

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА ИЗМЕНЕНИЙ В ЗОНЕ РАЗМЕЩЕНИЯ ОБРАЗЦОВ КОМБИНИРОВАННЫХ ГУБЧАТЫХ КРОВООСТАНАВЛИВАЮЩИХ СРЕДСТВ

© Лазаренко С.В., Липатов В.А., Денисов А.А., Иванов А.В.

Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Цель – изучение реакции тканей образцов комбинированных губчатых кровоостанавливающих средств при подкожной имплантации в эксперименте *in vivo*.

Материалы и методы. Сформировано 7 групп исследования. Под общей ингаляционной анестезией крысам-самцам породы Вистар производили рассечение кожного и подкожно-жирового слоев по паравертебральной линии справа длиной 7 см. Тупым путем в подкожной клетчатке формировали два кармана между мышечным и кожным слоями по обе стороны от разреза глубиной 3,5 см на протяжении всего разреза. В каждый карман помещали изучаемые образцы размером 2х2 см. Операционную рану ушивали наглухо с захватом мышечного слоя с целью изоляции карманов, содержащих экспериментальные образцы. Животные были выведены на 7-е, 14-е и 28-е сутки после размещения ГПКС в подкожно-жировой клетчатке. После этого была проведена аутопсия с последующим морфологическим исследованием. Для статистической обработки результатов определяли медиану $Me [25; 75]$. Для проверки статистической значимости определяли с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Считали допустимым для экспериментальных медико-биологических исследований уровень $p \leq 0,05$.

Результаты. В опытной группе №1 (Na-КМЦ+коллаген 15%) на всех сроках наблюдения отмечается практически равномерное распределение волокнистого слоя капсулы, а в опытной группе № 2 (Na-КМЦ+коллаген 25%) – снижается выраженность волокнистого слоя капсулы к 28-м суткам эксперимента. В опытной группе № 3 (Na-КМЦ+коллаген 50%) отмечается увеличение толщины волокнистого слоя капсулы вокруг исследуемых образцов.

Заключение. Анализ полученных данных в трех сериях эксперимента с подкожным размещением комбинированной губки, состоящей из коллагена и Na-КМЦ возрастающей концентрации, показал, что увеличение доли коллагена относительно содержания КМЦ в ГПКС приводит к усилению воспалительной реакции в области его стояния, что подтверждается статистической значимостью отличий ($p < 0,05$).

Ключевые слова: гемостаз; полимерные губчатые средства; биосовместимость; реакция тканей; коллаген морского происхождения; натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы.

Лазаренко Сергей Викторович – канд. мед. наук, доцент кафедры урологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-7200-4508. E-mail: lazarenkosv@kursksmu.net

Липатов Вячеслав Александрович – д-р мед. наук, профессор, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-6121-7412. Email: dri@yandex.ru

Денисов Артём Александрович – ассистент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-5034-8580. E-mail: denisovaa@kursksmu.net

Иванов Александр Викторович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой гистологии, эмбриологии, цитологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-2412-0475. Email: IvanovAV@kursksmu.net

В целом проблема остановки паренхиматозных кровотечений содержит много нерешенных вопросов, что побуждает к поиску современных и малотравматичных способов достижения эффективного и надежного гемостаза [1, 2].

Поскольку главной особенностью повреждений паренхиматозных органов является развитие длительно не останавливающегося кровотечения, основные усилия исследователей направлены на разработку новых эффективных методов борьбы с этим осложнением – модификацию классических гемостатических швов (по Оппелю, Замошину, Кузнецову-Пенскому, Овре, Телкову, Жордану и т.д.) и гемостатических имплантов [3-5].

Спектр средств местного действия разнообразен и представлен множеством видов губок, пленок, комбинированных имплантов на основе коллагена, желатина, окисленной целлюлозы, крахмала и пр. [6]. Материал, из которого изго-

тавливают местные гемостатические средства, может быть пропитан прокоагулянтами (тромбином, фибриногеном, фактором VIII, XIII и т.д.) или веществами, активирующими процессы свертывания крови (аминокапроновая и транексамовая кислоты), способствующими образованию фибриновых и смешанных тромбов в артериолах, венах и капиллярах [6-10].

При сравнительной оценке и выборе гемостатических материалов рассматривают их безопасность, эффективность, удобство в использовании, стоимость, доступность и другие параметры [11-13].

Приоритетным направлением исследований и разработок в медицине является разработка новых биосовместимых и биodeградируемых материалов для хирургии. В этой связи представляют большой интерес гемостатические средства, для получения которых в качестве ис-

ходного сырья используют природные биополимеры, например, целлюлозу [14].

