

ПРИМЕНЕНИЕ КАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ ПАРЕНХИМАТОЗНЫХ ОРГАНОВ

© В.А. Липатов¹, Т.Н. Кудрявцева², Д.А. Северинов¹

Курский государственный медицинский университет, Курск, Российская Федерация (1)
Курский государственный университет, Курск, Российская Федерация (2)

Важнейшими задачами современной хирургии являются обеспечение надёжного гемостаза при оперативных вмешательствах и минимальной кровопотери при травме внутренних органов, а также разработка и внедрение в практическое здравоохранение эффективных кровосберегающих технологий. В последние годы одной из главных задач абдоминальной хирургии паренхиматозных органов стал поиск новых эффективных кровоостанавливающих средств, способных заменить традиционные методики, такие как гемостатические швы. Для достижения местного гемостаза хирурги применяют различные методы, одним из них является использование аппликационных губчатых средств. Однако, последние не полностью удовлетворяют требованиям практикующих врачей-хирургов. Поэтому в настоящее время актуальной остается разработка и совершенствование изделий медицинского назначения из разного рода биодеградирующих полимеров, что позволит расширить возможности хирургов в лечении «сложных» пациентов и добиться значительных положительных результатов в хирургии паренхиматозных органов.

В данной работе авторами проанализированы структура и свойства такого полимера как карбоксиметилцеллюлоза, а также ее натриевой соли, так как указанные вещества являются перспективными химическими соединениями для изготовления гемостатических аппликационных губчатых имплантов, что подтверждается рядом опубликованных работ. Также в статье приводится история получения и состояние промышленного производства натрий-карбоксиметилцеллюлозы, классификация местных гемостатических средств, рассматриваются механизмы кровоостанавливающего действия производных целлюлозы таких как окисленная целлюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы.

Ключевые слова: *натрий-карбоксиметилцеллюлоза; гемостаз; остановка кровотечения; гемостатическая губка; механизм действия.*

APPLICATION OF CELLULOSE DERIVATIVES IN EXPERIMENTAL SURGERY OF PARENCHYMAL ORGANS

V.A. Lipatov¹, T.N. Kudryavtseva², D.A. Severinov¹

Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation (1)
Kursk State University, Kursk, Russian Federation (2)

The most important problem of modern surgery is providing a reliable hemostasis in surgical interventions and minimum blood loss in injury of internal organs and also development and introduction of effective blood-saving technologies into practical healthcare. One of the main tasks

of abdominal surgery of parenchymal organs is search for new effective hemostatic means, such as hemostatic sutures, that can replace traditional methods. To provide local hemostasis, surgeons use various methods, one of them being application spongy means. However, these materials do not completely meet the requirements of practicing surgeons. Therefore, at present an actual problem is development and improvement of medical products made of different biodegrading polymers, which will permit to expand potentials of surgery in treatment of «complex» patients and to achieve positive results in surgery of parenchymal organs.

In this work the structure and properties of such polymer as carboxymethylcellulose and its sodium salt are analyzed, since these substances are promising chemical compounds for manufacture of hemostatic application spongy implants, which is confirmed by a number of the published works. Besides, in the article, the history of production, the state of industrial production of sodium carboxymethylcellulose and classification of local hemostatic means are given, mechanisms of hemostatic effect of cellulose derivatives such as oxidized cellulose, sodium salt of carboxymethylcellulose, are considered.

Keywords: *sodium carboxymethylcellulose; hemostasis; arrest of bleeding; hemostatic sponge; mechanism of action.*

Проблема остановки кровотечения при хирургических операциях, особенно паренхиматозное кровотечение являются одной из важных проблем хирургии, которая до настоящего времени не может считаться окончательно решенной. Применение местных гемостатических средств значительно упрощает технику выполнения хирургической операции и сокращает ее продолжительность. Несмотря на положительные результаты, достигнутые при использовании дорогих гемостатических препаратов, изготовленных из крови доноров, не прекращаются поиски новых кровоостанавливающих средств, для получения которых используют не белки, а полисахариды, в том числе и целлюлозу [1].

Бурное развитие химии полимеров в середине XX века способствовало широкому внедрению в пластическую хирургию новых синтетических материалов. В 1956 г. Islami и Pack в эксперименте на животных применили нейлоновую ткань для закрытия раневой поверхности печени. Е.И. Прокопенко (1961) сообщил об успешном использовании нейлоновой ткани в клинических условиях при обработке пострезекционных ран печени [2]. Применение синтетических тканевых аллоплантов (нейлон, лавсан) имело успех при пластическом закрытии культи печени в эксперименте. К недостаткам всей этой группы

материалов относится то, что в организм поступает значительное количество синтетического полимера, не способного к полной биодеградации, что может длительно поддерживать вялотекущие хронические воспалительные процессы. Кроме того, синтетические полимеры обладают невысокой адгезивной способностью [3].

