 and #4, p6 - level when comparing groups #3 and #4.

Таблица 4. Макроморфология спаек в брюшной полости лабораторных животных**Table 4.** Macromorphology of adhesions in the abdominal cavity of laboratory animals, n

№ группы / Group number	Название группы / Group name	Сутки после травмы печени, сумма баллов / Days after liver injury, total points			
		1	3	7	14
1.	Двухкомпонентное губчатое гемостатическое средство на основе Na-КМЦ / Two-component sponge hemostatic agent based on Na-CMC	1	2	3	3
2.	Губка гемостатическая коллагеновая / Hemostatic collagen sponge	1	3	3	4
3.	ТахоКомб / TachoComb	2	3	4	4
4.	Surgicel Fibrillar / Surgicel Fibrillar	2	4	4	4
	p1				0,18
	p2				0,19
	p3				0,12
	p4				0,86
	p5				0,80
	p6				0,74

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 № 1 и № 4, p4 – уровень значимости при сравнении групп №2 и №3, p5 – уровень значимости при сравнении групп №2 и №4, p6 – уровень значимости при сравнении групп №3 и №4.

Note: * - statistically significant values ($p \leq 0,05$), p1 - significance level when comparing groups #1 and #2, p2 - significance level when comparing groups #1 and #3, p3 - significance level when comparing groups #1 and #4, p4 - level when comparing groups #2 and #3, p5 - level when comparing groups #2 and #4, p6 - level when comparing groups #3 and #4.

Таблица 5. Количество спаечных сращений в брюшной полости лабораторных животных после вмешательства
Table 5. The number of adhesions in the abdominal cavity of laboratory animals after the intervention

№ группы / Group number	Название группы / Group name	Сутки после травмы печени, сумма баллов / Days after liver injury, total points			
		1	3	7	14
1.	Двухкомпонентное губчатое гемостатическое средство на основе Na-КМЦ / Two-component sponge hemostatic agent based on Na-CMC	3	3	3	4
2.	Губка гемостатическая коллагеновая (ЗАО Зеленая дубрава) / Hemostatic collagen sponge	3	4	4	4
3.	«ТахоКомб» / TachoComb	4	4	4	4
4.	Surgicel Fibrillar / Surgicel Fibrillar	4	4	4	4
	p1				0,18
	p2				0,06
	p3				0,06
	p4				0,95
	p5				1
	p6				1

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 № 1 и № 4, p4 – уровень значимости при сравнении групп №2 и №3, p5 – уровень значимости при сравнении групп №2 и №4, p6 – уровень значимости при сравнении групп №3 и №4.

Note: * - statistically significant values ($p \leq 0,05$), p1 - significance level when comparing groups #1 and #2, p2 - significance level when comparing groups #1 and #3, p3 - significance level when comparing groups #1 and #4, p4 - level when comparing groups #2 and #3, p5 - level when comparing groups #2 and #4, p6 - level when comparing groups #3 and #4.

ализировался процесс распространения соединительной ткани.

На 7-е сутки при выполнении КДЛ отмечалось распространение мелких полупрозрачных спаек между долями печени. Наличие «старых» сгустков крови не выявлено. Также как и в 1 экспериментальной группе, на данном сроке наблюдалась гиперемия органов, однако, она имела более интенсивный характер.

На 14-е сутки макроскопическая картина была схожа с опытной группой (наблюдался процесс утолщения спаек с их васкуляризацией) (рис. 4).

В 4-й группе (Surgicell Fibrillar), так же как и в 1-й, на 1-е сутки отмечалось отсутствие активного кровотечения (нет признаков свежей крови в брюшной полости), но визуализировалось наличие небольшого количества «старой», еще нелизированной крови. Обнаружено значительное количество белесоватых пятен, свидетельствующих о наличии налета фибрина. Между поверхностью печени и салником сформировались рыхлые незрелые спайки.

На 3-и послеоперационные сутки отмечалось уменьшение площади сгустка крови между печенью и передней брюшной стенкой. Течение спаечного процесса не имело выраженной динамики в течение первых суток.

Результаты, полученные на 7-е сутки после выполнения вмешательства, были схожи с результатами опытной группы на аналогичном сроке (лизис сгуст-

ков крови). Визуализировалось увеличение площади спаечного процесса. На этом сроке спайки выглядели массивными, плотными и представляли собой шнуровидные тяжи, наблюдалось начало васкуляризации спаек.