Таким образом, несмотря на интенсивное развитие хирургии, ряд вопросов хирургического лечения больных с травмой паренхиматозных органов остается нерешенным. Это и послужило поводом для разработки и проведения сравнительного изучения новых образцов губчатых полимерных кровоостанавливающих средств (ГКПС), которые наиболее полно соответствовали бы требованиям, предъявляемым к местным гемостатическим имплантам: обеспечение в минимальный срок полного прекращения капиллярного и паренхиматозного кровотечения; предотвращение возобновления кровотечения; отсутствие раздражающего действия на окружающие ткани; нетоксичность; отсутствие влияния на функцию гемостаза в общем

кровоотоке; высокая адгезивная и адсорбционная способности; способность к быстрому и эффективному формированию тромба; способность к биodeградации в условиях макроорганизма; противовоспалительная и антимикробная активность [15, 16]. Целью исследования является изучение реакции тканей образцов комбинированных губчатых кровоостанавливающих средств при подкожной имплантации в эксперименте in vivo.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для выполнения цели исследования сформировано 7 экспериментальных групп, описанных в таблице 1.

Таблица 1
Table 1

Характеристика групп исследования
Characteristics of study groups

Название Name	Производитель Manufacturer	Группа Group	Состав Composition
Опытные образцы губчатых кровоостанавливающих средств: Na-КМЦ+ коллаген Experimental samples of spongy hemostatic agents: Na-CMC + collagen	ЛЭХиО и ИЛМИ НИИ ЭМ КГМУ ESOL and MDTL EM Research Institute KSMU	1	4% гель Na-КМЦ, 15% коллагена 4% Na-CMC gel, 15% collagen
		2	4% гель Na-КМЦ, 25% коллагена 4% Na-CMC gel, 25% collagen
		3	4% гель Na-КМЦ, 50% коллагена 4% Na-CMC gel, 50% collagen
		4	4% гель Na-КМЦ 4% Na-CMC gel
Губка гемостатическая коллагеновая (ГКГ) Hemostatic collagen sponge (HCS)	ООО «Лужский завод «Белкозин»», Россия LLC Luzhsky Plant Belkozin, Russia	5	На 1 г: коллаген, субстанция – раствор 2% – 49 г (0,98 г сухого коллагена), нитрофурал (фурацилин) – 0,0075 г, борная кислота – 0,0125 г. Per 1 g: collagen, substance – 2% solution – 49 g (0.98 g dry collagen), nitrofuril (furacilin) – 0.0075 g, boric acid – 0.0125 g.
Средство кровоостанавливающее Surgicel Fibrillar Hemostatic agent Surgicel Fibrillar	JOHNSON&JOHNSON, США/USA	6	7-слойный гемостатический материал на нетканой основе оксидированной и регенерированной целлюлозы 7-layer hemostatic material on a non-woven base of oxidized and regenerated cellulose
Пластина кровоостанавливающая «Тахокомб» Hemostatic plate «Tachocomb»	TAKEDA, Австрия / Austria	7	Коллагеновая губка, с содержанием в 1 см ² активных веществ: фибриноген 5,5 мг; тромбин 2 МЕ; альбумин 2,9 мг; L-аргинина гидрохлорид 2,8 мг; коллаген 2,1 мг; натрия хлорид 1,5 мг; натрия цитрат 0,4 мг; рибофлавин 18,2 мкг Collagen sponge, containing in 1 cm ² of active substances: fibrinogen 5.5 mg; thrombin 2 IU; albumin 2.9 mg; L-arginine hydrochloride 2.8 mg; collagen 2.1 mg; sodium chloride 1.5 mg; sodium citrate 0.4 mg; riboflavin 18.2 mcg

Исследование выполняли в стерильных условиях операционного блока лаборатории экспериментальной хирургии и онкологии НИИ экспериментальной медицины ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России.

Под общей ингаляционной анестезией (наркозный аппарат RWD Life Science R340 Isoflurane, производитель: Hi Tech North Rd, Nanshan Dist., Shenzhen, Guangdong Province, China, концентрация изофлюрана во вдыхаемой газовой смеси – 3%, поток воздуха – 0,4 л/мин.) после стандартной трехкратной обработки операционного поля крысам-самцам линии Вистар (массой 200-250 г) производили рассечение кожного и подкожно-жирового слоев по паравертебральной линии справа длиной 7 см. Тупым путем в подкожной клетчатке формировали два кармана между мышечным и кожным слоями по обе стороны от разреза глубиной 3,5 см на протяжении всего разреза. В каждый карман помещали образец ГПКС (губчатое полимерное кровоостанавливающее средство)

размером 2х2 см. Операционную рану ушивали наглухо с захватом мышечного слоя с целью изоляции карманов, содержащих экспериментальные образцы (рис. 1). Животные были выведены на 7-е, 14-е и 28-е сутки после размещения ГПКС в подкожно-жировой клетчатке.

Сроки выведения животных из эксперимента обусловлены сменой фаз воспаления (экссудативная фаза, фаза пролиферации и фаза ремоделирования). Время наступления фаз воспаления при исследовании реакции организма на введение материалов различного происхождения ранее определены в ходе проведенных многочисленных, в том числе, собственных исследований [9, 11, 14]. В каждом случае была произведена аутопсия с иссечением участка справа и слева от паравертебральной линии в местах размещения ГПКС для морфологического анализа реакции тканей на исследуемое средство, темпов его биodeградации. Всего выполнено 210 вмешательств на животных. Полученные данные подвергали статистической обработке.

