

УДК: 61.617-089.611.36

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ КОМПОЗИЦИОННЫХ ГЕМОСТАТИЧЕСКИХ ПОКРЫТИЙ В ХИРУРГИИ

Абдуллажанов Бахром Рустамжанович², Бабаджанов Азам Хасанович¹, Хаялиев Рустем Якубович¹, Салиев Гайратбек Закирович²

1 - Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии имени академика В.Вахидова, Республика Узбекистан, г. Ташкент;

2 - Андижанский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Андижан

ЖАРРОХЛИКДА КОМПОЗИТ ГЕМОСТАТИК ҚОПЛАМАЛАРНИ ҚЎЛЛАНИШИНИ ЗАМОНАВИЙ АСПЕКТЛАРИ

Абдуллажанов Бахром Рустамжанович², Бабаджанов Азам Хасанович¹, Хаялиев Рустем Якубович¹, Салиев Гайратбек Закирович²

1 - Академик В.Воҳидов номидаги Республика ихтисослаштирилган хирургия илмий-амалий тиббиёт маркази, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.;

2 - Андижон давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Андижон ш.

MODERN ASPECTS OF THE APPLICATION OF COMPOSITE HEMOSTATIC COATINGS IN SURGERY

Abdullajanov Bakhrom Rustamjanovich², Babajanov Azam Khasanovich¹, Khayaliev Rustem Yakubovich¹, Saliev Gayratbek Zakirovich²

1 - Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Surgery named after academician V.Vakhidov, Republic of Uzbekistan, Tashkent;

2 - Andijan State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Andijan

e-mail: azam746@mail.ru

Резюме. Мақолада маҳаллий жарроҳлик гемостазнинг ҳозирги ҳолати ҳақида маълумот берилди. Синтетик ва биологик гемостатик моддалар ишлаб чиқариши буйича долзарб рандомизацияланган тадқиқотлар урганиб чиқилди. Муаллифлар бир қатор ҳал этилмаган муаммоларни аниқладилар, ҳозирда қўлланилаётган гемостатик қопламаларнинг салбий томонлари урганилган, энг сўнгги композит гемостатик воситаларни мисолларини келтирилган, имплантларнинг хусусиятларини ва биологик мослигини яхшилаш йўллари кўрсатилган.

Калит сўзлар. Жарроҳлик, жигар, қон кетиши, гемостаз.

Abstract. The article presents information about current condition of local surgical hemostasis. Reviewed the most important randomized trials, which were carried out on the development of hemostatic agents, both synthetic and biological origin. The authors identified the range of unresolved problems, that have negative aspects of different hemostatic coatings, it is given and outlined examples of the latest composite hemostatic agents and ways to improve the properties and biocompatibility of implants.

Keywords. Surgery, liver, bleeding, hemostasis.

В результате травм грудной, брюшной полости или расширенных хирургических вмешательств нередко образуются обширные раневые дефекты, восстановление которых с использованием местных тканей не представляется возможным [12, 15, 19]. Это приводит к развитию ряда таких осложнений, как: кровотечение, лимфорей, длительное заживление, инфицирование, формирование спаек и др. Закрытие раневых дефектов с использованием специальных покрытий сталки-

вается с проблемой их функциональной универсальности. Используемые в клинической практике разнообразные коллагеновые губки и пленки обладают только гемостатическим эффектом; биологические клеи предназначены для соединения тканей; противоспаечные гели лишь для предупреждения спаечного процесса. В то же время эти средства коммерчески недоступны при закрытии больших раневых поверхностей так как большинство являются биологическими материалами с

высокой антигенностью и потерей свойств при обычной стерилизации. Гидрогели на основе трансплантата гиалуроновой кислоты-дофамина и восстановленного оксида графена (rGO) с использованием H_2O_2 демонстрируют высокое набухание, способность к разложению, регулируемые реологические свойства и механические свойства, аналогичные или превосходящие человеческую кожу. Гидрогелевые повязки значительно усиливают васкуляризацию за счет усиления экспрессии фактора роста CD31 и улучшения толщины грануляционной ткани и отложения коллагена, все они способствуют закрытию раны и способствуют лучшему терапевтическому эффекту [33]. Эффективный и быстрый гемостаз критически важен при хирургических операциях и неотложных травмах. Гемостатические материалы, доступные в настоящее время, включают коллаген (Col), желатин (GE), альгинат (AG), хитозан (CS), окисленную целлюлозу, тканевый клей на основе цианоакриловой кислоты и пористый цеолит. Все они обладают эффективной функцией гемостаза, но имеют и недостатки. Таким образом, существует большой интерес к разработке новых эффективных кровоостанавливающих средств для достижения гемостаза [13, 24, 26, 34, 42]. Mndlovu H. et al. обсуждают новые композиты, происходящие из интерполимерных комплексов хитозана для понимания адаптации физических, химических и механических свойств с помощью производственных подходов для разработки эффективных кандидатов для перевязки ран [36].

