

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ НОВЫХ ОБРАЗЦОВ МЕСТНЫХ ГЕМОСТАТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

В. А. Липатов¹, С. В. Лазаренко¹, Д. А. Северинов^{1✉}, А. А. Денисов¹, Е. Г. Чупахин², Е. Н. Анискина³

¹ Курский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск, Россия

² Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, Калининград, Россия

³ Российский союз предприятий и организаций химического комплекса, Москва, Россия

Для остановки кровотечения из parenхиматозных органов брюшной полости применяют различные варианты местных гемостатических средств (на основе коллагена, желатина, целлюлозы и пр.). Целью работы было провести сравнительную оценку времени и объема кровотечения после травмы parenхиматозных органов брюшной полости с использованием новых образцов губчатых кровоостанавливающих средств на основе коллагена в сочетании с Na-KMЦ в остром эксперименте *in vivo*. Использовали новые образцы многокомпонентных полимерных губчатых имплантов (МПГИ) (на основе морского коллагена, в разных соотношениях по массе с натриевой солью карбоксиметилцеллюлозы – Na-KMЦ (15/85, 25/75, 50/50). Оценивали гемостатическую активность (время кровотечения и объем кровопотери) указанных изделий в эксперименте: крысам выполняли лапаротомию и резекцию левой доли печени (серия 1) и нижнего полюса селезенки (серия 2) в коагулометрическом измерении времени свертывания крови доноров-добровольцев. Наименьшие значения оцениваемых показателей (время кровотечения и объем кровопотери) в обеих сериях эксперимента обнаружены в группе 6 с использованием новых образцов МПГИ (Na-KMЦ+коллаген, в соотношении 50/50). Гипотеза об увеличении эффективности использования местных кровоостанавливающих средств при травме parenхиматозных органов за счет разработки комбинированных изделий (а именно на основе Na-KMЦ и коллагена глубоководного кальмара) получила подтверждение в эксперименте, в котором также доказано позитивное влияние внесения коллагена в состав МПГИ на скорость остановки кровотечения (при травме печени наименьший объем кровопотери и время остановки кровотечения — 41 с, а при травме селезенки — 57 с соответственно; $p \leq 0,05$).

Ключевые слова: гемостаз, гемостатические губки, полимеры, эксперимент *in vitro*, кровотечение, коллаген

Вклад авторов: В. А. Липатов — концепция и дизайн, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи; С. В. Лазаренко — экспериментальная часть, статистическая обработка, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи; Д. А. Северинов — экспериментальная часть, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи; А. А. Денисов — экспериментальная часть, написание текста, редактирование, анализ данных литературы; Е. Г. Чупахин, Е. Н. Анискина — экспериментальная часть, написание текста, анализ литературы.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом (протокол № 3 от 16 ноября 2020 г.), проведено с соблюдением международных и отечественных норм гуманного обращения с лабораторными животными.

✉ **Для корреспонденции:** Дмитрий Андреевич Северинов
ул. К. Маркса, д. 3, г. Курск, 305041, Россия; dmitry.severinov.93@mail.ru

Статья получена: 11.11.2023 **Статья принята к печати:** 21.12.2023 **Опубликована онлайн:** 31.12.2023

DOI: 10.47183/mes.2023.063

COMPARATIVE ANALYSIS OF EFFICACY OF THE NEW LOCAL HEMOSTATIC AGENTS

Lipatov BA¹, Lazarenko SV¹, Severinov DA^{1✉}, Denisov AA¹, Chupakhin EG², Aniskina EN³

¹ Department of operative surgery and topographic anatomy, Kursk State Medical University, Kursk, Russia

² Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

³ Russian Union of Chemical Complex Enterprises and Organizations, Moscow, Russia