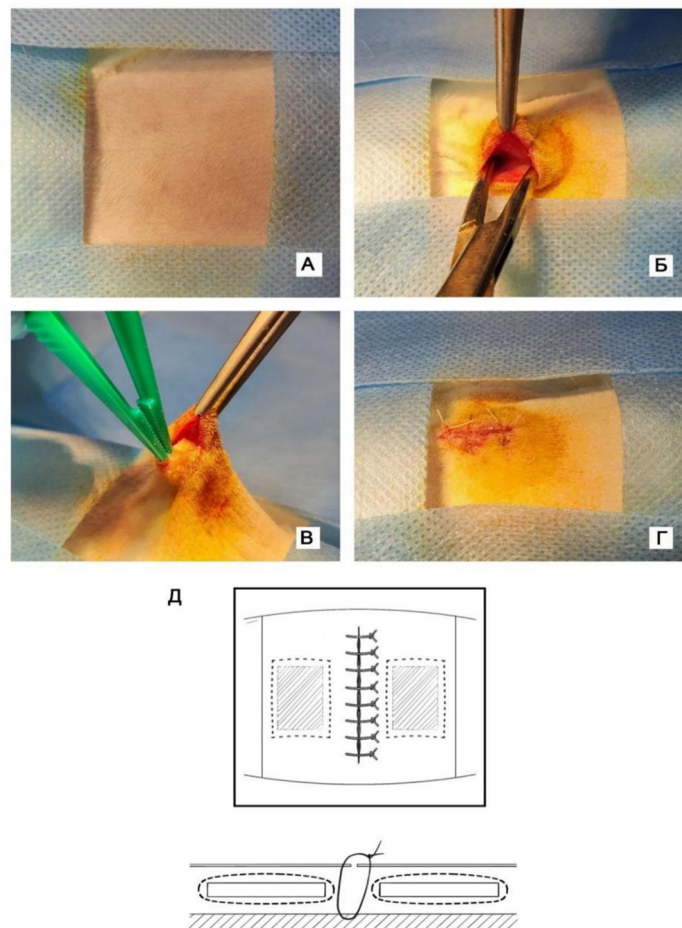


Рис. 1. Этапы подкожного размещения образцов изучаемых ГПКС в подкожной клетчатке с формированием карманов по обе стороны от срединной линии (А-Г – этапы эксперимента, Д – схематическое изображение размещенных в подкожной клетчатке образцов).

Fig. 1. Stages of subcutaneous placement of samples of the studied HPCS in the subcutaneous tissue with the formation of pockets on both sides of the midline (A-G – stages of the experiment, Д – schematic representation of samples placed in the subcutaneous tissue).

В качестве средних величин использовали медиану, 25 и 75 квартили (Me [MQR]). Для проверки статистической значимости различий средних величин изучаемых признаков в исследуемых группах, определяли критерий Краскела-Уоллиса. Считали допустимой для экспериментальных медико-биологических исследований величину ошибки (вероятность ошибочно отклонить нулевую гипотезу) 5% (уровень $p \leq 0,05$). В качестве программной среды использовали лицензионную версию программы Statistica 13 (производитель Dell Software Company, Round Rock, Texas, USA) (лицензия ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России); GraphPad Prism 9.5.1 (GraphPad Software, San Diego, California) (триал-версия).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После аутопсии и забора материала макроскопически у всех животных при последующей микроскопии (на 7-е сутки) вокруг имплантированного материала определяется равномерной толщины волокнистая соединительнотканная капсула. Полость, имеющая разные размеры, где находился материал в виде разноразмерных скоплений, разделена клеточно-волокнистыми трабекулами, состоящими из пучков молодых коллагеновых волокон, преимущественно юных фибробластов, лимфоцитов и макрофагов (рис. 2, 4). На 28-е сутки наблюдения отмечается увеличение толщины капсулы (рис. 3, 5).

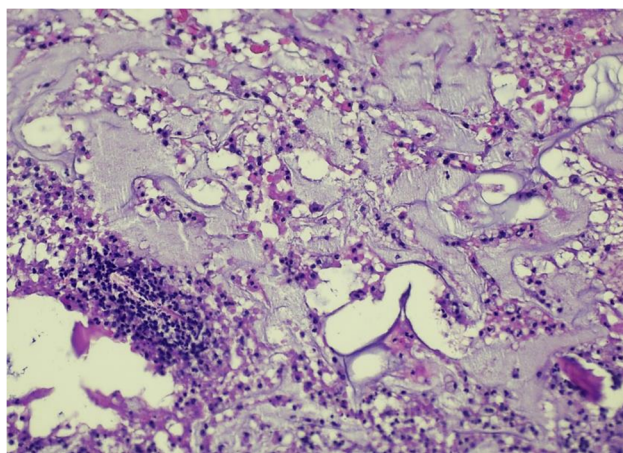


Рис. 2. Микрофотография. 7 суток после размещения в подкожно-жировой клетчатке образцов Na-КМЦ+коллаген 50%. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 200$.