В мире сейчас в тренде разработка технологий для создания биоискусственных материалов. Voerman MA с соавторами успешно разработали гемостатическое устройство на основе POx (поли 2-оксазолин), функционализированного NHS-эфиром, нанесенное на желатиновый пластырь. Они заметили, что полимер должен содержать как NHS-сложные эфиры, так и гидрофильные группы для обеспечения оптимального гемостатического действия. Кроме того, обнаружено, что однородность и плотность покрытия являются решающими параметрами для достижения желаемого гемостатического действия *in vitro*, а также желаемого количества поглощения крови. Тесты эффективности *in vivo* на скомпрометированной модели свиньи с использованием гепарина продемонстрировали, что пластыри, покрытые POx-NHS, демонстрируют аналогичную гемостатическую эффективность по сравнению с Hemopatch. Пластыри POx-NHS превосходили продукты, основанные на активации каскада естественной коагуляции. В отличие от PEG, структурная универсальность POx позволяет дополнительно настраивать гемостатические свойства [18]. Проводятся исследования, направленные на изучение эффективного и быстрого гемостаза для увеличения по-

стративной выживаемости. Прогресс в разработке гемостатических биоматериалов необходим для биомедицинского применения, так как существующие методы гемостаза имеют ограничения по эффективности и могут вызвать дополнительное повреждение тканей [3, 14, 41]. Хотя на рынке существует серия гемостатических материалов на основе синтетических полимеров и полисахаридов, некоторые важные вопросы безопасности, гемостатического эффекта и высокой стоимости по-прежнему сильно ограничивают их широкое биомедицинское применение. Известные гемостатические агенты биологического происхождения, имеют высокую стоимость, короткий срок хранения и потенциальные побочные эффекты вирусного заражения. Для неорганических гемостатических материалов высокая экзотермическая реактивность и плохая биоразлагаемость могут легко вызвать термическое повреждение и воспаление у клинических пациентов [6, 7, 32].

Несмотря на развитие и совершенствование новых операционных технологий, частота паренхиматозных кровотечений все еще не имеет тенденций к снижению, увеличивается количество пациентов с проблемами гемостаза [2, 5, 8, 11].

Сейчас многие ищут «идеальное гемостатическое средство». Jiang X. (2017) считает, что «идеальное гемостатическое средство, должно обладать способностью быстрой остановки кровотечения, высокой биосовместимостью, легко разлагаться и не оказывать отрицательного влияния на заживление раны, ускорять процесс заживления». Rehni A.K. с соавторами (2019) считают, что кровотечение при травматическом повреждении обычно можно остановить с помощью надлежащих терапевтических мероприятий. Однако исследования существующих гемостатических средств для лечения внутричерепных кровоизлияний, таких как транексамовая кислота, аминокaproновая кислота и рекомбинантный активированный фактор VII (rFVIIa), показали негативные эффекты, превышающие их гемостатические преимущества. Транексамовая кислота и аминокaproновая кислота вызывают осложнения, такие как гидроцефалия и тромбоз, а rFVIIa может быть связан с артериальной и венозной тромбоэмболией при более высоких дозах. Из-за таких ограничений существует острая необходимость в более эффективных кровоостанавливающих средствах. Авторы предлагают в качестве нового гемостатического средства - микрочастицы эритроцитов (RMP), которые содержат прокоагулянтный фосфолипид PS и действуют через контактный путь, независимый от тканевого фактора (TF), приготавливаются *ex vivo* для использования в качестве гемостатического агента.

Будущие исследования должны объединить механизмы имитации гемостаза и усиления различных материалов и технологий, чтобы найти оптимальную систему, которая в первую очередь будет стимулировать и усиливать активную агрегацию тромбоцитов в местах кровотечения. С другой стороны, необходимо укрепление сформированной биополимерной сети фибрина, что снижает тромбообразование и усиливает гемостаз. Отдельные компоненты этих систем в настоящее время проходят доклинические исследования, но эти системы и потенциальные интегрированные системы должны изучать биологическое распределение, системную безопасность.