Various local hemostatics (based on collagen, gelatin, cellulose, etc.) are used to stop bleeding from parenchymal organs of the abdominal cavity. In the context of an acute *in vivo* experiment, this study aimed to comparatively assess the time and volume of bleeding from a trauma of abdominal cavity's parenchymal organs covered with a new collagen-based spongy hemostatics combined with Na-CMC. We used new multicomponent polymer sponge implants (MPSI) based on marine collagen and carboxymethyl cellulose sodium salt, Na-CMC; the components were mixed in the ratios of 15/85, 25/75, 50/50. Hemostatic activity of the samples was assessed by bleeding time and blood loss volume. For the experiments, rats underwent laparotomy and resection of the left lobe of liver (series 1) and lower pole of spleen (series 2). In both series of experiments, the controlled parameters (bleeding time and blood loss volume) were smallest in group 6, where the MPSI were 50/50 Na-CMC/collagen. The hypothesis of higher efficacy of composite local hemostatic agents (namely, made of Na-CMC and deep-sea squid collagen) in cases of trauma of the parenchymal organs was confirmed experimentally, and same experiment has also shown that collagen in the composition of MPSI boosts bleeding arrest (for liver injury, the smallest blood loss and hemorrhage control time was 41 s, for spleen injury — 57 s, respectively; $p \leq 0.05$).

Keywords: hemostasis, hemostatic sponges, polymers, *in vitro* experiment, bleeding, collagen

Author contributions: Lipatov VA — concept and design, article authoring, editing, approval of its final version; Lazarenko SV — experimental part, statistical processing, article editing, approval of its final version; Severinov DA — experimental part, article editing, approval of its final version; Denisov AA — experimental part, article authoring, literature data analysis; Chupakhin EG, Aniskina EN — experimental part, article authoring, literature analysis.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee (Minutes #3 of November 16, 2020), conducted in compliance with international and national standards for care and use of laboratory animals.

✉ **Correspondence should be addressed:** Dmitry A. Severinov
K.Marksa, 3, Kursk, 305041, Russia; dmitry.severinov.93@mail.ru

Received: 11.11.2023 **Accepted:** 21.12.2023 **Published online:** 31.12.2023

DOI: 10.47183/mes.2023.063

В настоящее время сохраняется значительное количество пациентов, госпитализированных в хирургические стационары по поводу повреждения паренхиматозных органов брюшной полости [1, 2]. Данная категория пациентов требует особого внимания, так как их травмы могут осложняться массивным внутрибрюшным кровотечением. Несмотря на значительные диагностические возможности современных клиник (наличие аппаратов компьютерной томографии, тромбоэластографии в специализированных стационарах и др.) показатели летальности при повреждениях печени и селезенки остаются высокими (20–60% случаев) [3, 4]. Важную роль играет начало оказания помощи пациенту от момента травмы: чем меньше данный промежуток времени, тем более благоприятный прогноз [5].

Основной целью оказания помощи в таких случаях является эффективная остановка кровотечения, которую можно достигнуть не только интраоперационными хирургическими приемами, но и комбинацией кровоостанавливающих лекарственных средств [6]. Существуют различные варианты способов остановки кровотечения: от приема Прингла и атипичных резекций до ушивания раны поврежденного органа [7]. Однако на современном этапе предпочтение врачи отдают органосохраняющим операциям, которые стали возможны ввиду развития электрохирургии (а именно коагуляторов и высокоэнергетического оборудования для окончательного гемостаза), криохирургии (использование неравновесной или холодной плазмы) и разработки многокомпонентных полимерных губчатых имплантов (МПГИ), клеевых композиций (сульфакрилатные клеи) и др. [8]. К последним относят гели, губки, пластины, порошки, причем выбор формы изделия зависит от степени повреждения органа и локализации повреждения, варианта выполнения оперативного вмешательства (как правило, лапаротомия, лапароскопический доступ применяют крайне редко в urgentных ситуациях и он противопоказан при нестабильной гемодинамике) [9].

Известно множество полимеров и органических соединений, которые служат основой для таких изделий: желатин, коллаген, производные целлюлозы и др.