Fig. 2. Micrograph. 7 days after placement of Na-CMC+50% collagen samples in the subcutaneous fat tissue. Hematoxylin and eosin staining. Magnification $\times 200$.

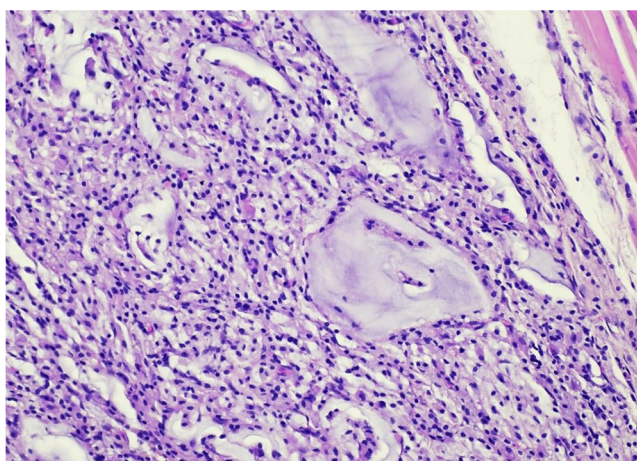


Рис. 3. Микрофотография. 28 суток после размещения в подкожно-жировой клетчатке образцов Na-КМЦ+коллаген 50%. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 200$.

Fig. 3. Micrograph. 28 days after placement of Na-CMC+50% collagen samples in the subcutaneous fat tissue. Hematoxylin and eosin staining. Magnification $\times 200$.

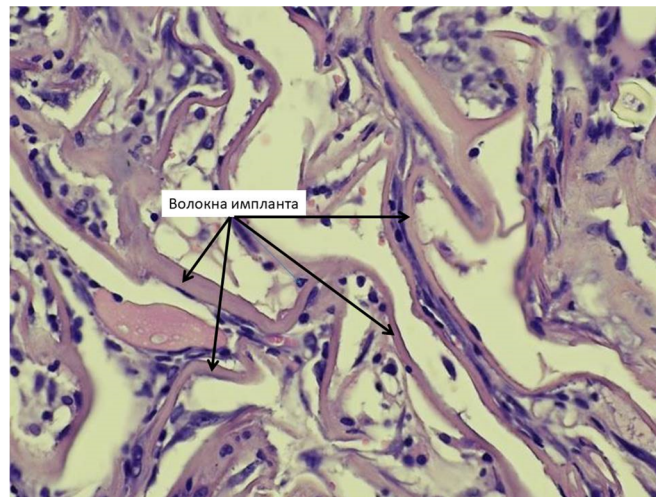


Рис. 4. Микрофотография. Образец «Тахокомб» на 7-е сутки размещения в подкожно-жировой клетчатке. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 400$.

Fig. 4. Micrograph. Sample of "Tachocomb" on the 7th day of placement in the subcutaneous fat. Hematoxylin and eosin staining. Magnification $\times 400$.

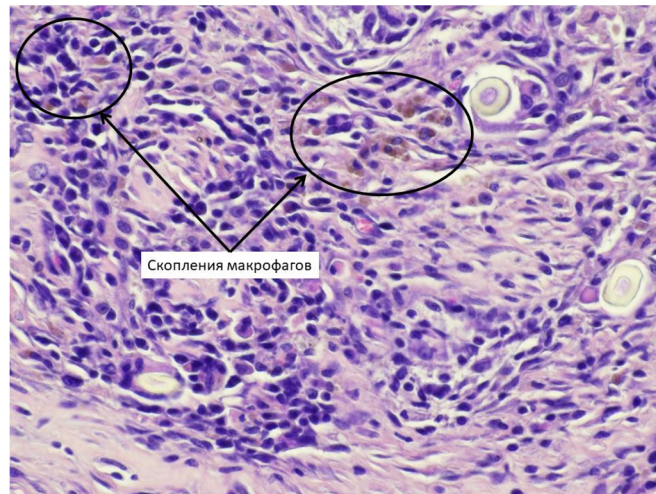


Рис. 5. Микрофотография. Образец «Тахокомб» на 28-е сутки после размещения в подкожно-жировой клетчатке. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 400$.

Fig. 5. Micrograph. Sample of "Tachocomb" on the 28th day after placement in the subcutaneous fat. Hematoxylin and eosin staining. Magnification $\times 400$.

Важным критерием сравнения является клеточный состав капсулы и выраженность соединительнотканного компонента (волокнуистой ткани) (рис. 6). Так, в группе Na-КМЦ+коллаген 15% на всех сроках наблюдения отмечается практически равномерное распределение волокнистого слоя капсулы, а в группе Na-КМЦ+коллаген 25% – постепенно снижается выраженность волокнистого слоя капсулы к 28-м суткам эксперимента. И, наоборот, в группе Na-КМЦ+коллаген 50% отмечается увеличение толщины волокнистого слоя капсулы вокруг исследуемых образцов.