Гемостатические материалы на основе оксида целлюлозы. Оксид целлюлозы является превосходным биоразлагаемым и биосовместимым производным целлюлозы и стал одним из наиболее важных гемостатических агентов, используемых в хирургических процедурах. Всесторонне обсуждаются гемостатические механизмы различных форм, вариаций и коммерчески доступных в настоящее время целлюлозных продуктов, что подчеркивает наиболее важное развитие в недавней научной литературе [1, 4, 9, 10, 20, 47].

Карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ) - анионный полиэлектролит простой эфир целлюлозы и гликолевой кислоты. Карбоксиметилцеллюлоза хорошо растворяется в воде, образуя гель. Вязкость растворов Na-КМЦ практически не зависит от pH. Она хорошо связывает воду, ее растворы устойчивы по отношению к одновалентным солям. Она нетоксична, не канцерогенна, не оказывает эмбриотоксического эффекта. В пищевой промышленности применяется как загуститель, пищевая добавка (E466).

Имплантат, полученный из вискозы, обработанной четырехокисью азота, выпускается в виде коммерческого препарата Interceed (Ethicon Inc., Somerville, NJ, USA) (Enrico S. et al., 1996). Представляет собой мембрану, которая полностью рассасывается в течение 28 дней. При различных операциях на паренхиматозных органах, стойкий гемостаз может быть достигнут за счет коагуляции и гемостатиков без применения швов. Для остановки кровотечений в хирургической практике наиболее часто применяются следующие три гемостатических средства местного действия, состоящие из: окисленной восстановленной целлюлозы (Surgicel, производитель – Ethicon Inc., г. Сомервилл, штат Нью-Джерси); стерильной гемостатической губки (Gelfoam, производитель – Upjohn Co, г. Каламазу, штат Мичиган); микрофибриллярного коллагена (Avitene, производитель – Med Chem Products Inc., г. Воберн, штат Массачусетс).

Принцип гемостатического действия окисленной восстановленной целлюлозы заключается в том, что при контакте с кровью создается кислая среда (pH 2,5-3,0), которая усиливает гемостатические качества, основанные на ее впитывающих способностях. В кислой среде собственные тромбоциты и разрушившиеся эритроциты, выделившие кислый гематин, выступают в роли каркаса для образования тромбоцитарного сгустка. В настоящее время модификация целлюлозного носителя биологически активными веществами может быть осуществлена различными способами.

Анализ литературных данных показывает, что продукты окисления целлюлозы при взаимодействии с натриевой солью карбоксиметилцеллюлозы имеют широкое применение в медицине. Синтезировано большое число производных целлюлозы, содержащих разные антимикробные вещества. Гемостатический материал из окисленной целлюлозы проявил себя высокоэффективным и простым в применении средством предотвращения послеоперационных кровотечений и инфекционных осложнений. Гемостатическая активность КМЦ, дополненная доказанной *in vivo* и *in vitro* ее антибактериальной способностью, позволяет рекомендовать использование препаратов из КМЦ в общей хирургической практике.

Композитные сшивающие гемостатические сетки на основе крахмала. Хитозан является мощным гемостатическим средством, вызывающим свертывание крови даже при обширной антикоагулянтной терапии. Было высказано предположение, что свертывание крови связано с возможным образованием полимерно-электролитного комплекса (ПЭК), содержащего отрицательно заряженную кислую группу, присутствующую на поверхности аминофункции хитозана и эритроцитов. Напротив, хитин проявляет повышенные антикоагулянтные свойства при *О*-сульфировании, поскольку он похож на гепарин, встречающийся в природе гликозаминогликан (GAG), используемый в качестве антикоагулянта в клинической практике.

Гемостатические ингредиенты на основе NHS-Ester. Гемостатические агенты были разработаны для предотвращения кровотечения во время операции. Гемостатические устройства, использующие физиологически активные ингредиенты для улучшения свертывания, основаны на природных источниках, которые ограничивают воспроизводимость. В прямом сравнении с клиническими продуктами (гемопластырь и тахосил), они успешно показали гемостатическую эффективность POx-NHS в виде полимерного порошка и пластыря с покрытием *in vitro* и *vivo* против Hemopatch и Tachosil, продемонстрировав, что POx-NHS является превосходным полимером-

кандидатом для кровоостанавливающих пластырей [18].