Такие МПГИ зарекомендовали себя как эффективные средства и их активно используют в клинической практике [10]. Актуальность исследований в данной области подтверждена большим числом публикаций отечественных и зарубежных авторов, посвященных тестированию МПГИ в эксперименте *in vitro et in vivo* ввиду стремления исследователей к получению наиболее эффективного кровоостанавливающего средства, которое будет обладать высокой адгезивной способностью и позволит в короткие сроки остановить кровотечение [11].

Цель исследования заключается в сравнительной оценке времени и объема кровотечения с использованием новых образцов губчатых кровоостанавливающих средств на основе коллагена в сочетании с Na-KMЦ в остром эксперименте *in vivo*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве материалов исследования использовали образцы новых МПГИ («Губка кровоостанавливающая комбинированная» заявка на патент РФ № 2023123284 от 07.09.2023), характеристика которых представлена ниже (табл. 1), а также используемых в клинической практике кровоостанавливающих средств.

Исследование выполняли на половозрелых крысах-самцах линии Вистар (массой 200–250 г) под общей ингаляционной анестезией, в двух сериях согласно числу травмируемых органов (печень и селезенка) по 60 животных в каждой (в 6 группах согласно числу видов тестируемых образцов) (табл. 1). Все оперативные вмешательства выполнены в стерильных условиях операционного блока лаборатории экспериментальной хирургии и онкологии НИИ Экспериментальной медицины ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России.

Травму печени моделировали по разработанному нами методу: производили срединную лапаротомию, после чего в рану выводили левую долю печени и выполняли ее краевую резекцию (10 × 5 × 5 мм) [12]. Травму селезенки моделировали аналогично, отсекая задний ее полюс соответствующих размеров.

Таблица 1. Характеристика исследуемых материалов и групп исследования

№	Название	Производитель	Состав	Форма выпуска
1	Tachocomb	Takeda Austria GmbH, 4020 Linz, Austria	Коллаген из сухожилий лошади; рибофлавин; лиофилизированный фибриноген человека; тромбина; аprotинина	Абсорбирующее гемостатическое средство, губка
2	Surgicel Fibrillar	Ethicon, Johnson & Johnson, USA	Волокна окисленной и восстановленной целлюлозы	Материал гемостатический рассасывающийся волокнистый
3	Na-KMЦ	Лаборатория экспериментальной хирургии и онкологии НИИ ЭМ КГМУ, ООО «АС РС», г. Калининград, Россия	Гель Na-KMЦ 1%-й	Губка, полученная путем лиофильного высушивания суспензии
4	Na-KMЦ + коллаген (85/15)		Суспензия коллагена глубоководного кальмара 3%-я; гель Na-KMЦ 1%-й, соотношение: коллаген/Na-KMЦ, равное в % масс. 15/85	Губка, полученная путем лиофильного высушивания суспензии
5	Na-KMЦ + коллаген (75/25)		Суспензия коллагена глубоководного кальмара 3%-я; гель Na-KMЦ 1%-й. Соотношение: коллаген/Na-KMЦ, равное в % масс. 25/75	Губка, полученная путем лиофильного высушивания суспензии
6	Na-KMЦ + коллаген (50/50)		Суспензия коллагена глубоководного кальмара 3%-я, гель Na-KMЦ 1%-й, Соотношение: коллаген/Na-KMЦ, равное в % масс. 50/50	Губка, полученная путем лиофильного высушивания суспензии

Таблица 2. Значения оцениваемых показателей эффективности МПГИ, Ме [25;75]