С 1943 г. в литературе начинают появляться сообщения об использовании при хирургических операциях рассасывающихся материалов на основе производных целлюлозы. На сегодняшний день, по мнению многих исследователей, окисленная целлюлоза (модифицированный полимер растительного происхождения) – основной материал для изготовления гемостатических имплантов [4]. Однако, несмотря на широкое распространение информации только о положительных качествах данного средства, есть данные о дополнительной высокой травматизации тканей поврежденного органа за счёт разницы рН с локальным гемостатическим средством в результате чего образуются очаги коагуляционного некроза и возникает вероятность нагноения [5].

Современное развитие фармацевтической технологии позволяет широко использовать в составе лекарственных препаратов полимеры, которые пролонгируют высвобождение лекарственных веществ, регулируют биодоступность, увеличивают

сроки годности лекарственных препаратов [6]. Среди большого числа полимеров особый интерес для использования в качестве вспомогательного вещества в фармацевтической технологии представляет кроскармеллоза (Международное непатентованное наименование), более известная как натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ). В настоящее время на рынке представлено большое количество торговых марок кроскармеллозы, имеющих различные степени полимеризации и замещения по карбоксиметильным группам, отвечающих требованиям фармацевтического производства по показателям химической и микробиологической чистоты. Однако, несмотря на распространенность материалов на основе целлюлозы и ее производных, а также применение их в медицинской практике, особенно в качестве имплантируемых материалов, недостаточно освещено в современной литературе, что послужило одной из причин написания данной работы.

Современные аппликационные гемостатические материалы

Современные аппликационные гемостатические материалы – довольно широкий спектр изделий медицинского назначения. Современными их можно назвать достаточно условно, так как чаще всего препараты, которые начали использовать для остановки кровотечения в хирургической практике в последние годы известны давно. Например, это факторы свертывания (тромбин, фибрин), синтетические клеи и пр.

Аппликационные гемостатические материалы подразделяются на несколько групп на согласно следующим критериям:

- по форме выпуска (губки, порошки, пудры, гели-клеи, пасты, растворы);
- по материалу изготовления (коллаген, хитозан, желатин, целлюлоза, альгинаты, воск и пр.);
- по наличию дополнительных химически активных веществ/лекарственных средств;
- по области применения (травмы и ранения паренхиматозных органов, остановка кровотечений в гинекологии, сосудистой хирургии и пр.) [8].

По мнению многих авторов, большинство вышеперечисленных препаратов в качестве локальных аппликационных кровоостанавливающих средств в хирургии органов брюшной полости превосходят в эффективности гемостатические губки, в качестве материала изготовления которых применяют коллаген (один из структурных белков организма), извлеченный из дермы или сухожилий животных, с разнообразными добавками [9, 10]. При повреждении сосудистой стенки и возникновении кровотечения форменные элементы крови контактируют с ним в субэндотелиальном слое, это приводит к их адгезии, дегрануляции тромбоцитов, и тем самым обуславливает прокоагулянтное действие коллагена. Данный механизм был перенесен и на применение коллагена как местного гемостатика. Кроме того, при использовании губки гемостаз в ране происходит за счет капиллярных сил, благодаря которым поры импланта заполняются кровью [11]. Основным минусом использования таких средств является развитие выраженных иммунологических реакций на введение чужеродного белка (даже учитывая высокую степень очистки).

Использование хирургами аппликационных средства (в частности, губчатых имплантов) при ликвидации кровотечения из паренхиматозных органов во время оперативного вмешательства связано как с удобством в использовании данных форм местных гемостатических средств, так и с их видоспецифическими особенностями:

- необходимая по размеру часть губки или материала легко отделяется (моделируется) от основной фабричной пластинки и помещается на раневую поверхность, что значительно экономит время хирургов;
- высокие адсорбционные свойства губки (за счет пористой структуры);
- возможность проводить местную терапию, благодаря комбинированию основного вещества губки с лекарственными препаратами, не только ускоряющих гемостаз, но и обладающих антибактериальными, противоспаечными и др.;

- отсутствие токсического влияния на организм продуктов распада [12];

- высокая степень деградации (как правило, следы применения исчезают уже на 7 день после проведения операции).

Это свойство способствуют уменьшению продолжительности контакта структур органа с инородным объектом, что обеспечивает минимальную реакцию тканей на имплантацию чужеродного организму агента. Кроме этого, использование деградируемых материалов при остановке кровотечения не требует проведения релапаротомий для извлечения кровоостанавливающего материала. Необходимо добавить, что скорость биодеградации в той или иной степени можно контролировать добавлением к основному веществу губки других лекарственных средств [13].

К сожалению, в настоящее время накоплен незначительный опыт применения гемостатических имплантов, что, по мнению исследователей, связано с некоторыми недостатками, такими как:

- не все образцы губок, материалов или порошков обладают необходимыми адгезивными свойствами, что приводит к их смещению и началу повторного кровотечения в раннем послеоперационном периоде;

- несовершенство форм выпуска проявляется в неудобстве использования тех или иных форм в определенных условиях операции. Примером служит трудности в использовании губок в эндоскопической хирургии, при нанесении гемостатического порошка при сквозных ранениях печени.

В настоящее время местные гемостатики изготавливают на основе различных полимеров. Наибольший интерес представляют те вещества, которые способны к полной биодеградации, не вызывают выраженного иммунного ответа и не влияют на систему гемостаза в целом, например, натрий-карбоксиметилцеллюлоза (Na-КМЦ).