Полисахаридные кровоостанавливающие средства. Для разработки новых местных гемостатических средств, тканевых клеев и герметиков необходимо понимать процесс коагуляции и гемостатические механизмы различных материалов. Полисахариды представляют собой своего рода полимеры природного происхождения со строительными блоками сахара, которые обладают более исключительными преимуществами благодаря богатому источнику природного сырья, биоразлагаемости, биобезопасности, хорошей биосовместимости, отсутствию иммунного ответа или гистологической реакции *in vivo* и т.д. Что еще более важно, они могут быть реально синтезированы и модифицированы с помощью простых физических и химических методов [17, 43]. В начале 1940-х Frantz V.K. et al. (1948) подготовили местно рассасывающийся гемостатический агент путем окисления целлюлозы, а затем разработали гемостатические альгинатные агенты. Впоследствии, с развитием науки и техники в клинической сфере, из биоматериалов на основе полисахаридов был получен ряд гемостатических агентов, тканевых клеев и герметиков с хорошей биобезопасностью и биоразлагаемостью *in vivo* [31].

Разработка адгезивных материалов, таких как производные цианоакрилата, фибриновые клеи и клеи на основе желатина, стала новой темой в области биоматериалов, поскольку эти материалы широко используются, включая пластыри для заживления ран, тканевые герметики и гемостатические материалы. Большинство биологических клеев имеют плохую адгезию к тканям и связанным с ними поверхностям из-за присутствия биологических жидкостей. Pourshahrestani S. с соавторами (2018) попытался разработать влагостойкий клей. Олин исследовали мидий, которые обладают сильной влагостойкой адгезией, несмотря на постоянные волны на пляже, и важную роль в этой адгезии играют адгезивные белки мидий. Адгезивный белок, расположенный на конце, состоит примерно на 60% из аминокислот, называемых 3,4-дигидрокси-1-фенилаланином, лизином и гистидином, и имеет боковые цепи катехола, первичного амина и вторичного амина соответственно. Вдохновленные катехоламином, богатым адгезивными белками мидий, исследователи разработали различные типы полимерных имитаторов, таких как поли(этиленмин)-катехин, хитозан-катехин и другие родственные катехиновые полимеры. Хитозан-катехин является перспективным адгезивным полимером в биомедицинской области. Когда катехин связан с хитозаном, растворимость в водном растворе с pH7 быстро увеличивается от 0 до почти 60 мг/мл. Улучшенная растворимость максимизирует спо-

собность катехоламинов вести себя в аналогичных адгезивных белках мидий [38].

Материалы на основе хитозана для гемостатического применения. Эффективный и быстрый гемостаз имеет решающее значение при хирургических вмешательствах и неотложных травмах, особенно при травмах, возникающих на полях сражений и в других сложных ситуациях [28]. Гемостаз является важным этапом оказания неотложной медицинской помощи. Эффективный гемостаз необходим для снижения боли и смертности пациентов, а исследования и разработки гемостатических материалов являются предпосылкой для эффективного гемостаза. Хитозан представляет собой природный положительно заряженный полисахарид, а деацетилированная форма хитина (природный полисахарид) в изобилии содержится в моллюсках. Хитозан широко используется в биомедицинских областях из-за его превосходной неиммуногенности и противомикробных свойств, а также его хорошей биосовместимости и биоразлагаемости [16, 39].

FDA одобрило два гемостатических агента CloSur PAD и хитозан Hemcon, которые могут остановить кровопотерю за счет эффектов агрегации тромбоцитов. Хотя хитозановый гемостаз может ускорить адгезию эритроцитов и активацию тромбоцитов, он также сдерживает активацию контактной системы, которая связана с внутренним каскадом коагуляции и возможным образованием тромбина, точно так же, как обоюдоострый меч в гемостатическом применении [23]. Благодаря высокореактивным аминокетильным группам в основной цепи хитозана CS легко модифицируется для повышения гемостатической эффективности [44]. Dowling M.B., et al. (2016) синтезировали додецилмодифицированный хитозан (HM-CS) путем взаимодействия с аминокетильными группами. Хитозан, модифицированный додецилом, был превращен в саморасширяющуюся пену с поведением распыления из бензобака. Когда поврежденная область была несжимаемой, как внутренние повреждения в туловище, этот продукт мог лечить кровотечение. После распыления пены в открытую полость она могла быстро образовать барьер для предотвращения выхода крови из полости, который основывался на физическом сворачивании компонентов крови в образование кластеров посредством гидрофобных взаимодействий. Примечательно, что эта гемостатическая пена могла быстро остановить кровотечение без дополнительного внешнего давления. Yin M.L., et al. (2020) синтезировали нановолокнистую мембрану из поливинилового спирта (ПВС)/четвертичного аммония N-галамина и хитозана (CSENDMH) для гемостатической повязки. Эта мембрана с сетью без шариков и пористой структурой показала хорошее водопоглощение и отличные способности к свер-