№	Название группы	Серия 1: травма печени		Серия 2: травма селезенки	
		Время кровотечения, с	Объем кровопотери, $m_2 - m_1$, г	Время кровотечения, с	Объем кровопотери, $m_2 - m_1$, г
1	Tachocomb	93,5 [89,5; 104,75]	0,04 [0,03; 0,05]	105 [101,75; 109,75]	0,024 [0,019; 0,035]
2	Surgicel Fibrillar	85 [83,25; 96,5]	0,02 [0,021; 0,029]	95 [85,5; 101,5]	0,019 [0,017; 0,023]
3	Na-KMЦ	96 [60,25; 135]	0,019 [0,007; 0,038]	97,5 [85; 126,75]	0,016 [0,01; 0,027]
4	Na-KMЦ + коллаген (85/15)	65 [35,25; 80]	0,006 [0,005; 0,012]	130 [120; 156,75]	0,03 [0,027; 0,033]
5	Na-KMЦ + коллаген (75/25)	97 [80; 122,75]	0,025 [0,017; 0,028]	97 [80; 113,25]	0,015 [0,01; 0,021]
6	Na-KMЦ + коллаген (50/50)	41 [40; 50]	0,01 [0,007; 0,012]	57 [41,25; 70]	0,014 [0,007; 0,024]

На кровоточащую область разреза накладывали исследуемое средство, размерами 1,0 × 1,0 см с известной массой. В ходе эксперимента оценивали объем кровопотери (объем крови, впитанный одним образцом), время кровотечения. Объем кровопотери (V) определяли гравиметрическим методом по Е. М. Левитэ: разница в массе стерильного материала до операции (m_1 , г) и после (m_2 , г) его пропитывания кровью в ходе операции. Визуально регистрировали продолжительность кровотечения (t , с), отнимая от раны образец каждые 10 с, отметив окончание кровотечения отсутствием пропитывания тестируемого образца, момент остановки кровотечения фиксировали с помощью секундомера. Животных выводили из эксперимента путем CO_2 -индуцированной эвтаназии сразу после оперативного вмешательства.

Определяли показатели описательной статистики (медиана, 25-й и 75-й перцентили — Ме [25; 75]). В качестве основной методики определения уровня статистической значимости отличий использовали непараметрический критерий Манна-Уитни ввиду небольших размеров выборки в экспериментальных группах исследования ($n = 10$), ненормальным распределением выборки по Колмогорову–Смирнову, при допустимом для экспериментальных медико-биологических исследований уровне $p \leq 0,05$. В качестве программной среды использовали лицензионную версию программы Statistica 13 Pro (Dell Software Company; Round Rock, USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Согласно полученным в ходе исследования данным в серии 1 (травма печени), наименьшее значение времени

кровотечения было отмечено в экспериментальной группе 6 с использованием новых МПГИ на основе морского коллагена и Na-KMЦ, что в 2,3 раза меньше, чем группе 1 (пластина коллагеновая, которую широко применяют в клинической практике) (табл. 2, 3). Значимые различия обнаружены также практически во всех группах сравнения (не менее чем в 2 раза) и группой 6 (с наибольшей концентрацией коллагена — 50%). Помимо этого, при сравнении значений группы 4 (МПГИ с концентрацией коллагена 15%) и МПГИ, внедренных в клиническую практику (группы 1 и 2), отмечены значимые различия.

Описанные выше данные (сравнение значений показателя «Времени кровотечения») подтверждены результатами оценки показателя «Объем кровопотери» в указанных группах исследования (табл. 2, 4). Минимальный объем кровопотери зарегистрирован в группе 6, а наибольшие — в экспериментальной группе 3 (МПГИ без добавления коллагена).

Эффективность применения разработанных изделий подтверждают и данные исследования по травме селезенки (серия 2) (табл. 2, 5, 6). Статистически значимое уменьшение времени кровотечения (не менее чем в 1,5 раза) и объема кровопотери (в сравнении с прочими группами исследования) отмечено в случае применения МПГИ группы 6. В случае оценки показателя «время кровотечения» обнаружены значимые различия в сравнении с группой 4 и 6 (табл. 5). При оценке показателя «объем кровопотери» в данной серии эксперимента выявлены значимые различия (табл. 6).

