

РАЗРАБОТКА СПОСОБА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПЕЧЕНИ С АКТИВНЫМ СМЕШАННЫМ КРОВОТЕЧЕНИЕМ



Бабаджанов Азам Хасанович¹, Садиков Рустам Абролович¹, Хаялиев Рустем Якубович¹,
Абдуллажанов Бахром Рустамжанович², 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

ЖИГАР ЖАРОХАТИДА АКТИВ АРАЛАШ ҚОН КЕТИШИДА ЭКСПЕРИМЕНТАЛ МОДЕЛЛАШ УСУЛИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ

Бабаджанов Азам Хасанович¹, Садиков Рустам Абролович¹, Хаялиев Рустем Якубович¹,
Абдуллажанов Бахром Рустамжанович², 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.

DEVELOPMENT OF A METHOD FOR EXPERIMENTAL MODELING OF LIVER DAMAGE WITH ACTIVE MIXED BLEEDING

Babajanov Azam Khasanovich¹, Sadiqov Rustam Abrolovich¹, Khayaliev Rustem Yakubovich¹,
Abdullajanov Bakhrom Rustamjanovich², 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 ҳозирги вақтда жаҳон амалиётида паренхимал органларнинг шикастланишларида қўлланилаётган экспериментал моделлаштиришнинг турли усуллари ҳақида маълумот берилган. Ушбу усулларнинг афзалликлари ва камчиликлари батафсил таҳлил қилинади. Хулоса қилиб муаллифлар, жигар шикастланишларида фаол аралаш қон кетишида экспериментал моделлаштириш бўйича ўзларининг тажрибаси билан бушидилар ва янги усулнинг афзаллиги ва қулайлиги ҳақида аргументлар келтиришган.

Калит сўзлар: жигар, қон кетиш, гемостаз, тажриба.

Abstract. The article provides information about various methods of experimental modeling of damage to parenchymal organs used in world practice at the moment. The advantages and disadvantages of these methods are analyzed in detail. In conclusion, the authors shared their development on experimental modeling of liver damage with active mixed bleeding, and argued for the advantage and availability of the new method.

Keywords: liver, bleeding, hemostasis, experime.

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 [2, 11, 13, 15, 25]. Mndlovu H. et al. обсуждают новые композиции, происходящие из интерполимерных комплексов хитозана для понимания адаптации физических, химических и механических свойств с помощью производственных подходов для разработки эффективных кандидатов для перевязки ран [20].

В мире сейчас в тренде разработка технологий для создания биоискусственных материалов. Voerman MA с соавторами успешно разработали гемостатическое устройство на основе РОх (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. Тесты эффективности *in vivo* на скомпрометированной модели свиньи с использованием гепарина продемонстрировали, что пластыри, покрытые РОх-NHS, демонстрируют аналогичную гемостатическую эффективность по сравнению с Hemopatch. Пластыри РОх-NHS превосходили продукты, основанные на активации каскада естественной коагуляции. В отличие от PEG, структурная универсальность РОх позволяет дополнительно настраивать гемостатические свойства [7]. Проводятся исследования, направленные на изучение эффективного и быстрого гемостаза для увеличения посттравматической 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 [1, 3, 24].

Все вышеуказанное возможно только после экспериментальных исследований новых имплантов, но в настоящее время нет адекватных моделей, которые могли бы воссоздать повреждение печени у экспериментальных животных с кровотечением аналогичным у человека. Разработка нового метода позволила добиться активного смешанного кровотечения, которое рецидивирует и приводит к летальному исходу без лечебных мероприятий. Подобная ситуация имеет место при повреждениях печени у человека. Таким образом новая модель позволяет оценить эффективность различных методов гемостаза при повреждении печени, которое может быть использовано в клинической практике.

Без экспериментальной хирургии невозможен прогресс в клинической хирургии, поэтому, на протяжении всей истории они тесно связаны, разработка новых оперативных вмешательств и приемов вначале проводится на животных для изучения в эксперименте патофизиологической сущности операции. Экспериментальная хирургия – область хирургии, которая занимается разработкой и внедрением в хирургическую практику новых методик и способов лечения, а также совершенствованием уже имеющихся и неразрывно связанная с экспериментальным моделированием различных патологических состояний как у живых организмов, так и *in vitro* (работа с трупным материалом).