тиванию крови для эффективного гемостатического применения. Zhang K.C. et al. (2020) разработали композитную губку из гидроксibuтилхитозана (HBC) и диатом-биокремнезема (DB) для улучшения кровоостанавливающего действия. Благодаря своей пористой структуре, хорошей биосовместимости и быстрой абсорбции жидкости, она продемонстрировала эффективный гемостаз с сокращением времени свертывания крови на 70% по сравнению с контролем, потому что сильный интерфейсный эффект мог вызвать абсорбцию эритроцитов, активируя внутреннюю кровь. пути свертывания и ускоряют свертывание крови. Liu M., Shen Y. (2014) изготовили пористую хитозановую губку путем введения нанотрубок галлуазита, которые могут значительно повысить эффективность свертывания и способствовать восстановлению, чем чистый CS.

Комплексные гемостатические материалы на основе хитозана являются перспективой создания эффективных гемостатических материалов в будущих исследованиях. Наночастицы хитозана прославились своей биоразлагаемостью, доступностью, визуализацией рака и низкой цитотоксичностью [26]. В настоящее время доступны несколько одобренных FDA кровоостанавливающих продуктов на основе хитозана, в том числе HemCon (HemCon Medical Technologies Inc., Портленд, США), Celox (MedTrade Products Ltd., Великобритания) и Traumastat (Компания Ore-Medix, LLC, США). В качестве исходного материала для биндажа HemCon используется лиофилизированный хитозан. Благодаря сдавливанию повязки и гемостатическим свойствам хитозана эффективный гемостаз достигается в течение 2 минут. Однако повязку HemCon необходимо снять в течение 48 часов, и ее трудно использовать для глубоких или небольших ран из-за ее жесткости. Celox, состоящий из частиц хитозана, устраняет недостаток жесткости и обладает лучшим гемостатическим эффектом по сравнению с повязкой HemCon [29].

Минимально инвазивные гемостатические биоматериалы. Хирургам приходится сталкиваться с внутренним кровотечением при малоинвазивной хирургии (MIS). Гемостаз *in vivo* является ключом к успеху в малоинвазивной хирургии. Твердые гемостатические материалы не могут пройти через синтетическую трубку MIS-устройства, поэтому ткань отслаивается. Чтобы решить дилемму адгезии, составы, содержащие многофункциональные мономеры аллилового эфира сахарозы (SAE) и фотоинициаторы гидроксикетон, были приняты в качестве ведущих гемостатических материалов для MIS. Были проведены эксперименты по гемостазу *in vivo* путем сравнения состава с хитозаном [25].

Гемостатические материалы в виде геля, частиц, гранул и других гибких форм могут быть более полезными при лечении некоторых высоклетальных геморрагических повреждений, таких как глубокие пулевые раны и внутриполостные тупые раны, когда стандартом лечения является быстрое введение «тампона и абсорбента». материал в объем травмы, чтобы остановить кровотечение. Преимущество таких «заполняющих пространство» гемостатических материалов было продемонстрировано Kheirabadi et al. (2004) с использованием фибриновой герметизирующей пены и FloSeal® на модели кровоизлияния в печень (кровотечение в брюшную полость). С этой целью в последние годы было сообщено о нескольких интересных биоматериалах и передовых технологиях для внутриполостного (или комплексного раневого) гемостатического применения. Одна из таких технологий состоит из гранул целлюлозной губки растительного происхождения, покрытых хитозаном, которые сжимаются в качестве исходной формы и после поглощения крови (водной среды) расширяются в осевом направлении в течение очень короткого периода времени (~20 секунд). В результате этот материал способен сочетать прокоагулянтный (из-за хитозана), абсорбирующий (из-за целлюлозы) и тампонадный (из-за расширения) эффекты, оказывая эффективный гемостаз. После тщательной оценки эта технология недавно получила одобрение FDA под названием XSTAT® (США) [30]. О саморасширяющихся пенах, изготовленных из формирующихся на месте полиуретановых смесей, также сообщалось в контексте оценки гемостатической способности сильно кровоточащих ран [21, 37].