Интегральная оценка клеточного состава капсулы проводилась путем расчета клеточного индекса (КИ) – отношение количества клеток-резидентов к общему количеству клеток-нерезидентов. При этом во всех группах исследования обнаружено увеличение уровня КИ

по мере увеличения срока эксперимента (от 7 до 28 суток соответственно), что говорит о преобладании соединительнотканного компонента капсулы над клеточно-воспалительным (рис. 7). Наибольшие значения КИ отмечены в группе ГКГ на 28-е сутки, а показатели разработанных изделий (в частности, Na-КМЦ + коллаген 50%) незначительно уступали данному образцу и тоже достигали высоких значений.

Гистологические изменения в тканях вокруг образцов подтверждались уровнем гидроксипролина в местах размещения ГПКС. В опытных группах на всех сроках наблюдения отмечается тенденция повышения уровня гидроксипролина с увеличением концентрации коллагена в образцах: 1 $\rightarrow$ 2 $\rightarrow$ 3. В большинстве сравнений данная тенденция носила статистически значимый характер ($p < 0,05$).

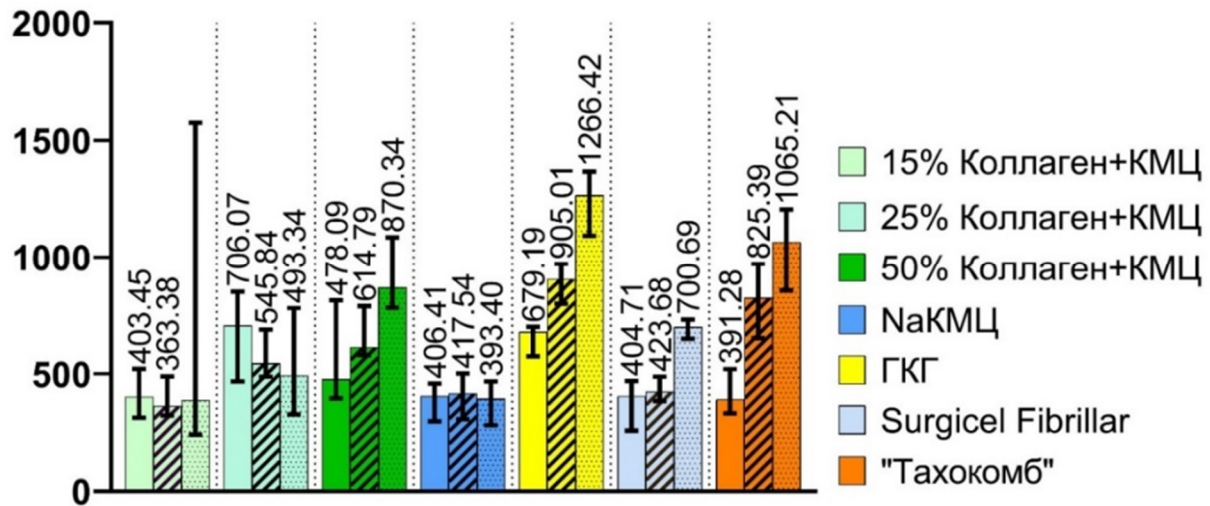


Рис. 6. Диаграмма. Толщина волокнистого слоя вокруг исследуемых образцов после подкожного размещения на 7-е, 14-е, 28-е сутки.

Fig. 6. Diagram. Thickness of the fibrous layer around the test samples after subcutaneous placement on the 7th, 14th, 28th day.

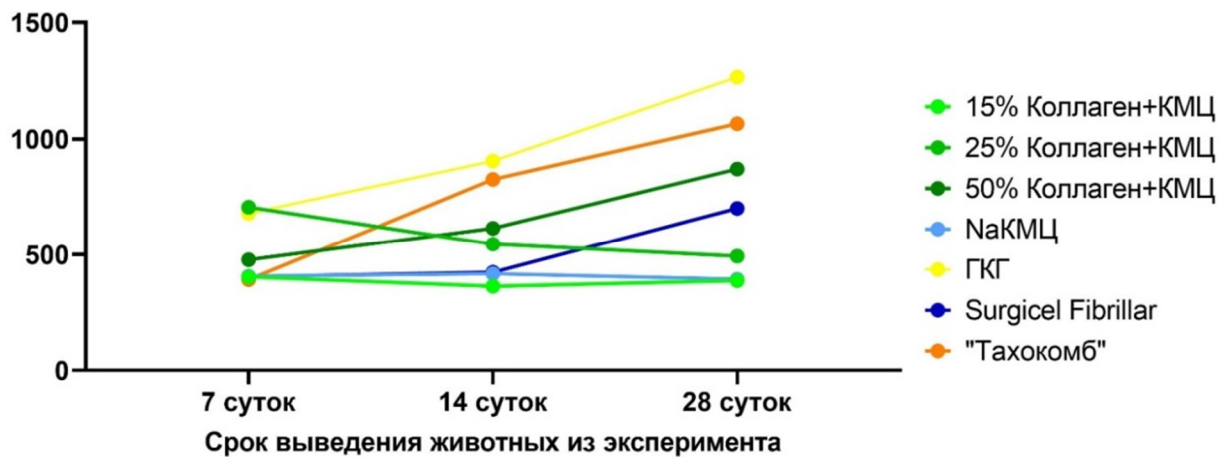


Рис. 7. Динамика изменения толщины волокнистого слоя капсулы вокруг исследуемых образцов после подкожного размещения на 7-е, 14-е, 28-е сутки.