Примечательно, что при оценке времени кровотечения в обеих сериях эксперимента не выявлено значимых различий между группой 5 новых образцов МПГИ и уже используемыми в клинической практике средствами. Но

Таблица 3. Уровень статистической значимости различий показателя «Время кровотечения» при травме печени, p

Название группы/ № группы		2	3	4	5	6
		Surgicel Fibrillar	Na-KMЦ	Na-KMЦ + коллаген (85/15)	Na-KMЦ + коллаген (75/25)	Na-KMЦ + коллаген (50/50)
1	Tachocomb	0,211	0,879	0,037*	0,622522	0,0004*
2	Surgicel Fibrillar		0,791	0,049*	0,363262	0,001*
3	Na-KMЦ			0,13	1	0,004*
4	Na-KMЦ + коллаген (85/15)				0,129	0,271
5	Na-KMЦ + коллаген (75/25)					0,003*

Примечание: * — статистически значимые различия ($p \leq 0,05$).

Таблица 4. Уровень статистической значимости отличий показателя «Объем кровопотери» при травме печени, *p*

Название группы/ № группы		2	3	4	5	6
		Surgicel Fibrillar	Na-KMЦ	Na-KMЦ + коллаген (85/15)	Na-KMЦ + коллаген (75/25)	Na-KMЦ + коллаген (50/50)
1	Tachocomb	0,001*	0,053	0,001*	0,003*	0,0002*
2	Surgicel Fibrillar		0,623	0,004*	0,85	0,0002*
3	Na-KMЦ			0,104	0,677	0,212
4	Na-KMЦ + коллаген (85/15)				0,006	0,623
5	Na-KMЦ + коллаген (75/25)					0,001*

Примечание: * — статистически значимые различия ($p \leq 0,05$).

различия обнаружены при оценке объема кровопотери в сравнении с группой 1. Стоит также отметить, что и между группами новых образцов МПГИ имеют место значимые различия в сериях эксперимента по обоим показателям.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В литературе широко представлены работы, посвященные оценке МПГИ на основе коллагена и производных целлюлозы (как правило, окисленная целлюлоза), которые уже внедрены в практику и являются своего рода стандартом для сравнения (к таким соответственно можно отнести Tachocomb и Surgicel Fibrillar). Тем не менее разработка новых образцов МПГИ в настоящее время — один из интенсивно развивающихся направлений ввиду высокого спроса на данные изделия и отсутствия удовлетворенности клинических специалистов имеющимися на рынке продуктами [13, 14]. Существуют целые школы и направления по изготовлению медицинских изделий, каждая из которых

придерживается определенного мнения относительно их состава. В большинстве случаев (зарубежными фирмами-производителями, зарекомендовавшими себя на рынке изделий медицинского назначения) в основе МПГИ используют коллаген животного происхождения или волокна окисленной и восстановленной целлюлозы, медицинский желатин и др. [15, 16].

Авторским коллективом накоплен опыт экспериментальной оценки МПГИ на основе морского коллагена (публикации об использовании которого в данном качестве в свободном доступе не представлены) и Na-KMЦ, которая известна своими положительными свойствами, такими как противовоспалительная активность, адгезивные свойства и гемостатический эффект [17, 18].

Учитывая полученные данные, можно говорить о том, что увеличение концентрации коллагена в составе МПГИ повышает его эффективность, уменьшая время кровотечения и объем кровопотери соответственно. Механизм кровоостанавливающего действия коллагена

Таблица 5. Уровень статистической значимости различий показателя «Время кровотечения» при травме селезенки, *p*

Название группы/ № группы		2	3	4	5	6
		Surgicel Fibrillar	Na-KMЦ	Na-KMЦ + коллаген (85/15)	Na-KMЦ + коллаген (75/25)	Na-KMЦ + коллаген (50/50)
1	Tachocomb	0,064	0,307	0,002*	0,472	0,0002*
2	Surgicel Fibrillar		0,791	0,0005*	0,791	0,0008*
3	Na-KMЦ			0,045*	0,733	0,003*
4	Na-KMЦ + коллаген (85/15)				0,006*	0,0002*
5	Na-KMЦ + коллаген (75/25)					0,012*

Примечание: * — статистически значимые различия ($p \leq 0,05$).