Заключение. Стимулирование быстрого гемостаза в месте травмы остается проблемой для полимерных гемостатических агентов при массивном кровотечении. Рынок гемостатических материалов на полимерной основе все еще молод, и основное внимание уделяется надежной биобезопасности, высокой гемостатической эффективности, подходящей механической прочности и высокой устойчивости, которые вместе могут обеспечить быстрый гемостаз за короткое время. Несмотря на то, что гемостатические средства на органической основе привлекают все большее внимание в области гемостаза из-за их широкого спектра источников, нетоксичности, гидрофильности, воздухопроницаемости, минимальных побочных эффектов и других преимуществ по сравнению с агентами на основе синтетических полимеров, они также имеют определенные недостатки.

Существует необходимость разработки уникальных гемостатических средств, которые могут доставлять кровоостанавливающее средство за несколько секунд и останавливать кровоте-

чение в течение двух минут в месте повреждения, без какого-либо вмешательства в виде ручного давления на область раны или какой-либо специальной подготовки для их применения. Также есть потребность в разработке большего количества гемостатических агентов, которые могут оставаться функциональными в течение более длительного времени без необходимости замены.

Литература:

1. Алимов М.М., Садыков Р.А., и др. Морфологическая оценка гемостатического эффекта модифицированной КМЦ пленки. // Журнал Проблемы биологии и медицины. - Самарканд, 2015 - №3(84). - С. 78-81.
2. Баркаган З.С. Введение в клиническую гемостазиологию / З.С. Баркаган. - Москва: Ньюдиамед, 1998. - 56 с.
3. Белозерская Г.Г. Создание новых гемостатических покрытий локального действия на основе альгината натрия // Клиническая физиология кровообращения. - 2018. - Т. 15. - № 3. - С. 222-229
4. Блинова И.А., Вураско А.В., Шаповалова И.О., Стоянов О.В. Перспективы применения макулатуры в качестве сырья для получения натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы // Вестник технологического университета. - 2017. - Т.20, №13. -С. 26-36.
5. Бломбек М. Нарушения свёртывания крови / М. Бломбек, Й. Антович – Москва: Медицинская литература, 2014. - 208 с.
6. Богдан В.Г. Проблема острой кровопотери в хирургии. Сообщение 4. Способы окончательной остановки кровотечения / В.Г. Богдан, Ю.М. Гайн // Военная медицина - 2007. - № 3 - С. 28-32.
7. Бордаков В.Н. Сравнительная характеристика методов местного гемостаза при кровотечении из печени в эксперименте // Медицинский журнал. - 2009. - № 3. - С. 26-28.
8. Гаин Ю.М. Современные методы местного гемостаза при повреждениях паренхиматозных органов живота // Новости Хирургии. - 2009. - № 17. - 21. 160-171.
9. Йулдошов Ш.А., Шукуров А.И., Сарымсаков А.А., Рашидова С.Ш. Получение растворов карбоксиметилцеллюлозы методом замораживания-оттаивания // Universum:Химия и биология. - 2016. - №5 (23).