На 14-е сутки после нанесения травмы печени лабораторному животному в процессе выполнения КДЛ прослеживалось усиление васкуляризации спаек и увеличение их в размерах. В отличие от результатов, полученных в опытной в группе (двухслойная гемостатическая губка на основе Na-КМЦ) было выявлено распространение спаечного процесса на соседние органы и ткани. Новые спайки образовались на месте кровяного сгустка между краем печени и передней брюшной стенкой (рис. 5).

Выводы

Таким образом, при внутригрупповом сравнении гемостатического средства на основе Na-КМЦ с остальными образцами, были обнаружены статистически значимые различия с 4 экспериментальной группой («Surgicel Fibrillar»). Выраженность спаечного процесса после применения разработанного образца была в 1,3 раза ниже ($p \leq 0,05$), чем во всех группах сравнения. Это объясняется лучшей стабильностью разработанного средства. Na-КМЦ средней вязкости обеспечивает гемостатический эффект, а слой из того

же полимера, но высокой вязкости, образует барьер для формирования спаек

Учитывая полученные данные, в зависимости от выраженности индуцированного травмой и имплантацией спайкообразования, экспериментальные группы можно расположить в следующем порядке: 1→2→3→4. Следовательно, наименьшей распространенностью и выраженностью спаечного процесса в брюшной полости лабораторных животных после вмешательства обладают образцы на основе Na-КМЦ. Об этом свидетельствует статистически значимое ($p \leq 0,05$) уменьшение проявления спайкообразования в сравнении со средством «Surgicel Fibrillar».

Во всех случаях спаечного процесса были обнаружены шнуровидные спайки, морфологическим суб-

стратом которых являлась прядь большого сальника. Однако, даже с учетом наличия спаечного процесса в брюшной полости, сращения не вызывали расстройств пропульсивной функции кишечника и спаечной кишечной непроходимости, клинически не проявлялись.

Дополнительная информация

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации (Разработка и экспериментальная апробация двухкомпонентных губчатых средств, обладающих кровоостанавливающими и противоспаечными свойствами, № НИОКТР 121061000017-9).

Список литературы

1. Чижиков Г.М. Сравнительный анализ гемостатической активности новых средств для остановки капиллярно-паренхиматозного кровотечения (эксперимент in vivo) *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2012;5(2):391-393.
2. Липатов В.А., Денисов А.А., Петросян С.Э., Клименко А.Е., Панов А.А., Бобровская Е.А. Оценка эффективности применения двухкомпонентных губчатых кровоостанавливающих средств в остром опыте in vivo. *Человек и его здоровье*. 2022;25(4):5-10. <https://doi.org/10.21626/vestnik/2022-4/01>
3. Attard JA, MacLean AR. Adhesive small bowel obstruction: epidemiology, biology and prevention. *Can J Surg*. 2007;50(4):291-300. PMID: 17897517; PMCID: PMC2386166.
4. Аюшинова Н.И., Григорьев Е.Г., Чепурных Е.Е., Шурыгина И.А. Спаечная болезнь - нерешенная проблема абдоминальной хирургии. *Сибирский медицинский журнал*. 2018;153(2):5-8.
5. Сопуев А.А., Маматов Н.Н., Ормонов М.К., Эрнисова М.Э., Кудаяров Э.Э., Бауров А.Б. Этиология и патогенез спаечного процесса брюшной полости (Обзор литературы). *Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева*. 2020;3(3):37-45.
6. Липатов В.А., Северинов Д.А., Пучкова Е.Л. Опыт исследования различных свойств местных кровоостанавливающих средств. *Innova*. 2021;(1):20-24. <https://doi.org/10.21626/innova/2021.1/03>
7. Липатов В.А., Лазаренко С.В., Сотников К.А., Северинов Д.А., Ершов М.П. К вопросу о методологии сравнительного изучения степени гемостатической активности аппликационных кровоостанавливающих средств. *Новости хирургии*. 2018;26(1):81-95. doi: 10.18484/2305-0047.2018.1.81
8. Солдатова Д.С., Бежин А.И., Кудрявцева Т.Н. Изучение влияния концентрации натрий-карбоксиметилцеллюлозы на кровоостанавливающую и противоспаечную активность при операциях на печени в эксперименте. *Сеченовский вестник*. 2020;11(1):4-14. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.1.4-14>
9. Липатов В.А., Ершов М.П., Сотников К.А., Ушанов А.А., Новикова Н.В., Константинова Ю.Е. Современные тенденции применения локальных аппликационных кровоостанавливающих средств. *Innova*. 2016;2(3):64-69.
10. Charlesworth TM, Agthe P, Moores A, Anderson DM. The use of haemostatic gelatin sponges in veterinary surgery. *Journal of Small Animal Practice*. 2012;53(1):51-56. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2011.01162.x>
11. Буренков П.В., Смирнов В.А., Чадова Н.Н., Шестаков В.Н. Гуманное обращение с лабораторными животными как неотъемлемая составляющая доклинических исследований лекарственных средств. *Ремедиум*. 2021;(4):47-56. doi:10.32687/1561-5936-2021-25-4-47-56
12. Аюшинова Н.И., Шурыгина И.А., Григорьев Е.Г., Чепурных Е.Е., Шурыгин М.Г. Оценка выраженности спаечного процесса брюшной полости (клиническое исследование). *Современные проблемы науки и образования*. 2018; 6: 23-30.
13. Суфьяров И.Ф. Система комплексной итраоперационной профилактики спаечной болезни брюшины (экспериментальное – клиническое исследование). специальность 14.01.17 «Хирургия»: Автореферат на соискание доктора медицинских наук. Суфьяров И.Ф.; Башкирский государственный медицинский университет. Уфа. 2010; 45.
14. Тимербулатов Ш. В. Диагностика и лечебная тактика при синдромах внутриполостной гипертензии в абдоминальной хирургии (экспериментальное – клиническое исследование): специальность