Таблица 6. Уровень статистической значимости различий показателя «Объем кровопотери» при травме селезенки, *p*

Название группы/ № группы		2	3	4	5	6
		Surgicel Fibrillar	Na-KMЦ	Na-KMЦ + коллаген (85/15)	Na-KMЦ + коллаген (75/25)	Na-KMЦ + коллаген (50/50)
1	Tachocomb	0,14	0,162	0,623	0,026*	0,054
2	Surgicel Fibrillar		0,623	0,028*	0,344	0,427
3	Na-KMЦ			0,121	0,571	0,678
4	Na-KMЦ + коллаген (85/15)				0,011*	0,017*
5	Na-KMЦ + коллаген (75/25)					0,791

Примечание: * — статистически значимые различия ($p \leq 0,05$).

изучен достаточно, и считается, что коллаген запускает процессы коагуляции и образования сгустка крови. Согласно нашим результатам, данное утверждение справедливо и при использовании изделий на основе морского коллагена глубоководного кальмара. Использование коллагена «морского» происхождения обладает рядом преимуществ, в частности низкой иммуногенной активностью (снижение риска анафилактических реакций, что возможно при использовании материалов на основе изделий из коллагена животного происхождения), при высокой гемостатической эффективности. Кровоостанавливающее действие коллагена потенцирует порозная структура Na-KMLЦ, которая адсорбирует жидкий компонент крови, увеличивая концентрацию форменных элементов в зоне контакта травмированной поверхности и МПГИ.

Такие изделия могут быть выполнены на производственных базах отечественных производителей изделий медицинского происхождения, без использования дорогостоящего импортного сырья. Последующие

исследования данных изделий (реакция тканей макроорганизма, манипуляционные свойства МПГИ интраоперационно и в эксперименте *in vitro*) позволят оценить возможность и перспективность их внедрения в клиническую практику хирургических стационаров.

ВЫВОДЫ

Рабочей гипотезой исследования является предположение об увеличении эффективности МПГИ за счет внесения в его состав коллагена (в том числе и морского происхождения). Опираясь на полученные данные, можно утверждать, что гипотеза получила обоснование ввиду наличия статистически значимых различий и уменьшения времени кровотечения и объема кровопотери в группе с использованием МПГИ (состав которого представлен равными долями коллагена и Na-KMLЦ). Результаты данной работы служат обоснованием для дальнейшего всестороннего тестирования разработанных МПГИ.