История получения карбоксиметилцеллюлозы

Впервые получил, а затем и запатентовал карбоксиметилцеллюлозу ученый-химик Varend Coenraad Petrus Jansen

(Голландия, 1918 год), это не являлось основной целью его работы (Jansen работал над синтезом витаминов группы В), но имело важное практическое значение для развития промышленности [14]. Основа дальнейших исследований в области получения и изучения свойств эфиров целлюлозы была положена в академических институтах СССР еще в 30-е годы XX века. Под руководством советского химика и технолога, член-корреспондента Академии Наук СССР С.Н. Ушакова были синтезированы этил-, пропил-, бутил-, бензил-, гидроксипропилцеллюлоза и многие другие соединения целлюлозы [15].

Технологию производства именно карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ) в СССР начали разрабатывать в 1947 году в Московском институте нефтехимической и газовой промышленности (в настоящее время – федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский государственный университет нефти и газа (национальный исследовательский университет) имени И.М. Губкина») силами коллектива кафедры общей и аналитической химии [16]. В 1950 г. на той же базе было организовано промышленное производство гетерогенного триацетата целлюлозы для киноплёнки и электроизоляции. Исследование закономерностей получения КМЦ, выполненные на кафедре в течение ряда лет М.З. Финкельштейном, К.Ф. Жигачом, И.М. Тимохиным и др., позволили разработать моноаппаратный периодический метод её синтеза и уже в 1958-1959 гг. организовать одно из первых производств КМЦ на Наманганском заводе искусственного волокна (г. Наманган, Республика Узбекистан). Карбоксиметилцеллюлоза была синтезирована путем окисления целлюлозы окислами азота, но было выяснено, что такой способ приводит к полной деструкции вещества [17].

В 1957 году в городе Владимир был основан Всесоюзный научно-исследовательский институт синтетических смол (сегодня – Публичное акционерное общество «Полимерсинтез»), как отраслевой

институт Минхимпрома СССР. Одной из первоочередных задач института было развитие отрасли производных целлюлозы, для этого были открыты и оснащены необходимым оборудованием лаборатория технологии сложных эфиров целлюлозы в 1958 г., а в 1960 г. – лаборатория технологии простых эфиров целлюлозы, которые явились родоначальниками работ по созданию промышленных технологий получения эфиров целлюлозы. Позднее здесь же была получена натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы [18].

На сегодняшний день в РФ созданы новые производства КМЦ во Владимире, Краснокамске, Казани, Бийске, Нижнем Новгороде, Екатеринбурге и Ростове-на-Дону, используемые в производстве СМС, для бурения скважин, повышения нефтеотдачи нефтяных пластов, а также в горнодобывающей, строительной, бумажной и других отраслях промышленности. Основываясь на положительных свойствах указанных веществ, с каждым годом растет интерес к производным карбоксиметилцеллюлозы, о чем свидетельствуют многочисленные патенты и публикации [19].

Несмотря на лидирующие позиции России в производстве (как очищенной, так и неочищенной) и промышленном применении целлюлозы, РФ отстает от других стран в синтезе целлюлозного сырья для медицины и фармации. Ключевым отличием целлюлозы, которая может быть использована в медицинских целях, является высокая степень очистки и отсутствие балластных веществ, образующихся в процессе ее получения, на молекулах основного вещества. Поэтому отечественные фармацевтические компании вынуждены закупать сырье у иностранных фирм, что значительно повышает себестоимость производства и уменьшает его возможные объемы.

В настоящее время безусловными мировыми лидерами в области изготовления производных целлюлозы различного назначения являются компании Eastman Chemical, основанная в 1920 году (г. Кингспорт, штат Теннесси, США) и Daicell

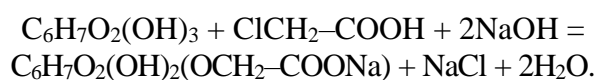
Chemical Industries, основанная в 1919 году (г. Осака, Япония) [20].

Структура и свойства карбоксиметилцеллюлозы и её натриевой соли

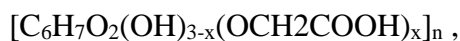
В макромолекуле целлюлозы гликозидные связи имеют β -конфигурацию (в отличие от молекулы крахмала, в которой остатки D-глюкозы соединены α -гликозидными связями), что обеспечивает линейное строение макромолекулы. Гликозидные связи сравнительно легко подвергаются расщеплению под действием воды в присутствии кислотных катализаторов (процесс гидролиза). Это обуславливает относительную неустойчивость полисахаридов и, в частности, целлюлозы, к действию водных растворов кислот, но в то же время в условиях щелочного гидролиза гликозидные связи достаточно стабильны [21].