- 10.Липатов В.А., Кудрявцева Т.Н., Северинов Д.А. Применение карбоксиметилцеллюлозы в экспериментальной хирургии паренхиматозных органов // Наука молодых (Eruditio Juvenium). - 2020. -Т. 8, №2.- С. 269-283.
- 11.Луцевич О.Э., Гринь А.А., Бичев А.А., и др. Особенности применения гемостатических материалов местного действия в хирургии // Московский хирургический журнал. 2016. Т. 49, №3. С. 12-20.
- 12.Макогончук А.В. Экстренная медицинская помощь при внешних кровотечениях на догоспитальном этапе // Травма. 2017. №2.
- 13.Петлах В.И. Результаты применения местных гемостатиков в медицине катастроф // Медицина катастроф. 2014. №4 (88). С. 21-24.
- 14.Плоткин А.В., Покровский Е.Ж., Воронова Г.В., и др. Оценка эффективности гемостатического действия препарата «гемоблок» при полостных и лапароскопических вмешательствах. // Вестник современной клинической медицины. 2015. Т. 8, №1. С. 56-61.
- 15.Самохвалов И.М., Рева В.А., Пронченко А.А., и др. Местные гемостатические средства: новая эра в оказании догоспитальной помощи // Политравма. 2013. №1. С. 80-86.
- 16.Феськов А.Э., Соколов А.С., Солошенко С.В. Новый гемостатический бинт на основе естественного биополимера хитозана // МНС. 2017. №2(81).
- 17.Basu A., Kunduru K. R., Abteew E., Domb A. J. (2015). Polysaccharide-based conjugates for biomedical applications. Bioconjugate. Chem. 26 1396-1412.
- 18.Boerman MA, Roozen E, et al. Next Generation Hemostatic Materials Based on NHS-Ester Functionalized Poly(2-oxazoline)s. Biomacromolecules. 2017 Aug 14;18(8):2529-2538.
- 19.Bondarev GA, Lipatov VA, Lazarenko SV, Severinov DA, Saakyan AR. Analysis of opinion of surgeons on the role of topical hemostatic agents. Khirurgiia (Mosk). 2020;(8):61-68. Russian.
- 20.Chang S., Li J., Chen S., Zhang, J. X., Ma J., He J. Oxidized cellulose-based hemostatic materials. Carbohydrate Polym., 230, 15 February (2020), 115585
- 21.Duggan M, Rago A, Sharma U, Zugates G, Freyman T, Busold R, Caulkins J, Pham Q, Chang Y, Mejaddam A, Beagle J, Velmahos G, deMoya M, Zukerberg L, Ng TF, King DR. J. Trauma Acute Care Surg. 2013;74:1462.
- 22.Frantz V. K. (1948). Experimental studies of alginates as hemostatics. Ann. Surg. 127 1165-1172.
- 23.He Q., Gong K., Ao Q., Ma T., Yan Y., Gong Y., et al. (2013). Positive charge of chitosan retards blood coagulation on chitosan films. J. Biomater. Appl. 27 1032-1045. 10.1177/0885328211432487
- 24.Huang L, Liu GL, Kaye AD, Liu H. Advances in Topical Hemostatic Agent Therapies: A Comprehensive Update. Adv Ther. 2020 Oct;37(10):4132-4148. doi: 10.1007/s12325-020-01467-y. Epub 2020 Aug 19. PMID: 32813165.
- 25.Hur H, Yi X, Chang WA. Trends and outcomes of minimally invasive surgery for gastric cancer: 750 consecutive cases in seven years at a single center. Am J Surg. 2013;205 (1):45–51.
- 26.Hu Z, Zhang DY, Lu ST, Li PW, Li SD. Chitosan-Based Composite Materials for Prospective Hemostatic Applications. Mar Drugs. 2018;16(8):273. Published 2018 Aug 4. doi:10.3390/md16080273