Литература

1. Abri B, Vahdati SS, Paknezhad S, et al. Blunt abdominal trauma and organ damage and its prognosis. *Journal of Analytical Research in Clinical Medicine*. 2016; 4 (4): 228–32. Available from: <https://doi.org/10.15171/jarcm.2016.038>.
2. Chiara O, Cimbanassi S, Bellanova G, et al. A systematic review on the use of topical hemostats in trauma and emergency surgery. *BMC Surgery*. 2018; 18 (1): 68. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12893-018-0398-z>.
3. Hickman DA, Pawlowski CL, Sekhon UDS, et al. Biomaterials and advanced technologies for hemostatic management of bleeding. *Advanced materials*. 2017; 30 (4): 1–73. Available from: <https://doi.org/10.1002/adma.201700859>.
4. Li X, Li YC, Chen M, et al. Chitosan/rectorite nanocomposite with injectable functionality for skin hemostasis. *J Mater Chem B*. 2018; 6 (41): 1–6. Available from: <https://doi.org/10.1039/c8tb01085d>.
5. Huang H, Chen H, Wang X, et al. Degradable and bioadhesive alginate-based composites: an effective hemostatic agent. *ACS Biomater Sci Eng*. 2019; 5 (10): 5498–505.
6. Biranje SS, Madiwale PV, Patankar KC, et al. Hemostasis and anti-necrotic activity of wound-healing dressing containing chitosan nanoparticles. *Int J Biol Macromol*. 2019; 121: 936–46.
7. Липатов В. А., Фрончек Э. В., Григорьян А. Ю., Северинов Д. А., Наимзада М., Закутаева Л. Ю. Оценка эффективности новых образцов местных кровоостанавливающих средств на основе хитозана после резекции печени в эксперименте. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. 2023; 1 (31): 89–96. Доступно по ссылке: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ108094>.
8. Буркова Н. В., Киричук О. П., Кузнецов С. И. Анализ активационных возможностей и гемолитической активности пленок хитозана при их контакте с клеточными элементами венозной крови человека *in vitro*. *Смоленский медицинский альманах*. 2018; 4: 207–10.
9. Исмаилов Б. А., Садыков Р. А., Ким О.В. Гемостатический имплантат из производных целлюлозы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019; 9: 56–61. Доступно по ссылке: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-169-9-56-61>.
10. Савицкий Д. С., Ткаченко А. Н. Патоморфологическое изучение гемостаза при травмах печени в эксперименте. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2019; 2 (71): 46–51.
11. Chen K, Wang F, Liu S, et al. In situ reduction of silver nanoparticles by sodium alginate to obtain silver-loaded composite wound dressing with enhanced mechanical and antimicrobial property. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2020; 148: 501–09.
12. Чарыев Ю. О., Аскеров Э. М., Рыжова Т. С., Муравлянцева М. М. Гемостатические препараты местного действия в современной хирургической практике. *Тверской медицинский журнал*. 2022; 1: 31–41.
13. Липатов В. А., Гаврилюк В. П., Северинов Д. А., Григорьян А. Ю. Оценка эффективности гемостатических материалов в остром эксперименте *in vivo*. *Анналы хирургической гепатологии*. 2021; 26 (2): 137–43. <https://doi.org/10.16931/10.16931/1995-5464.2021-2-137-143>.
14. Zhu X, Wang J, Wu S, et al. Biological application of novel biodegradable cellulose composite as a hemostatic material. *Mediators of Inflammation*. 2022; 1–8. Available from: <https://doi.org/10.1155/2022/4083477>.
15. Земляной А. Б. Средство местного гемостаза — текучая активная гемостатическая матрица. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. 2019; 5: 104–15. Available from: <https://doi.org/10.17116/hirurgia2019051104>.
16. Huang L, Liu GL, Kaye AD, et al. Advances in topical hemostatic agent therapies: a comprehensive update. *Adv Ther*. 2020; 37(10): 4132–4148. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01467-y>.
17. Alisherovich UK, Ugli KNB, Ugli KY, et al. Evaluation of the effectiveness of multi-stage surgical tactics in severe liver damage. *ReFocus*. 2023; 1 (2): 312–18. Available from: <https://doi.org/10.5281/zenodo.7592933>.
18. Tompeck AJ, Gajdhar AUR, Dowling M, et al. A comprehensive review of topical hemostatic agents: The good, the bad, and the novel. *J Trauma Acute Care Surg*. 2020; 88 (1): 1–21. Available from: <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000002508>.

References

1. Abri B, Vahdati SS, Paknezhad S, et al. Blunt abdominal trauma and organ damage and its prognosis. *Journal of Analytical Research in Clinical Medicine*. 2016; 4 (4): 228–32. Available from: <https://doi.org/10.15171/jarcm.2016.038>.
2. Chiara O, Cimbanassi S, Bellanova G, et al. A systematic review on the use of topical hemostats in trauma and emergency surgery. *BMC Surgery*. 2018; 18 (1): 68. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12893-018-0398-z>.