Известен способ формирования модели повреждения паренхиматозного органа путем нанесения поверхностной раны с использованием абразивного инструмента, тем самым моделируется капиллярное кровотечение. В нашей же разработке предлагается способ моделирования повреждения печени у крыс со смешанным кровотечением путем нанесения раны специальным диском диаметром 1 см с абразивным покрытием размером частичек абразива до 300 мкм, укрепленного на металлическом штоке диаметром 5мм и со скоростью вращения 10 оборотов в минуту с усилием 1Кпа. Далее диаметрально окружности повреждения органа иссекают ткань печени в виде клина на глубину до 2мм. При этом края раны расходятся на расстояние до 1мм. Таким образом формируется стандартное повреждение печени, где имеет место поверхностная рана со смешанным кровотечением, а также зияющая рана со смешанным кровотечением, которое не имеет тенденции к самостоятельной остановке.

Как считает Huntington JT, гепатэктомия – это термин, зарезервированный для группы процедур, включающих оперативную резекцию участка печени [12]. О первой успешной плановой гепатэктомии сообщил д-р Карл Лангенбух в 1888 г., а первая операция была проведена в США доктором Уильямом Кином в 1892 г. [14]. Большой прогресс в понимании оперативной анатомии печени произошел в 1953 году, когда доктор Healey JE определил печень в восемь сегментов на основе печеночной артериальной и билиарной системы [10]. Впоследствии, в 1954 г., доктор Клод Куино разделил печень на восемь сегментов, основываясь на системе порталных вен [8]. Эти достижения заложили основу для первой анатомической гепатэктомии, проведенной в 1952 г. доктором Лорта-Якобом [16]. Результаты операций гепатэктомии значительно улучшились по сравнению с первоначальными описаниями операции. В 1970-х годах обзор исходов показал, что операционная смертность при гепатэктомии колебалась от 17% до 24% [9]. Для сравнения, современные исследования сообщают о более низких показателях смертности после гепатэктомии примерно на 5% [6]. Факторы риска, связанные с операционной смертностью после частичной гепатэктомии, включают операционную кровопотерю и потребность в переливании крови.

Семичев Е.В. подробно представил экспериментальное моделирование ранений двух наиболее часто травмируемых паренхиматозных органов – печени и селезенки [4]. Авторы проводили опыты на кроликах массой от 2 до 2,7 кг. Для доступа использовали верхнесрединную лапаротомию. Рана имеет одинаковую глубину по всей длине. Послойно рассекают мышечный слой передней брюшной стенки и брюшину. Края разреза

с двух сторон захватывают пинцетами и оттягивают переднюю брюшную стенку от органов брюшной полости, после этого скальпелем продолжают разрез вверх и вниз на нужную длину. При вскрытии брюшной полости у краниального конца разреза видна печень. Острый тонкий край ее слегка выступает из-под реберных дуг. Самым крупным органом брюшной полости и самым крупным паренхиматозным органом является печень. Для моделирования травматических повреждений печени можно использовать как мелких лабораторных животных, так и крупных. В этом случае самым «привилегированными» животными являются крысы, которые обладают рядом неоспоримых преимуществ: налицо экономическая выгода, т.к. снижаются расходы на приобретение и содержание животных, на медикаменты, используемые в экспериментах; в связи с небольшой площадью, необходимой для размещения животных, возможно проведение экспериментов одновременно на больших партиях; крысы чрезвычайно толерантны к оперативному вмешательству и не требуют соблюдения тщательной асептики. Печень крыс – округлый с неправильными очертаниями орган красно-коричневого цвета, самый крупный в брюшной полости. Большая часть органа находится в правом подреберье. Различают краниальную, диафрагмальную поверхности печени и каудальную, висцеральную поверхность, соприкасающуюся с желудком. В центре висцеральной поверхности расположены ворота печени – участок вхождения сосудов, нервов и выхода печеночных протоков. Печень посредством междолевых вырезок подразделяется на четыре доли: срединную, правую, левую и хвостатую. Срединная доля относительно большая, расположена наиболее краниально, несет на себе глубокую щель – вырезку круглой связки, в которой проходит круглая связка печени. Правая доля печени меньше предыдущей, краниально прилежит к срединной доле, каудально – к двенадцатиперстной кишке, частично разделена на две части: передний и задний сегмент. Левая доля печени самая крупная, каудальным краем прилежит к желудку; вентральнее ее располагается хвостатая доля. Хвостатая доля самая маленькая, расположена вокруг пищевода, прилежит к срединной и левой долям. От каждой доли отходит печеночный проток, они сливаются и образуют общий желчный проток. Желчный пузырь у крыс отсутствует. Первые этапы моделирования повреждений печени вплоть до доступа в брюшную полость в точности повторяют этапы моделирования повреждений селезенки у кроликов. После вскрытия брюшной полости у верхнего конца разреза видна крупная левая доля печени. У нижнего края печени виден крупных размеров желудок. Как и в