Fig. 7. Dynamics of changes in the thickness of the fibrous layer of the capsule around the studied samples after subcutaneous placement on the 7th, 14th, 28th day.

Таким образом, анализ полученных данных в трех сериях эксперимента с подкожным размещением комбинированной губки, состоящей из коллагена и Na-КМЦ возрастающей концентрации, показал, что увеличение доли коллагена относительно содержания КМЦ в ГПКС приводит к усилению воспалительной реакции в области его стояния, что подтверждается статистической значимостью отличий ($p < 0,05$).

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование выполняли под наблюдением Регионального этического комитета при ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России (протокол № 3 от 16.11.2020 г.) в соответствии с приказом Минздрава РФ от 01.04.2016 № 199Н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики»; ГОСТом 31891-2012 «Применение Принципов GLP к исследованиям in vitro», ГОСТом 33215-2014 от 07.01.2016 г., «Руководство по содержанию и уходу за лаборатор-

ными животными», ГОСТом 33216-2014 «Правила работы с лабораторными грызунами и кроликами», «Руководство по содержанию и использованию животных для экспериментов и в научных целях».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Лазаренко С.В. – выполнение вмешательств, морфометрия, исследование препаратов, статистическая обработка данных; Липатов В.А. – идея проведения исследования, разработка дизайна исследования, общей концепции проведения работы; Денисов А.А. – выполнение оперативного вмешательства на животных; Иванов А.В. – выполнение морфологического исследования, описание гистоло-