References

1. Chizhikov GM. Comparative analysis of hemostatic activity of new drugs to stop the capillaryparenchymal bleeding (experiment in vivo). *Vestnik of experimental and clinical surgery*. 2012;5(2):391-393 (in Russ.)
2. Lipatov VA, Denisov AA, Petrosyan SE, Klimenko AE, Panov AA, Bobrovskaya EA. Evaluation of the effectiveness of two-component sponge hemostatic agents in acute in vivo experiment. *Humans and their health*. 2022;25(4):5-10. (in Russ.) <https://doi.org/10.21626/vestnik/2022-4/01>
3. Attard JA, MacLean AR. Adhesive small bowel obstruction: epidemiology, biology and prevention. *Can J Surg*. 2007;50(4):291-300. PMID: 17897517; PMCID: PMC2386166.
4. Ayushinova NI, Grigoriev EG, Chepurnykh EE, Shurygina IA. Peritoneal commissures – an unsolved problem of abdominal surgery. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2018;153(2):5-8. (In Russ.)
5. Sopuev AA, Mamatov NN, Ormonov MK, Ernisova ME, Kudayarov EE, Baurov AB. Etiology and pathogenesis of the adhesive process of the abdominal cavity (literature review). *Vestnik KGMA im. I.K. Akhunbaeva*. 2020;3(3):37-45. (In Russ.)
6. Lipatov VA, Severinov DA, Puchkova EL. Research experience of various properties of local hemostatic agents. *Innova*. 2021;(1):20-24. (In Russ.) <https://doi.org/10.21626/innova/2021.1/03>
7. Lipatov VA, Lazarenko SV, Sotnikov KA, Severinov DA, Ershov MP. To the Issue of Methodology of Comparative Study of the Degree of Hemostatic Activity of Topical Hemostatic Agents. *Novosti Khirurgii*. 2018;26(1):81-95. (In Russ.) doi: 10.18484/2305-0047.2018.1.81
8. Soldatova DS, Bezhin AI, Kudryavtseva TN. Study of the effect of the concentration of sodium carboxymethylcellulose on hemostatic and anti-adhesive activity during liver operations in an experiment. *Sechenov Medical Journal*. 2020; 11(1): 4-14. (in Russ.) <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.1.4-14>
9. Lipatov VA, Ershov MP, Sotnikov KA, Ushanov AA, Novikova NV, Konstantinova YuE. The modern trends of using local applicational blood reestablishing instruments of surgery of abdominal organs. *Innova*. 2016;2(3):64-69 (in Russ.)
10. Charlesworth TM, Agthe P, Moores A, Anderson DM. The use of haemostatic gelatin sponges in veterinary surgery. *Journal of Small Animal Practice*. 2012;53(1):51-56. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2011.01162.x>
11. Burenkov PV, Smirnov VA, Chadova NN, Shestakov VN. Humane handling of laboratory animals as an integral component of preclinical studies of drugs. *Remedium*. 2021;(4):47-56. (In Russ.) doi:10.32687/1561-5936-2021-25-4-47-56
12. Ayushinova NI, Shurygina IA, Grigoriev EG, Chepurnykh EE, Shurygin MG. Assessment of the severity of the adhesive process in the abdominal cavity (clinical study). *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018; 6: 23-30. (In Russ.)
13. Sufiyarov IF. Sistema kompleksnoi itraoperatsionnoi profilaktiki spaechnoi bolezni bryushiny (eksperimental'noe – klinicheskoe issledovanie). spetsial'nost' 14.01.17 «Khirurgiya»: Avtoreferat na soiskanie doktora meditsinskikh nauk. Sufiyarov I.F.; Bashkirskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet. Ufa. 2010; 45. (In Russ.)
14. Timerbulatov ShV. Diagnostika i lechebnaya taktika pri sindromakh vnutripolostnoi gipertenzii v abdominal'noi khirurgii (eksperimental'noe – klinicheskoe issledovanie): spetsial'nost' 14.01.17 «Khirurgiya»: Avtoreferat na soiskanie doktora meditsinskikh nauk.