27. Jiang X, Wang Y, Fan D, Zhu C, Liu L, Duan Z. A novel human-like collagen hemostatic sponge with uniform morphology, good biodegradability and biocompatibility. // J Biomater Appl. 2017 Mar;31(8):1099-1107.
28. Kauvar DS, Lefering R, Wade CE. Impact of hemorrhage on trauma outcome: an overview of epidemiology, clinical presentations, and therapeutic considerations. J Trauma. 2006;60(6 Suppl):S3-S11.
29. Khan MA, Mujahid M. A review on recent advances in chitosan based composite for hemostatic dressings. Int J Biol Macromol 2019;124:138-47. 10.1016/j.ijbiomac.2018.11.045
30. Kragh JK, Jr, Aden JK, Steinbaugh J, Bullard M, Dubick MA. Am. J. Emerg. Med. 2015;33:974.
31. Lewis K.M., Atlee H., Mannone A., Lin L., Goppelt A. (2015). Efficacy of hemostatic matrix and microporous polysaccharide hemospheres. J. Surg. Res. 193 825-830. 10.1016/j.jss.2014.08.026
32. Li D, Chen J, Wang X, Zhang M, Li C, Zhou J. Recent Advances on Synthetic and Polysaccharide Adhesives for Biological Hemostatic Applications. Front Bioeng Biotechnol. 2020 Aug 14;8:926.
33. Liang Y, Zhao X, Hu T, Chen B, Yin Z, Ma PX, Guo B. Adhesive Hemostatic Conducting Injectable Composite Hydrogels with Sustained Drug Release and Photothermal Antibacterial Activity to Promote Full-Thickness Skin Regeneration During Wound Healing. Small. 2019 Mar;15(12):e1900046.
34. Liu L, Hu E, Yu K, Xie R, Lu F, Lu B, Bao R, Li Q, Dai F, Lan G. Recent advances in materials for hemostatic management. Biomater Sci. 2021 Nov 9;9(22):7343-7378. doi: 10.1039/d1bm01293b.
35. Liu M., Shen Y., Ao P., Dai L., Liu Z., Zhou C. (2014). The improvement of hemostatic and wound healing property of chitosan by halloysite nanotubes. RSC Adv. 4 23540-23553. 10.1039/c4ra02189d
36. Mndlovu H, du Toit LC, Kumar P, Choonara YE, Marimuthu T, Kondiah PPD, Pillay V. Bioplatfrom Fabrication Approaches Affecting Chitosan-Based Interpolymer Complex Properties and Performance as Wound Dressings. Molecules. 2020 Jan 6;25(1):222.
37. Peev MP, Rago A, Hwabejire JO, Duggan MJ, Beagle J, Marini J, Zugates G, Busold R, Freyman T, Velmahos GS, deMoya MA, Yeh DD, Fagenholz PJ, Sharma U, King DR. J. Trauma Acute Care Surg. 2014;76:619.
38. Pourshahrestani, S., Kadri N. A., Zeimaran, E., Towler, M. R. Well-ordered mesoporous silica and bioactive glasses: promise for improved hemostasis. Biomaterials Sci, 7(1):31-50 (2018).
39. Rao SB, Sharma CP. Use of chitosan as a biomaterial: studies on its safety and hemostatic potential. J Biomed Mater Res 1997;34:21-8.
40. Rehni A.K., Shukla V., Navarro Quero H., Bidot C.Jr., Haase C.R. Preclinical Evaluation of Safety and Biodistribution of Red Cell Microparticles: A Novel Hemostatic Agent. 2019 Apr 29:1074248419838512.1-10
41. Sung YK, Lee DR, Chung DJ. Advances in the development of hemostatic biomaterials for medical application. Biomater Res. 2021;25(1):37. Published 2021 Nov 12. doi:10.1186/s40824-021-00239-1
42. Xie Y, Gao P, He F, Zhang C. Application of Alginate-Based Hydrogels in Hemostasis. Gels. 2022 Feb 10;8(2):109. doi: 10.3390/gels8020109.
43. Yang X., Liu W., Li N., Wang M., Liang B., Ullah I., Neve A., Feng Y., Chen H., Shi C. Design and development of polysaccharide hemostatic materials and their hemostatic mechanism. Biomater. Sci., 5, 2357–2368 (2017). doi: 10.1039/C7BM00554G
44. Yang Y.Y., Wang X., Yang F., Wang L.N., Wu D.C. (2018). Highly elastic and ultratough hybrid ionic-covalent hydrogels with tunable structures and mechanics. Adv. Mater. 30:1707071. 10.1002/adma.201707071
45. Yin M.L., Wang Y.F., Zhang Y., Ren X.H., Qiu Y.Y., Huang T.S. (2020). Novel quaternarized N-halamine chitosan and polyvinyl alcohol nanofibrous membranes as hemostatic materials with excellent antibacterial properties. Carbohydr. Polym. 232:115823. 10.1016/j.carbpol.2019.115823
46. Zhang K.C., Li J., Wang J., Mu Y.Z., Sun X.J., Su C., et al. (2020). Hydroxybutyl chitosan/diatombiosilica composite sponge for hemorrhage control. Carbohydr. Polym. 236:116051. 10.1016/j.carbpol.2020.116051
47. Zhang S, Li J, Chen S, Zhang X, Ma J, He J. Oxidized cellulose-based hemostatic materials. Carbohydr Polym. 2020 Feb 15;230:115585.

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ
КОМПОЗИЦИОННЫХ ГЕМОСТАТИЧЕСКИХ
ПОКРЫТИЙ В ХИРУРГИИ**

Абдуллажанов Б.Р., Бабаджанов А.Х., Хаялиев Р.Я., Салиев Г.З.

Резюме. В статье приведены данные по современному состоянию местного хирургического гемостаза. Проведен обзор важнейших рандомизированных исследований, проведенных по разработке гемостатических средств, как синтетических, так и биологического происхождения. Авторы определили круг нерешенных проблем, имеющиеся отрицательные стороны тех или иных гемостатических покрытий, приведены примеры новейших композиционных гемостатических средств, намечены пути улучшения свойств и биосовместимости имплантов.

Ключевые слова. Хирургия, печень, кровотечение, гемостаз.