Возможность получения разнообразных производных целлюлозы определяется в первую очередь ее функциональным составом. С этой точки зрения целлюлозу можно рассматривать как полимерный полиатомный спирт, в элементарных звеньях макромолекулы которого содержатся три гидроксильные группы: первичная – у шестого атома углерода и две вторичные – у второго и третьего атомов углерода [22]. Элементарное звено макромолекулы целлюлозы находится в энергетически наиболее выгодной конформации кресла C1, в которой гидроксильные и гидроксиметильная группы расположены экваториально (то есть располагаются приблизительно в плоскости, образуемой вторым, третьим и пятым атомами углерода и атомом кислорода пиранозного цикла) и благодаря такому положению обладают высокой реакционной способностью. Именно индивидуальные свойства гидроксильных групп позволяют в результате их химических превращений осуществить синтез простых и сложных эфиров целлюлозы, продуктов ее окисления. Однако роль гидроксильных групп в формировании комплекса свойств целлюлозы не ограничивается возможностью их участия в химических реакциях [23,24].

В различных отраслях промышленности [25], таких как пищевая, химическая и медицинская часто используется натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (Na-карбоксиметилцеллюлоза или Na-КМЦ), которая получается при действии на целлюлозу монохлоруксусной кислоты в присутствии щелочи:



В общем случае карбоксиметилцеллюлоза – это высокомолекулярный ионный электролит, которому соответствует химическая формула:



где $x = 0,08-1,5$; n – степень полимеризации (варьируется в пределах 300-2500).

Карбоксиметилцеллюлоза представляет собой белые или кремовые волокнистые гранулы или порошок, которые гигроскопичны, не имеют запаха, не ядовиты, устойчивы, нерастворимы в кислотах, метиловом спирте, этаноле, бензоле, хлороформе и других органических растворителях, не изменяют свойства при хранении [26,27]. Карбоксиметилцеллюлоза способна растворяться в растворах щелочей и аммиака, образуя водные растворы солей.

На практике в различных отраслях промышленности чаще всего используют натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ), которую часто называют ошибочно карбоксиметилцеллюлозой. Na-КМЦ представляет собой белое твердое вещество плотностью $1,59 \text{ г/см}^3$, с насыпной массой $400-800 \text{ кг/м}^3$. Na-КМЦ хорошо растворима в воде и водных растворах щелочей, аммиака и хлорида натрия [17]. Данное соединение выпускается в различных модификациях. Область применения зависит от молекулярной массы вещества, степени замещения в макромолекулярной цепи гидроксильных групп карбоксиметильными.

Развитие представлений о растворах производных целлюлозы, в частности, таких как карбоксиметилцеллюлоза и ее соли, в различных типах растворителей основывается на том, что эти вещества

образуют истинные растворы, в которых макромолекулы являются кинетически свободными. Концентрированные растворы Na-КМЦ являются неньютоновскими жидкостями. КМЦ и ее соли не подвергаются воздействию животных/растительных масел, а также воздействию яркого света [28]. Одним из основных свойств Na-КМЦ является ее способность образовывать очень вязкий коллоидный раствор, который не утрачивает вязкости в течение длительного периода времени [8]. При оценке кинетики реакции гомогенного гидролитического расщепления КМЦ и ее солей при различных температурах, отмечается, что с увеличением температуры скорость гидролитического расщепления значительно повышается.

Технологические аспекты использования натрий-карбоксиметилцеллюлозы в медицине и фармации

Главными свойствами для полимеров, используемых в фармацевтической технологии, являются сыпучесть, прессуемость, осмотическая активность, сорбционные свойства, способность к геле- и пленкообразованию, антимикробная активность [29]. Согласно данным исследователей Na-КМЦ обладает всеми указанными выше свойствами.

В фармацевтической практике Na-КМЦ находит самое широкое применение в производстве различных лекарственных форм: мазей, линиментов, суспензий, эмульсий, таблеток, глазных лекарственных пленок и т.д. Na-КМЦ применяется в качестве загустителя, эмульгатора, стабилизатора, пролонгатора, пленкообразователя и т.д. [30].

Основными характеристиками Na-КМЦ, определяющими разнообразие ее свойств и, главным образом, растворимость, являются: средняя степень замещения, равномерность распределения заместителей и степень полимеризации [31]. Одна из наиболее важных характеристик производных целлюлозы – размер макромолекулы, от которого зависят такие свойства целлюлозных материалов, как

вязкость растворов, механические свойства волокон и пленок [32].

Na-КМЦ обладает следующими свойствами, на которых основано применение в медицине и фармации:

- легко растворяется в воде;
- увеличивает вязкость водных растворов;
- удерживает жидкость, за счет своих выраженных адсорбционных свойств;
- обладает стабилизирующими и связывающими свойствами;
- образует прозрачную и плотную пленку без запаха и вкуса, устойчивую к воздействию бактерий и плесени;
- ферментативно устойчива;
- не изменяет величины рН окружающей среды;
- нетоксична даже при длительном введении в организм;
- не влияет на иммунологическую реактивность организма;
- оказывает стимулирующее влияние на пролиферативную функцию соединительной ткани [33].

Экспериментально было выяснено, что Na-КМЦ в качестве вспомогательного вещества в лекарственных препаратах не представляет мутагенной опасности. Также в литературе представлены данные о том, что даже при малом процентном содержании в смеси Na-КМЦ, проявляется одно из основных её свойств – удержание воды в растворе. Чем выше вязкость среды, тем больше водоудерживающая способность вещества, такой же эффект наблюдается при увеличении содержания Na-КМЦ в композиции [34].