3. Hickman DA, Pawlowski CL, Sekhon UDS, et al. Biomaterials and advanced technologies for hemostatic management of bleeding. *Advanced materials*. 2017; 30 (4): 1–73. Available from: <https://doi.org/10.1002/adma.201700859> 4.
4. Li X, Li YC, Chen M, et al. Chitosan/rectorite nanocomposite with injectable functionality for skin hemostasis. *J Mater Chem B*. 2018; 6 (41): 1–6. Available from: <https://doi.org/10.1039/c8tb01085d>.
5. Huang H, Chen H, Wang X, et al. Degradable and bioadhesive alginate-based composites: an effective hemostatic agent. *ACS Biomater Sci Eng*. 2019; 5 (10): 5498–505.
6. Biranje SS, Madiwale PV, Patankar KC, et al. Hemostasis and anti-necrotic activity of wound-healing dressing containing chitosan nanoparticles. *Int J Biol Macromol*. 2019; 121: 936–46.
7. Lipatov VA, Fronchek JeV, Grigorjan AJu, Severinov DA, Naimzada M, Zakutaeva LJ. Ocenka jeffektivnosti novyh obrazcov mestnyh krovoostanavlivajushhih sredstv na osnove hitozana posle rezekcii pecheni v jeksperimente. *Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik im. akademika I. P. Pavlova*. 2023; 1 (31): 89–96. Dostupno po ssylke: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ108094>. Russian.
8. Burkova NV, Kirichuk OP, Kuznecov SI. Analiz aktivacionnyh vozmozhnostej i gemoliticheskoy aktivnosti plenok hitozana pri ih kontakte s kletochnymi jelementami venoznoj krovi cheloveka in vitro. *Smolenskij medicinskij al'manah*. 2018; 4: 207–10. Russian.
9. Ismailov BA, Sadykov RA, Kim OV. Gemostaticeskij implantat iz proizvodnyh celljulozy. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija*. 2019; 9: 56–61. Dostupno po ssylke: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-169-9-56-61>. Russian.
10. Savickij DS, Tkachenko AN. Patomorfologicheskoe izuchenie gemostaza pri travmah pecheni v jeksperimente. *Profilakticheskaja i klinicheskaja medicina*. 2019; 2 (71): 46–51. Russian.
11. Chen K, Wang F, Liu S, et al. In situ reduction of silver nanoparticles by sodium alginate to obtain silver-loaded composite wound dressing with enhanced mechanical and antimicrobial property. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2020; 148: 501–09.
12. Charyev JuO, Askerov JeM, Ryzhova TS, Muravljanceva MM. Gemostaticheskie preparaty mestnogo dejstvija v sovremennoj hirurgicheskoy praktike. *Tverskoj medicinskij zhurnal*. 2022; 1: 31–41. Russian.
13. Lipatov VA, Gavriljuk VP, Severinov DA, Grigorjan AJu. Ocenka jeffektivnosti gemostaticheskih materialov v ostrom jeksperimente in vivo. *Annaly hirurgicheskoy gepatologii*. 2021; 26 (2): 137–43. <https://doi.org/10.16931/10.16931/1995-5464.2021-2-137-143>. Russian.
14. Zhu X, Wang J, Wu S, et al. Biological application of novel biodegradable cellulose composite as a hemostatic material. *Mediators of Inflammation*. 2022: 1–8. Available from: <https://doi.org/10.1155/2022/4083477>.
15. Zemljanoj A. B. Sredstvo mestnogo gemostaza — tekuchaja aktivnaja gemostaticheskaja matrica. *Hirurgija. Zhurnal im. N. I. Pirogova*. 2019; 5: 104–15. Available from: <https://doi.org/10.17116/hirurgia2019051104>. Russian.
16. Huang L, Liu GL, Kaye AD, et al. Advances in topical hemostatic agent therapies: a comprehensive update. *Adv Ther*. 2020; 37(10): 4132–4148. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01467-y>.
17. Alisherovich UK, Ugli KNB, Ugli KY, et al. Evaluation of the effectiveness of multi-stage surgical tactics in severe liver damage. *ReFocus*. 2023; 1 (2): 312–18. Available from: <https://doi.org/10.5281/zenodo.7592933>.
18. Tompeck AJ, Gajdhar AUR, Dowling M, et al. A comprehensive review of topical hemostatic agents: The good, the bad, and the novel. *J Trauma Acute Care Surg*. 2020; 88 (1): 1–21. Available from: <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000002508>.