случае с селезенкой, для моделирования травматических повреждений используют резекцию участка паренхимы органа. В данном случае резецируют фрагмент левой доли печени. Аккуратно захватив пинцетом левую долю печени, производят ее выведение в рану. После этого можно резецировать фрагмент печени. Семичев Е.В. резецировал участок паренхимы размером около 1,5x1,5 см. После осуществления гемостаза печень аккуратно погружают в брюшную полость и послойно ушивают послеоперационную рану. Для ушивания послеоперационных ран у экспериментальных животных лучше всего использовать рассасывающий шовный материал на атравматической игле. Данный метод подразумевает сиюминутное вмешательство, подразумевающее хирургические способы остановки кровотечения, иначе неминуем летальный исход интраоперационно по окончании наркоза. Это главный недостаток такого метода, резекция полюса селезенки без последующих кровоостанавливающих мероприятий гарантирует летальный исход в ближайшие минуты.

Satar NY, (2013) изучал гемостатический и гистопатологический эффекты, а также показатели интраабдоминальной адгезии нового кровоостанавливающего средства Ankaferd Blood Stopper (ABS) на модели экспериментального повреждения печени и сравнили его с регенерированной окисленной целлюлозой [21]. Для этого он выполнял клиновидную резекцию левой медиальной доли печени. Тридцать шесть крыс были случайным образом распределены в группы ABS, окисленной целлюлозы (Surgicel) и контрольные группы (n=12 в каждой). В группе ABS поверхность печени была покрыта ABS, тогда как в группе Surgicel печень была покрыта двухслойной окисленной целлюлозой. В контрольной группе на поверхность разреза распыляли физиологический раствор. Среднее время кровотечения было короче в группах ABS (23,08±6,99 с) и Surgicel (47,91±8,21 с), чем в контрольной группе (223,42±57,83 с). Не было обнаружено существенных различий в предоперационных и послеоперационных значениях гематокрита (hct) в группах ABS и Surgicel (P>0,05). В то время как на 7-й день не было существенной разницы (P>0,05), общая оценка адгезии в группе ABS была ниже, чем у Surgicel (P<0,05) и в контрольной группе (P<0,01) на 14-й день. В срезах печени из группы ABS было больше благоприятных гистопатологических изменений по сравнению с группой Surgicel на 7 и 14 день. Все печени в группе ABS завершили процесс регенерации с минимальными признаками воспаления. В срезах печени из группы ABS было больше благоприятных гистопатологических изменений по сравнению с группой Surgicel на 7 и 14 день. Все печени в

группе ABS завершили процесс регенерации с минимальными признаками воспаления.