Значительная роль в исследовании биомедицинского применения КМЦ принадлежит коллегам из Института биоорганической химии Академии Наук Республики Узбекистан (г. Ташкент, Республика Узбекистан) – профессору Тураеву А.С., Дусниязову Б.З. Ими доказано, что в результате включения в макромолекулы целлюлозы гидрофильных, карбоксиметильных групп, полученные материалы приобретают биodeградирующие свойства, а

увеличение степени замещения приводит к повышению сорбции паров воды. Так, установленные глубокие структурные изменения на молекулярном и надмолекулярном уровнях, происходят при этерификации и обуславливают появление рассасывающихся свойств целлюлозных материалах [35]. Это позволяет широко использовать данные материалы в качестве основы для различного рода хирургических имплантов.

В последние годы появился ряд патентов и работ, в которых предложены новые формы гемостатических препаратов на основе целлюлозы или различные усовершенствования технологического процесса её получения. Отечественными и иностранными авторами описана отработка окисленной целлюлозы различными антимикробными веществами (тубазид, канамицин, риванол, норсульфазол, стрептомицин) и успешное использование полученных соединений при хирургических операциях. Согласно литературным данным, применение рассасывающихся гемостатических препаратов, обладающих антимикробным действием, упрощает технику хирургических операций и способствует профилактике послеоперационных осложнений. При этом достигается также пролонгирование действия указанных выше лекарственных веществ [36].

В настоящее время КМЦ используется в хирургической практике ограниченно, широкое применение этого рассасывающегося в организме гемостатического препарата затруднено сложностью аппаратного оформления технологического процесса ее получения, необходимостью изготовления в стерильных условиях или использования для его стерилизации γ -лучей. Стерилизация целлюлозных материалов путем автоклавирования (наиболее распространенный метод стерилизации в хирургических клиниках) невозможна, так как обработка паром приводит к полной деструкции КМЦ [37].

Но использование γ -лучей также не является наилучшим способом стерилизации, так как с увеличением дозы облу-

чения до 10 кДж/кг ухудшаются прочностные показатели и уменьшается степень полимеризации КМЦ-материалов. Гамма-облучение (длина волны менее $5 \cdot 10^{-11}$ м) приводит к глубоким деструктивным, а также структурным изменениям полимера. При дозе облучения 10 кДж/кг превалирует реакция сшивания. Уменьшение степени полимеризации и физико-механических показателей КМЦ-материалов при гамма-облучении объясняется деструктивными процессами, обусловленными образованием свободных радикалов, которые оказывают влияние на физико-химические свойства КМЦ-материалов. Аналогично действует и облучение рентгеновскими лучами (длина волны $5 \cdot 10^{-11}$ - $1 \cdot 10^{-8}$) м, при этом характер образующихся радикалов идентичен радикалам, образующимся при облучении незамещенной целлюлозы, а сами активные радикалы в КМ-гидратцеллюлозном материале исчезают за 14 суток.

Экспериментально установлено, что с увеличением поглощенной дозы уменьшается прочность, молекулярная масса образцов, поверхность материалов как бы вытравливается, проявляет более четкую глобулярность, зернистость, фибриллярность и слоистость. Позитивным является тот факт, что вышеуказанное дает возможность регулировать эксплуатационные свойства материалов на основе КМЦ [38], позволяя регулировать эксплуатационные свойства материалов на основе КМЦ не только на стадии их получения, но и на стадии стерилизации.

В патентной литературе предложено использовать в качестве гемостатических препаратов материалы на основе карбоксиметилового эфира целлюлозы, а также солей сульфата целлюлозы и простых эфиров целлюлозы и алифатических оксикарбоновых кислот, растворами которых пропитывают перевязочные материалы. Ранее коллективом отечественных авторов был предложен не рассасывающийся в организме гемостатический целлюлозный материал, который представляет собой кальциевую соль привитого сополимера

целлюлозы и полиакриловой кислоты [39]. Этот гемостатический материал стерилизуется автоклавированием, при этом его гемостатические свойства и прочность практически не изменяются. Широкие клинические испытания показали целесообразность применения указанного гемостатического материала в хирургической практике, после чего он был рекомендован для применения в медицине.

Фармакодинамика и фармакокинетика натрий-карбоксиметилцеллюлозы

Результаты исследования острой и хронической токсичности, аллергенности и канцерогенности при введении в организм лабораторных животных материалов на основе КМЦ показали, что последние нетоксичны, не обладают канцерогенностью, аллергических реакций не вызывают.