гической картины, консультирование по результатам исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Воронцов А.К., Пархисенко Ю.А., Чередников Е.Ф., Климашевич А.В., Баранников С.В., Черных А.В., Безалтынных А.А. Экспериментальное обоснование применения нового метода хирургического гемостаза обширных травматических повреждений печени. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2023;20(2):45–50. [Voronstov A.K., Parkhisenko Yu.A., Cherednikov E.F., Klimashevich A.V., Barannikov S.V., Chernykh A.V., Bezaltynnykh A.A. Experimental substantiation of the application of a new method of surgical hemostasis of extensive traumatic liver injuries. *Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2023;20(2):45–50 (in Russ.)]. EDN: HSJMKR.
2. Fontes C.E.R., Mardegam M.J., Prado-Filho O.R., Ferreira M.V. Comparative analysis of surgical hemostatic sponges in liver injury: study in rats. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*. 2018;31(1):Art.e1342. DOI: 10.1590/0102-672020180001e1342.
3. Роткин Е.А., Агаларян А.Х., Агаджанян В.В. Особенности диагностики и лечения повреждений паренхиматозных органов живота при политравме. *Политравма*. 2023;(1):29–33 [Rot'kin E.A., Agalaryan A.Kh., Agadzanyan V.V. Features of diagnostics and treatment of injuries to parenchymatous abdominal organs in polytrauma. *Politravma*. 2023;(1):29–33 (in Russ.)]. EDN: KJVXLO.
4. Сварич В.Г., Сварич В.А. Гемостаз при центральном разрыве печени у ребенка. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. 2023;(2):115–119. [Svarich V.G., Svarich V.A. Hemostasis for central rupture of liver in a child. *Khirurgiya. Zhurnal im. N. I. Pirogova*. 2023;(2):115–119 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/hirurgia2023021115. EDN: EIEHXY.
5. Garcia I.C., Villalba J.S., Iovino D. Liver Trauma: Until When We Have to Delay Surgery? *A Review. Life (Basel)*. 2022;12(5):Art.694. DOI: 10.3390/life12050694.
6. Simpson A., Shukla A., Brown A.C. Biomaterials for Hemostasis. *Annual review of biomedical engineering*. 2022;24:111–135. DOI: 10.1146/annurev-bioeng-012521-101942.
7. Горский В.А., Агапов М.А., Протасов А.В., Исхаков Р.Р. Применение фибрин-коллагеновой субстанции при повреждениях селезенки. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2013;(12):73–77 [Gorskiy V.A., Agapov M.A., Protasov A.V., Iskhakov R.R. The use of fibrin-collagen substance in case of spleen injuries. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2013;(12):73–77 (in Russ.)]. EDN: PZLJDD.
8. Ванина А.С., Грехнева Е.В., Кудрявцева Т.Н., Липатов В.А., Денисов А.А. Создание гемостатических полимерных материалов и оценка их сорбционных свойств. Проблемы науки. Химия, химическая технология и экология : Сборник материалов Всероссийской научно-технической конференции, Новомосковск, 31 октября–02 ноября 2022 года. Тула: Аквариус. 2022:350–354. [Vani na A.S., Grekhneva E.V., Kudryavtseva T.N., Lipatov V.A., Denisov A.A. Creation of hemostatic polymer materials and evaluation of their sorption properties. Problems of science. Chemistry, Chemical technology and Ecology : Proceedings of the All-Russian Scientific and Technical Conference, Novomoskovsk, October 31–November 02, 2022. Tula: Akvarius. 2022:350–354. (in Russ.)].
9. Кабак В.А., Белозерская Г.Г., Момот А.П., Неведрова О.Е., Логвинова Ю.С., Калелова А.В., Акопьян Л.В. Оценка эффективности гемостатического действия тромбина в экспериментах *in vivo* и *in vitro*. *Бюллетень медицинской науки*. 2023;3(31):36–45 [Kabak V.A., Belozerskaya G.G., Momot A.P., Nevedrova O.E., Logvinova Yu.S., Kalllova A.V., Akopyan L.V. Evaluation of the effectiveness of the hemostatic action of thrombin in experiments "in vivo" and "in vitro". *Byulleten' meditsinskoy nauki*. 2023;3(31):36–45 (in Russ.)]. DOI 10.31684/25418475-2023-3-36. EDN: HEXSNP.
10. Pekrul I., Schachtner T., Zwißler B., Möhnle P. Tranexamic acid for bleeding prophylaxis in orthopedic surgery and trauma-standard or customized therapy? *Der Anaesthetist*. 2021;70(6):515–521. DOI 10.1007/s00101-021-00928-5.
11. Белозерская Г.Г., Момот А.П., Пыхтеева М.Б., Белозеров Д.Е., Бычичко Д.Ю., Неведрова О.Е., Кабак В.А., Малихина Л.С., и др. Сравнительная оценка гемостатических свойств локальных покрытий на основе каппа-каррагинана *in vitro*. *Клиническая физиология кровообращения*. 2019;16(2):148–157. [Belozerskaya G.G., Momot A.P., Pykhteyeva M.V., Belozarov D.E., Bychichko D.Yu., Nevedrova O.E., Kabak V.A., Malykhina L.S., et al. Comparative evaluation of the hemostatic properties of local coatings based on kappa-carrageenan *in vitro*. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya*. 2019;16(2):148–157 (in Russ.)]. DOI: 10.24022/1814-6910-2019-16-2-148-157. EDN: ZUQAIH.
12. Давыденко В.В., Власов Т.Д., Доброскок И.Н., Бражникова Е.Н., Забивалова Н.М. Сравнительная эффективность аппликационных гемостатических средств местного действия при остановке экспериментального паренхиматозного и артериального кровотечения. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2015;8(2):186–194. [Davydenko V.V., Vlasov T.D., Dobroskok I.N., Brazhnikova E.N., Zabivalova N.M. Comparative effectiveness of topical hemostatic agents in stopping experimental parenchymal and arterial bleeding. *Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii*. 2015;8(2):186–194. (in Russ.)]. EDN: ULZGUR.
13. Липатов В.А., Бордунова М.А., Панов А.А., Денисов А.А. К вопросу классификации местных кровоостанавливающих средств. *Innova*. 2022;4(29):38–41 [Lipatov V.A., Bordunova M.A., Panov A.A., Denisov A.A. On the issue of classification of local hemostatic agents. *Innova*. 2022;4(29):38–41 (in Russ.)]. DOI: 10.21626/innova/2022.4/08. EDN: NVRDZI.
14. Sun W., Gregory D.A., Tomeh M.A., Zhao X. Silk fibroin as a functional biomaterial for tissue engineering. *International journal of molecular sciences*. 2021;22(3):Art.1499. DOI 10.3390/ijms22031499.

15. Солдатова Д.С., Бежин А.И., Ишунина Т.А. Эффективность комбинированного средства с гемостатической и противоспаечной активностью при операциях на печени в эксперименте. *Анналы хирургической гепатологии*. 2020;25(4):126–135 [Soldatova D.S., Bezhin A.I., Ishunina T.A. Effectiveness of a combined agent with hemostatic and anti-adhesive activity in liver surgery in an experiment. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2020;25(4):126–135 (in Russ.)]. DOI 10.16931/1995-5464.20204126-135. EDN: MAUKOP/
 16. Хатъков И.Е., Израйлов Р.Е., Панкратов А.А., Жданов А.В. Эндовидеохирургические вмешательства при травме груди и живота. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. 2016;(1):15–19. [Khat'kov I.E., Izrailov R.E., Pankratov A.A., Zhdanov A.V. Opportunities of endovideosurgical interventions in thoracic and abdominal trauma. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2016;(1):15–19. (in Russ.)]. EDN: VOATPP.
 17. Липатов В.А., Северинов Д.А., Крюков А.А., Саакян А.Р. Этические и правовые аспекты проведения экспериментальных биомедицинских исследований in vivo. Часть II. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2019;27(2):245–257 [Lipatov V.A., Severinov D.A., Kryukov A.A., Saakyan A.R. Ethical and legal aspects of in vivo experimental biomedical research of the conduct. Part II. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I. P. Pavlova*. 2019;27(2):245–257 (in Russ.)]. DOI: 10.23888/PAVLOVJ2019272245-257. EDN: GIEJQL
- Поступила в редакцию 18.02.2025
Подписана в печать 25.04.2025