Millner R, et al Millner R, (2010) изучали эффективность двух композиций хитозана, гранул Omni-Stat® и Celox Gauze®, на модели серьезного повреждения печени при наличии нарушения свертывания крови [19]. Свиной ландрас (*Sus scrofa domestica*) любого пола и весом около 40 кг премедикировали внутримышечным введением атропина (2 мг). Лидокаин (1 мл) наносили местно, и животных интубировали эндотрахеальными трубками с манжетой размером 7,0. Анестезия поддерживалась кислородом и 2% изофлураном через дыхательный контур. Поддерживающие жидкости включали физиологический раствор со скоростью 100 мл/ч. Мониторинг включал пищеводный стетоскоп для измерения температуры, частоты сердечных сокращений и ЭКГ, автоматическое измерение артериального давления с помощью манжеты и насыщения кислородом с помощью пульсоксиметрии. Для имитации эффектов геморрагического диатеза перед началом операции внутривенно вводили гепарин в средней дозе 1,75 мг/кг. Животных укладывали на спину и брюшную полость вскрывали посредством срединной лапаротомии. Печень мобилизовали в операционное поле, приподняв левую латеральную и медиальную доли и наложив вокруг них петлю для облегчения обращения. Первая созданная травма заключалась в ампутации свободного края левой латеральной доли примерно в 2 см от ее вершины на протяжении примерно 8 см. В результате образуется необработанная, свободно кровоточащая область размером примерно 8 см на 1,5 см. Этот участок печени держат между указательным и большим пальцами левой руки и накладывают либо простой марлевый компресс, либо лечение. В контрольной группе на пораженную поверхность накладывали простой марлевый компресс и удерживали его правой рукой. Сильное давление применялось в течение 5 мин. Затем давление сбрасывали и край печени осматривали на наличие признаков продолжающегося кровотечения; если возникало дальнейшее кровотечение, применялось дополнительное 2-минутное давление с последующим дальнейшим осмотром. При любой неудаче контрольной группы процедуру повторяли с активным лечением. В группе Omni-Stat® было использовано примерно 3 г Omni-Stat®, что составляет 50% содержимого аппликатора. Omni-Stat® выдавливался из аппликатора на поверхность среза, полностью покрывая поверхность. Затем на Omni-Stat® накладывали влажный марлевый компресс на 5 минут и еще на 2 минуты, если были признаки кровотечения после первоначального сжатия. Затем влажную марлю осторожно сняли, чтобы осмотреть поверхность. Отмечены признаки кровотечения с по-

верхности печени. В группе Celox Gauze® один слой Celox Gauze® был нарезан до размера, закрывающего край печени. Его помещали на поверхность разреза, полностью покрывая поверхность. Затем влажный марлевый компресс плотно прикладывали к Celox Gauze® в течение 5 минут; еще 2 мин, если были признаки кровотечения после первоначальной компрессии. Затем влажную марлю осторожно сняли, чтобы осмотреть поверхность. В частности, искали доказательства продолжающегося кровотечения через один слой Celox Gauze®. Затем процесс повторяли, беря один или несколько дополнительных срезов доли, каждый примерно на 1 см глубже первого, и повторяли процесс контроля или лечения. По завершении полной серии этого и других экспериментальных протоколов животных умерщвляли.

Хирургическая резекция связана с кровопотерей и бактериальными инфекциями. Aleinik A, et al. (2017) оценили эффективность лечения холодной плазмой при резекции печени [5]. Тридцать взрослых крыс-самцов линии Wistar были случайным образом разделены на 2 группы. I группа – контрольная – интактные животные (всего 5). Второй группе (всего 25) – экспериментальным животным – выполняли атипичную резекцию левой доли печени с последующей коагуляцией «неравновесной» плазмой. Гистологические образцы ткани, биохимические показатели крови и параметры гемокоагуляции исследовали на 3, 5, 7, 14 и 30 сутки после обработки плазмой. Тест на стерилизацию был проведен для изучения бактерицидного действия плазмы. Остановка кровотечения заняла менее 1 минуты. Потеря крови была незначительной. Морфометрический анализ печени выявил увеличение количества гепатоцитов с признаками дистрофии после оперативного вмешательства, которое через 30 дней вернулось к исходным значениям. Биохимические показатели крови выявили достоверные различия в группах только по глюкозе ($P < 0,05$); остальные параметры остались без изменений. Подтверждена высокая эффективность стерилизации холодной плазмой. Эти результаты демонстрируют высокую эффективность лечения холодной плазмой при оперативных вмешательствах. Большие повреждения печени у свиней с умеренным воздействием гепарина лечили либо гранулами Omni-Stat®, либо Celox Gauze® по сравнению с контрольной простой марлей. В результате, простая марлевая повязка не смогла остановить кровотечение в 13 из 14 попыток. Omni-Stat® останавливал кровотечение в 18 из 18 попыток, при условии, что он находился в контакте с кровоточащей поверхностью. Celox Gauze® первоначально останавливал кровотечение в 5 из

6 попыток, а при дальнейшем надавливании - в шестой. Вывод - продукты, полученные из хитозана, действуют независимо от классических путей свертывания крови и должны быть эффективны у пациентов с серьезным повреждением печени даже при наличии нарушений свертывания крови.