Материалы на основе КМЦ, в отличие от целлюлозы, полностью рассасываются в организме, и это, прежде всего зависит от молекулярных параметров, структуры и места имплантации. Изменение степени полимеризации от 400 до 100 уменьшает срок рассасывания в 1-5 раз. Растворенный имплант выносится с током крови из печени, распределяется по органам и элиминируется с мочой и фекалиями. В первые 10 дней выводится около 3% препарата, при этом 81% экскретируемой метки (низкомолекулярные фракции) выводится с мочой, а 9% (высокомолекулярные фракции захватываются клетками ретикуло-эндотелиальной системы и возвращаются в кровоток, затем в желудочно-кишечный тракт) – с фекалиями. При этом наибольшее количество меток находится в печени (до 40%), значительно меньше в таких органах как почки, селезенка. Такое накопление метки в указанных органах можно связать с их функциональной активностью. Существуют отличия в скорости выведения различных фракций КМЦ. Так, низкомолекулярная фракция выводится через 10 суток, а высокомолекулярная – через 100-120 дней (52,52% с мочой, остальное с фекалиями) [40].

Механизм гемостатического действия имплантов на основе производных целлюлозы

В настоящее время в качестве основного понимания и обоснования механизмов гемостаза используют «каскадную» модель коагуляции (Davie E.W., Ratnoff O.D.; Macfarlane R.G., 1964 г.), где процесс свертывания крови состоит из двух частей: сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз, с выделением в последнем «внешнего» и «внутреннего» путей активации тромбина (сериновой протеиназы, которая преобразует фибриноген в фибрин и способна к расщеплению пептидных связей в белковых структурах [36].

В отечественных и зарубежных источниках встречается множество сообщений об эффективном использовании гемостатических средств, выполненных на основе производных целлюлозы. Однако, механизм их гемостатического действия описывается несколько сжато. Наиболее подробно описана основа кровоостанавливающего эффекта имплантов из окисленной целлюлозы ввиду широкого ее внедрения в хирургическую практику [31].

Так, J. Ružava и соавторы высказывают предположение о том, что активация системы гемостаза вызвана отрицательно заряженной поверхностью молекулы, которая способствует образованию тромбина, усиливает действие VIII и XII факторов свертывающей системы крови [4]. Иными словами, механизм действия ОЦ в основном не изучен и носит характер скорее гипотезы.

В работе W. Cheng и соавт. говорится, что окисленная целлюлоза благодаря высокой адсорбционной способности поглощает большую часть плазмы крови, повышая тем самым ее вязкость. За счет отрицательного электрического заряда карбоксильных групп, находящихся на поверхности окисленной целлюлозы, происходит адгезия и активация тромбоцитов. Низкое значение рН способствует вазоконстрикции в зоне ее применения. Так же было обнаружено, что карбоксильные

группы окисленной целлюлозы обладают способностью связываться с ионами железа гемоглобина крови и образовывать искусственный сгусток [41,42].

Данные о механизме действия Na-КМЦ встречаются в работах Чижикова Г.М., Майстренко А.Н., Дусниязова Б.З., в которых авторы высказывают гипотезы, основанные на результатах собственных экспериментальных исследований. По мнению Дусниязова Б.З. гемостатическая активность КМЦ зависит от карбоксильных групп. Результаты исследования показали, что с увеличением степени замещения и уменьшением степени полимеризации гемостатическая активность возрастает. Эти результаты указывают, что СООН-группа и β-ангидроглюкопиранозный цикл способствует усилению агрегации и тромбообразования. В работах Тураева А.С. есть информация о том, что с уменьшением радиуса пор тестируемых образцов уменьшается и их гемостатическая активность. Такой эффект обусловлен увеличением вероятности агрегации кровяных элементов при увеличении разрыхленности структуры имплантата [43].

Основной точкой зрения, согласно Майстренко А.Н., относительно механизма гемостатического действия материалов на основе КМЦ является образование эритроцитарно-целлюлозного сгустка. То есть губчатая матрица гемостатических губок обеспечивает их высокую сорбционную активность, способствующую эффективной адгезии и агрегации форменных элементов крови, и ускоренному формированию эритроцитарно-целлюлозного сгустка. Смачиваясь кровью, они приобретают новые свойства, поскольку начинают действовать физические законы поверхностного натяжения и вязкости жидкости. Белковые компоненты крови способны образовывать с КМЦ межмолекулярные водородные связи с участием аминных, амидных, карбоксильных, гидроксильных групп. Одновременно протекают процессы свертывания крови, в результате чего поры материала с наружной и внутренней

сторон затягиваются фибрином и заполняются клетками крови.

В остановке кровотечения с помощью импланта из Na-КМЦ важную роль занимает образование кровяного сгустка между тканью печени и тесно примыкающим к ней слоем синтетического материала. Способ изготовления и состав материалов обеспечивает им высокую адгезию к раневой поверхности, способствующую механической остановке кровотечения ввиду плотного прилегания материала к

подлежащим травмированным тканям. При соприкосновении импланта с раневой поверхностью последний превращается в пастообразную, эластичную массу, которая надежно укрывает рану от инфицирования и внешних воздействий, что ускоряет рост грануляционной ткани и эпителизацию раны [44,45].

На рисунке 1 мы систематизировали имеющиеся в литературе сведения о механизме гемостатического действия натрий-карбоксиметилцеллюлозы.