Для цитирования: Лазаренко С.В., Липатов В.А., Денисов А.А., Иванов А.В. Гистологическая картина изменений в зоне размещения образцов комбинированных губчатых кровоостанавливающих средств. *Человек и его здоровье*. 2025;28(1):4–12. DOI: 10.21626/vestnik/2025-1/01. EDN: UHFVFG.

HISTOLOGICAL PICTURE OF CHANGES IN THE AREA OF PLACEMENT OF SAMPLES OF COMBINED SPONGE HEMOSTATIC AGENTS

© Lazarenko S.V., Lipatov V.A., Denisov A.A., Ivanov A.V.

Kursk State Medical University (KSMU)

3, K. Marx Str., Kursk, Kursk region, 305041, Russian Federation

Objective – to study the tissue reaction of samples of combined sponge hemostatic agents during subcutaneous implantation *in vivo*.

Materials and methods. Seven study groups were formed. Under general inhalation anesthesia, male Wistar rats were subjected to a 7-cm-long cut through the skin and subcutaneous fat layers along the paravertebral line on the right. Two pockets were bluntly made in the subcutaneous tissue between the muscle and skin layers on both sides of the cut, 3.5 cm deep, along the entire length of the cut. The studied samples measuring 2 x 2 cm were placed in each pocket. The surgical wound was tightly sutured, capturing the muscle layer in order to isolate the pockets containing the experimental samples (Figure 1). The animals were excised on the 7th, 14th, and 28th days after placement of the HPCS in the subcutaneous fat. An autopsy was then performed, followed by morphological examination. For statistical processing of the results, the median Me [25; 75] was determined. To check the statistical significance, the Kruskal-Wallis criterion was used. The level of $p \leq 0.05$ was considered acceptable for experimental biomedical studies.

Results. In experimental group #1 (Na-CMC+15% collagen), an almost uniform distribution of the fibrous layer of the capsule was noted at all observation periods, and in experimental group #2 (Na-CMC+25% collagen), the severity of the fibrous layer of the capsule decreased by the 28th day of the experiment. In experimental group #3 (Na-CMC + 50% collagen), an increase in the thickness of the fibrous layer of the capsule around the studied samples was noted.

Conclusion. Analysis of the obtained data in three series of experiments with subcutaneous placement of a combined sponge consisting of collagen and Na-CMC of increasing concentration showed that an increase in the proportion of collagen relative to the content of CMC in the HPCS leads to an increase in the inflammatory reaction in the area of its placement, which is confirmed by the statistical significance of the differences ($p < 0.05$).

Keywords: hemostasis; polymer sponges; biocompatibility; tissue reaction; collagen of marine origin; sodium salt of carboxymethyl-cellulose.

Lazarenko Sergey V. – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Urology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-7200-4508. E-mail: lazarenkosv@kursksmu.net

Lipatov Vyacheslav A. – Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector for Research and Innovative Development, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-7200-4508. E-mail: lazarenkosv@kursksmu.net

Denisov Artem A. – Assistant of the department of operative surgery and topographic anatomy, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-5034-8580. E-mail: denisovaa@kursksmu.net

Ivanov Alexander V. – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Histology, Embryology, Cytology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-2412-0475. Email: IvanovAV@kursksmu.net

COMPLIANCE WITH PRICIPLES OF ETHICS

The study was carried out under the supervision of the Regional Ethics Committee of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education KSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol No. 3 dated November 16, 2020) in accordance with the order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated April 1, 2016 No. 199N "On approval of the rules of good laboratory practice"; GOST 31891-2012 "Application of GLP Principles to In Vitro Studies", GOST 33215-2014 dated 07.01.2016, "Guidelines for the Maintenance and Care of Laboratory Animals", GOST 33216-2014 "Rules for Working with Laboratory Rodents and Rabbits", "Guidelines for the Maintenance and Use of Animals for Experiments and Scientific Purposes".

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

SOURCE OF FINANCING

The authors declare no source of financing.

AUTHORS CONTRIBUTION

Lazarenko S.V. – description of results, statistical processing of data; Lipatov V.A. – development of the study design, general concept of the work; Denisov A.A. – performing surgical intervention on animals; Ivanov A.V. – performing morphological research.

Received 18.02.2025

Accepted 25.04.2025

For citation: Lazarenko S.V., Lipatov V.A., Denisov A.A., Ivanov A.V. Histological picture of changes in the area of placement of samples of combined sponge hemostatic agents. *Humans and their health*. 2025;28(1):4–12. DOI: 10.21626/vestnik/2025-1/01. EDN: UHFWFG.