Slezak P, Keibl C, (2020) уверены в том, что остановке кровотечения во время операции может помочь применение местных кровоостанавливающих средств [22]. Они сравнили гемостатическую эффективность нового порошкового средства, содержащего коллаген, хондроитинсульфат и тромбин (PCCT), с текучей желатин-тромбиновой матрицей с гладкими частицами (SmGM) на модели кровотечения из печени свиньи.

В свиной печени создавали очаги поражения глубиной 4-6 мм и диаметром ~10 мм, которые обрабатывали либо SmGM, либо PCCT. Животных помещали в положение лежа на спине и после введения яремного, каротидного и мочевого катетеров выполняли срединную лапаротомию и обнажали печень. Было выполнено базовое измерение активированного времени свертывания крови (ACT). После подготовки с помощью перфоратора для биопсии диаметром 10 мм создавали очаги поражения на глубине ~4-6 мм в печени. Начальную кровопотерю определяли количественно, как описано ниже, и поражения исключали из исследования, если скорость кровотечения составляла ≥ 20 мл/мин. Скорость и степень кровотечения определяли до и через 3, 7 и 11 минут после лечения. Каждое из 32 поражений лечили SmGM или PCCT. Частота остаточных кровотечений была значительно ниже во всех временных точках после лечения SmGM по сравнению с PCCT (3 минуты: 0,14 [0,07, 0,21] по сравнению с 0,46 [0,20, 1,20] г/мин, $p < 0,0001$; 7 минут: 0,07 [0,04, 0,11] против 0,12 [0,08, 0,39] г/мин, $p = 0,001$; 11 минут: 0,05 [0,03, 0,08] против 0,07 [0,05, 0,12] г/мин, $p = 0,043$). Степень кровотечения через 3 минуты также была значительно ниже для SmGM по сравнению с PCCT (медиана [Q1, Q3] 0,0 [0,0, 0,0] по сравнению с 1,0 [1,0, 2,0], $p < 0,0001$). PCCT потребовал повторного применения примерно в одной трети применений из-за недостаточного гемостаза через 4 минуты после первоначального применения и показал тенденцию прилипнуть к влажной марле во время аппроксимации. В этой модели кровотечения лечение SmGM привело к снижению кровопотери, отсутствовала необходимость повторного применения и его было легче применять по сравнению с PCCT.

MacDonald MH, с соавторами (20147) для модели пункционной биопсии создавали дефекты паренхимы печени на диафрагмальной поверхности доступных участков левой, правой и квадрат-

ной долей с помощью одноразового биопсийного пуансона диаметром 6 мм с ограничителем глубины, установленным на 3 мм. Каждое животное предоставляло 14 участков, которые случайным образом использовали для двух применений каждого продукта при каждом уровне нанесенной массы плюс два отрицательных контроля [17]. Основная часть биопсии была захвачена и резко отделена от подлежащей поверхности, что вызвало кровоизлияние от легкой до умеренной степени. Для модели истирания участок поверхности диафрагмы в доступных областях левой, правой и квадратной долей, размером примерно 3 см×3 см, был соскоблен с помощью очистителя для прижигающих наконечников. Каждое животное предоставляло 14 участков, которые случайным образом использовали для трех применений каждого продукта плюс два отрицательных контроля. Для обеих моделей место дефекта кровоточило в течение нескольких секунд перед нанесением продукта, чтобы можно было охарактеризовать возникающее кровотечение. Кровотечение в каждом месте дефекта классифицировали как легкое (капиллярное, артериолы или просачивание венул) или умеренное (текущее венозное и/или артериальное кровотечение) во время создания раны и до лечения. Ни один из дефектов не был классифицирован как имеющий тяжелое кровотечение (пульсирующее или фонтанирующее артериальное или венозное кровотечение большого объема) во время этого исследования.