- 14.01.17 «Хирургия»: Автореферат на соискание доктора медицинских наук. Тимербулатов Ш. В.; Башкирский государственный медицинский университет. Уфа. 2013; 4.
15. Дамиров М.М., Коков Л.С., Белозеров Г.Е., Трофимова Е.Ю., Олейникова О.Н., Титова Г.П. Эдоваскулярный гемостаз при маточном кровотечении у больных лейомиомой матки. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2017; 6(1): 24-29.
 16. Шуркалин Б.К., Горский В.А., Титков Б.Е. Техника использования клеевой субстанции "ТахоКомб" при хирургических вмешательствах на органах брюшной полости. *Хирург*. 2012; 9: 24-30: 6(1): 24-29.
 17. Шерцингер А. Г., Чжао А. В., Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Павлов Ч. С. Лечение кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. *Анналы хирургической гепатологии*. 2013; 3: 110-129.
 18. Исламов Р. А. Методология эксперимента с использованием лабораторных животных. *Вестник Казахского национального медицинского университета*. 2016; 1: 522-525.
15. Timerbulatov Sh. V.; Bashkirskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet. Ufa. 2013; 4. (In Russ.)
 16. Damirov MM, Kokov LS, Belozеров GE, Trofimova EYu, Oleinikova ON, Titova GP. Endovascular hemostasis in uterine bleeding in patients with uterine leiomyoma. *N.V. Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2017; 6(1): 24-29. (In Russ.)
 17. Shurkalin BK, Gorsky VA, Titkov BE. Technique of using the adhesive substance "Tachocomb" in surgical interventions on abdominal organs. *Khirurg*. 2012; 9: 24-30: 6(1): 24-29.
 18. Scherzinger AG, Zhao AV, Ivashkin VT, Maevskaya MV, Pavlov ChS. Treatment of bleeding from varicose veins of the esophagus and stomach. *Annals of Surgical Hepatology*. 2013; 3: 110-129. (In Russ)
 19. Islamov RA. Methodology of experiment using laboratory animals. *Vestnik Kazakhskogo natsional'nogo meditsinskogo universiteta*. 2016; 1: 522-525. (In Russ)

Информация об авторах

1. Липатов Вячеслав Александрович – д.м.н., профессор, проректор по научной работе и инновационному развитию, Курский государственный медицинский университет, e-mail: drli@yandex.ru
2. Панов Александр Анатольевич – аспирант кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, Курский государственный медицинский университет, e-mail: aipanoff@yandex.ru
3. Денисов Артем Александрович – ассистент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, Курский государственный медицинский университет, e-mail: denisovaa@kursksmu.net
4. Похожай Владимир Владимирович – к.м.н., доцент, проректор по лечебной работе, Гомельский государственный медицинский университет, e-mail: universum1988@ya.ru

Information about the Authors

1. Vyacheslav Alexandrovich Lipatov - M.D., Vice-Rector for Research and Innovative Development, e-mail: drli@yandex.ru
2. Alexandr Anatolievich Panov - postgraduate Student, Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, e-mail: aipanoff@yandex.ru
3. Artem Alexandrovich Denisov – assistant of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, e-mail: denisovaa@kursksmu.net
4. Vladimir Vladimirovich Pohozhay - Vice-Rector for medical work, GSMU, e-mail: universum1988@ya.ru

Цитировать:

Липатов В.А., Панов А.А., Денисов А.А., Похожай В.В. Сравнительное изучение реакции тканей на имплантацию двухкомпонентных кровоостанавливающих губок на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы в хроническом опыте *in vivo*. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии* 2023; 16: 4: 282-293. DOI: 10.18499/2070-478X-2023-16-4-282-293.

To cite this article:

Lipatov V.A., Panov A.A., Denisov A.A., Pohozhay V.V. A Comparative Study of Tissue Response to Implantation of Two-Component Hemostatic Sodium Salt of Carboxymethyl Cellulose Sponges in a Chronic *In Vivo* Test. *Journal of experimental and clinical surgery* 2023; 16: 4: 282-293. DOI: 10.18499/2070-478X-2023-16-4-282-293.