Song HP, et al. (2008) изучили возможности чрескожной микроволновой коагуляции (PMCT) под контролем ультразвукового исследования с контрастным усилением (CEUS) для остановки активного кровотечения в печени кроликов [23]. Для этого, они получили двадцать активно кровоточащих моделей печени кроликов с помощью полуавтоматической иглы для биопсии 18-го калибра. Всех кроликов случайным образом разделили на 2 группы: группа PMCT ($n=10$, с микроволновой антенной, помещенной в место кровотечения под ультразвуковым контролем), под сонографическим контролем и работали при мощности 60 Вт в среднем в течение 30 секунд) и контрольную группу ($n=10$, с не обработанным очагом активного кровотечения). После проведения терапевтических процедур в обеих группах была проведена реанимация раствором лактата Рингера для поддержания среднего артериального давления на уровне 70 мм.рт.ст. в течение 1 часа. Регистрировали внутрибрюшинную кровопотерю, общий реанимационный объем, среднее артериальное давление и значение гематокрита. В конце исследования проводили макроскопические и микроскопические исследования. После ПККТ место бывшего кровотечения выглядело при CEUS в виде круглой или овальной области без

контраста. Группа ПМКТ имела более низкую кровопотерю (30,4±7,2 против 101,6±18,2 мл; $P<0,05$) и более низкий общий объем реанимации (56,5±10 против 186±36,6 мл; $P<0,05$), чем контрольная группа. Среднее значение гематокрита в группе ПМКТ было значительно выше, чем в контрольной группе (26%±4% против 19%±4%; $P<0,05$) в конце эксперимента. Авторы сделали вывод, что ПМКТ с контрастным усилением под ультразвуковым контролем значительно уменьшила кровопотерю в модели активного кровотечения в печени у кроликов. Это простой и быстрый метод контроля кровопотери при повреждениях печени с активным кровотечением.

Несмотря на недавние достижения в хирургической технике и периоперационном уходе, резекция печени (особенно расширенная гепатэктомия) по-прежнему представляет собой операцию с высоким риском, сопровождающуюся значительной заболеваемостью и смертностью. Экспериментальные модели крупных животных являются лучшим вариантом для исследований в этом отношении. Majlesara A, с соавторами провел исследование чтобы представить простую в освоении, быструю и многоцелевую модель резекции печени на модели свиньи [18]. Поэтапные резекции печени (резекция сегментов II/III, IVa/IVb и VIII/IV) выполнены у восьми свиней с интраоперационным контролем показателей гемодинамики. На основании специфических анатомических характеристик печени свиньи все виды резекций, включая сегментарную резекцию, гемигепатэктомию и расширенную гепатэктомию, можно было выполнить у одного животного с помощью простой в освоении и быстрой техники. Все животные были гемодинамически стабильны после ступенчатой резекции печени. Авторы сделали вывод, что поэтапная резекция печени с помощью степлера на модели свиньи является быстрым и простым в освоении методом, с помощью которого младший персонал и научные сотрудники могут выполнять резекцию печени вплоть до расширенной гепатэктомии в стабильных условиях.

На настоящее время нет адекватных моделей, которые могли бы воссоздать повреждение печени у экспериментальных животных с кровотечением аналогичным у человека. Задачей предлагаемого изобретения является разработка нового метода, позволяющего добиться активного кровотечения, которое рецидивирует и приводит к летальному исходу без лечебных мероприятий. Подобная ситуация имеет место при повреждениях печени у человека. Таким образом новая модель позволяет оценить эффективность различ-

ных методов гемостаза при повреждении печени, которое может быть использовано в клинической практике.

Для решения поставленных задач предлагается способ экспериментального моделирования повреждения печени у крыс со смешанным кровотечением путем нанесения смешанной раны. Вначале проводится абразивное воздействие на ткань печени диаметром 1 см, следующим этапом диаметрально окружности повреждения органа иссекают ткань печени в виде клина на глубину до 2мм. И раскрытием краев раны на расстояние до 1мм. При этом достигается активное смешанное кровотечение, которое не имеет тенденции к самостоятельной остановке.

Известны способы формирования модели повреждения паренхиматозного органа путем нанесения поверхностной раны с использованием абразивного инструмента, однако в таких случаях моделируется капиллярное кровотечение. При абразивном воздействии повреждается капсула паренхиматозного органа. Основная причина в том, что у крысы наблюдается капиллярное кровотечение, тогда как при повреждениях печени у человека развивается смешанное кровотечение. Поэтому использовать только абразивный метод повреждения паренхиматозного органа у экспериментального животного с последующим его хирургическим лечением и экстраполяцией полученных результатов на возможное повреждение у человеческого органа неправильно и недостоверно.

Способ осуществляют следующим образом: под общей анестезией парами ингаляционного анестетика (галотан, изофлюран) крыса закрепляется на манипуляционном столике в положении с разведенными конечностями на спине. После обработки операционного поля выполняется верхне-средняя лапаротомия. В рану выводится передняя поверхность правой доли печени. С использованием специального диска диаметром 1см с абразивным покрытием размером частичек абразива до 300 мкм, укрепленного на металлическом штоке диаметром 5мм и со скоростью вращения 10 оборотов в минуту с усилием 1Кпа наносят поверхностную кровоточащую рану со смешанным кровотечением. Далее диаметрально окружности повреждения органа иссекают ткань печени в виде клина на глубину до 2мм. При этом края раны расходятся на расстояние до 1мм. Таким образом формируется стандартное повреждение печени, где имеет место поверхностная рана со смешанным кровотечением, а также зияющая рана со смешанным кровотечением (рис. 1).

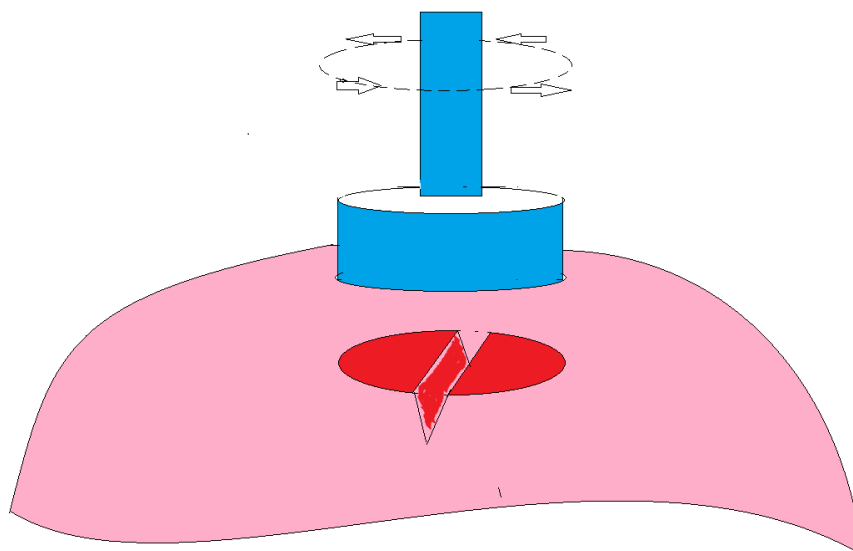


Рис. 1. Схема нанесения раны печени экспериментального животного

- Диск с абразивным покрытием, установленный на штоке

- Показан характер вращения штока

- Красным цветом показан характер раны с поверхностным повреждением, а также зияющей резаной раной

Таким образом, предложенный способ отличается новизной и характеризуется достижением активного смешанного кровотечения из печени у экспериментального животного, которое не имеет тенденции к самостоятельной остановке и без гемостаза повторяющиеся кровопотери приводят к летальному исходу. Преимущества нового способа: предложенный способ позволяет добиться активного кровотечения, которое не имеет тенденции к самостоятельной остановке и без гемостаза повторяющиеся кровопотери приводят к летальному исходу; способ легко воспроизводим, не требует дорогостоящего инструментария; позволяет оценить эффективность гемостатиков как по эффективности первичного гемостаза, так и по вероятности рецидивов кровотечения.

Предлагаемое изобретение рекомендуется использовать в экспериментальной хирургии паренхиматозных органов брюшной полости, прежде всего печени. Способ прост в исполнении, доступен и рекомендуется к широкому использованию в хирургических отделениях стационаров и клиник Республики.

Литература:

1. Белозерская Г.Г. Создание новых гемостатических покрытий локального действия на основе альгината натрия // Клиническая физиология кровообращения. - 2018. - Т. 15. - № 3. - С. 222-229
2. Петлах В.И. Результаты применения местных гемостатиков в медицине катастроф // Медицина катастроф. 2014. №4 (88). С. 21-24.
3. 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.
4. Семичев Е.В., Бородин О.Ю., Бушланов П.С. Экспериментальная хирургия паренхиматозных органов РМЖ. Мать и дитя №4, 2021. стр. 174
5. Aleinik A, Baikov A, Dambaev G, Semichev E, Bushlanov P. Liver Hemostasis by Using Cold Plasma. Surg Innov. 2017 Jun;24(3):253-258. doi: 10.1177/1553350617691710
6. Asiyanbola B, Chang D, Gleisner AL, et al.: Operative mortality after hepatic resection: Are literature-based rates broadly applicable?. J Gastrointest Surg 2008;12:842-851
7. 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. doi: 10.1021/acs.biomac.7b00683.
8. Couinaud C: Anatomic principles of left and right regulated hepatectomy: Technics. J Chir (Paris) 1954;70:933-966
9. Foster JH: Survival after liver resection for cancer. Cancer 1970;26:493-502
10. Healey JE, Jr Schroy PC: Anatomy of the biliary ducts within the human liver; analysis of the prevailing pattern of branchings and the major variations of the biliary ducts. AMA Arch Surg 1953;66:599-616
11. 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.

12. Huntington JT, Royall NA, Schmidt CR. Minimizing blood loss during hepatectomy: a literature review. *J Surg Oncol*. 2014 Feb;109(2):81-8. doi: 10.1002/jso.23455
13. 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
14. Langenbuch C: Ein fall von resection eines linksseitigen schnurlappens der leber. *Heilung Klin Wochenschr* 1888;15:25-37.; Keen WW: On resection of the liver, especially for hepatic tumors. *Boston Med Surg J* 1892;126:405-409
15. 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.
16. Lortat-Jacob JL, Robert HG, Henry C: Case of right segmental hepatectomy. *Mem Acad Chir (Paris)* 1952;78:244-251
17. MacDonald MH, Wang AY, Clymer JW, Hutchinson RW, Kocharian R. An in vivo comparison of the efficacy of hemostatic powders, using two porcine bleeding models. *Med Devices (Auckl)*. 2017 Nov 30;10:273-279. doi: 10.2147/MDER.S140663
18. Majlesara A, Krause J, Khajeh E, Ghamarnejad O, Gharabaghi N, Tinoush P, Mohammadi S, Al-Saeedi M, Mehrabi A, Golriz M. A fast and easy-to-learn technique for liver resection in a porcine model. *J Int Med Res*. 2021 Feb;49(2):300060521990219. doi: 10.1177/0300060521990219
19. Millner R, Lockhart AS, Marr R. Chitosan arrests bleeding in major hepatic injuries with clotting dysfunction: an in vivo experimental study in a model of hepatic injury in the presence of moderate systemic heparinisation. *Ann R Coll Surg Engl*. 2010 Oct;92(7):559-61. doi: 10.1308/003588410X12699663903593
20. 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. doi: 10.3390/molecules25010222.
21. Satar NY, Akkoc A, Oktay A, Topal A, Inan K. Evaluation of the hemostatic and histopathological effects of Ankaferd Blood Stopper in experimental liver injury in rats. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2013 Jul;24(5):518-24. doi: 10.1097/MBC.0b013e32835e9498
22. Slezak P, Keibl C, Redl H, Labahn D, Gulle H. An Efficacy Comparison of Two Hemostatic Agents in a Porcine Liver Bleeding Model: Gelatin/Thrombin Flowable Matrix versus Collagen/Thrombin Powder. *J Invest Surg*. 2020 Oct;33(9):828-838. doi: 10.1080/08941939.2019.1571130
23. Song HP, Yu M, Zhang J, Han ZH, Su HL, Ren XL, Wei ZR, Luo W, He JG, Zhou XD. Hemostasis of active bleeding from the liver with percutaneous microwave coagulation therapy under contrast-enhanced ultrasonographic guidance: an experimental study. *J Ultrasound Med*. 2008 Jun;27(6):867-74. doi: 10.7863/jum.2008.27.6.867
24. 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
25. 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.

**РАЗРАБОТКА СПОСОБА
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ
ПОВРЕЖДЕНИЯ ПЕЧЕНИ С АКТИВНЫМ
СМЕШАННЫМ КРОВОТЕЧЕНИЕМ**

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

***Резюме.** В статье приведены сведения по различным способом экспериментального моделирования повреждения паренхиматозных органов, используемые в мировой практике на данный момент. Подробно разобраны преимущества и недостатки этих методов. В заключении авторы поделились своей разработкой по экспериментальному моделированию повреждения печени с активным смешанным кровотечением, привели аргументы по преимуществу и доступности нового метода.*

***Ключевые слова:** печень, кровотечения, гемостаз, эксперимент.*