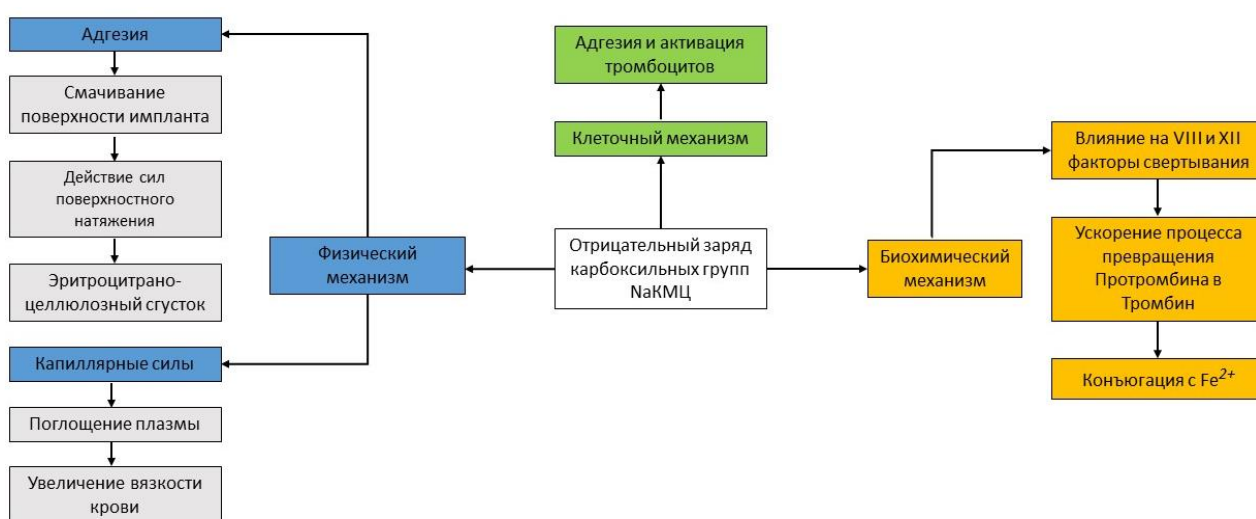


Рис. 1. Контактные механизмы кровоостанавливающего эффекта Na-КМЦ при взаимодействии с травмированной поверхностью органа (схема)

Так, из указанной схемы видно, что модификации и усовершенствование аппликационных гемостатических губчатых имплантов, выполненных на основе Na-КМЦ, может осуществляться по трем направлениям согласно числу выделенных нами механизмов действия. Основными инструментами повышения эффективности имплантов можно считать: внесение в их состав дополнительных лекарственных средств, обладающих прокоагулянтной активностью (что окажет влияние на клеточный и биохимический механизмы); изменение формы, пористости (физический механизм).

Заключение

Подводя итог вышесказанному, отметим, что при разработке и производстве гемостатических имплантов учитывают

большое число важных критериев, таких как способность к биодegradации, показатели биосовместимости и гемостатической активности. Исходя из этих критериев, определяют вещество, которое ляжет в основу кровоостанавливающего средства. Как правило, в качестве последнего выступает полимер, обладающий всеми указанными качествами. Одним из перспективных материалов в экспериментальной хирургии гемостатических имплантов является натрий-карбоксиметилцеллюлоза. Указанное вещество обладает рядом положительных свойств, которые позволяют широко использовать его в медицине и фармации, в частности – в производстве локальных гемостатиков: не влияет на иммунологическую реактивность организма; оказывает стимулирующее влияние

на пролиферативную функцию соединительной ткани. Однако, в виде небольшого числа работ относительно использования имплантов на основе натрий-карбоксиметилцеллюлозы возникает необходимость их углубленного и всестороннего изучения в эксперименте *in vitro et in vivo*.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить в связи с публикацией данной статьи.

Работа выполнялась в соответствии с планом научных исследований ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература

1. Семичев Е.В., Бородин О.Ю., Бушланов П.С. Экспериментальная хирургия паренхиматозных органов (обзор литературы) // Российский медицинский журнал. 2012. №36. С. 1743-1746.
2. Кудлю В.В., Жук И.Г., Киселевский Ю.М., и др. Способы закрытия раневой поверхности печени после выполнения резекции // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2013. №2(42). С. 23-27.
3. Давыденко В.В., Власов Т.Д., Доброскок И.Н., и др. Сравнительная эффективность аппликационных гемостатических средств местного действия при остановке экспериментального паренхиматозного и артериального кровотечения // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2015. Т. 8, №2. С. 186-194. doi:10.18499/2070-478X-2015-8-2-186-194
4. Таркова А.Р., Чернявский А.М., Морозов С.В., и др. Гемостатический материал местного действия на основе окисленной целлюлозы // Сибирский научный медицинский журнал. 2015. Т. 35, №2. С. 11-15.
5. Чижиков Г.М., Бежин А.И., Иванов А.В., и др. Экспериментальное изучение новых средств местного гемостаза в хирургии печени и селезенки // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2011. №1. С. 19-25.
6. Пьянова Л.Г., Герунова Л.К., Лихолобов В.А., и др. Создание и перспективы использования модифицированных сорбентов в ветеринарной медицине // Вестник Омского государственного аграрного университета. 2016. №2 (22). С. 138-146.
7. Аутлов С.А., Базарнова Н.Г., Кушнир Е.Ю. Микрокристаллическая целлюлоза: структура, свойства и области применения (обзор) // Химия растительного сырья. 2013. №3. С. 33-41. doi: 10.14258/jscrpm.1303033
8. Жуковский В.А. Полимерные имплантаты для реконструктивной хирургии // Innova. 2016. №2 (3). С. 51-59. doi:10.21626/innova/2016.2/05
9. Горский В.А., Зрянин А.М., Агапов М.А. Эффективность использования ТахоКомба в гепатобилиарной хирургии // Современные технологии в медицине. 2011. №2. С. 61-68.
10. Чернявский А.М., Григорьев И.А., Морозов С.В., и др. Контроль локального гемостаза с помощью препаратов окисленной целлюлозы // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2014. №8. С. 71-75.
11. Мельнова Н.И., Жаворонок И.С., Жук И.Н., и др. Применение нового гемостатического средства «ГАМАСТАТ» при паренхиматозном кровотечении в эксперименте // Военная медицина. 2013. №2 (27). С. 62-66.
12. Истранов Л.П., Абоянц Р.К., Белозерская Г.Г., и др. Местные гемостатические средства на основе коллагена // Фармация. 2007. №7. С. 29-32.
13. Бунатян А.Г., Завенян З.С., Багмет Н.Н., и др. Проблемы гемостаза и герметизма при резекциях печени с использованием фибрин-коллагеновой субстанции // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2003. №9. С. 18-23.
14. Якимов Л. А., Слияков Л.Ю., Бобров Д.С., и др. Биodeградируемые импланты: становление и развитие, преимущества и недостатки (обзор литературы) // Кафедра травматологии и ортопедии. 2017. №1 (21). С. 44-49.
15. Торлопов М.А., Демин В.А. Сульфатированные и карбокситилированные производные микрокристаллической целлюлозы // Химия растительного сырья. 2007. №3. С. 55-61.
16. Гарифуллина Л.И., Ли Н.И., Гарипов Р.М., и др. Биоразложение полимерных пленочных материалов (обзор) // Вестник Технологического университета. 2019. Т. 22, №1. С. 47-53.
17. Шевченко В.Г. Основы физики полимерных композиционных материалов. М.; 2010.
18. Гомзяк В.И., Демина В.А., Разуваева Е.В., и др. Биоразлагаемые полимерные материалы для медицины: от импланта к органу // Тонкие химические технологии. 2017. Т. 12, №5. С. 5-20.
19. Жиликова Е.Т., Попов Н.Н., Новикова М.Ю., и др. Изучение физико-химических и технологических характеристик комбинированного пролонгатора натрий карбоксиметилцеллюлозы и поливинилового спирта с целью создания пролонгируемых лекарственных форм с жидкой дисперсионной средой // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2011. №4 (99), вып. 13/2. С. 109-117.
20. Berrevoet F., de Hemptinne B. Use of Topical Hemostatic Agents during Liver Resection // Digestive Surgery. 2007. Vol. 24, №4. P. 288-293.

- doi:10.1159/000103660
21. Треушников В.М., Викторова Е.А. Основы создания биосовместимых и биостойких полимерных имплантатов (обзор) // *Современные технологии в медицине*. 2015. Т. 7, №3. С. 149-171. doi:10.17691/stm2015.7.3.20
 22. Hardy J.G., Palma M., Wind S.J., et al. Responsive Biomaterials: Advances in Materials Based on Shape-Memory Polymers // *Advanced Materials*. 2016. Vol. 28, №27. P. 5717-5724. doi:10.1002/adma.201505417
 23. Zhao W., Liu L., Zhang F., et al. Shape memory polymers and their composites in biomedical applications // *Materials Science & Engineering. C, Materials for Biological Applications*. 2019. Vol. 97. P. 864-883. doi:10.1016/j.msec.2018.12.054
 24. He W., Benson R. Polymeric biomaterials. In: *Applied Plastics Engineering Handbook*. 2nd ed. William Andrew. Applied Science Publishers; 2017. P. 145-164. doi:10.1016/B978-0-323-39040-8.00008-0
 25. Biçer M., Bayram A.S., Gürbüz O., et al. Assessment of the Efficacy of Bio-Absorbable Oxidized Regenerated Cellulose for Prevention of Post-Operative Pericardial Adhesion in the Rabbit Model // *Journal of International Medical Research*. 2008. Vol. 36, №6. P. 1311-1318. doi:10.1177/147323000803600619
 26. Spotnitz W.D., Burks S.G. Hemostats, Sealants, and Adhesives: Components of the Surgical Toolbox // *Transfusion*. 2008. Vol. 48, №7. P. 1502-1516. doi:10.1111/j.1537-2995.2008.01703.x
 27. Takács I.M., Wegmann J., Horváth S., et al. Efficacy of Different Hemostatic Devices for Severe Liver Bleeding: A Randomized Controlled Animal Study // *Surgical Innovation*. 2010. Vol. 17, №4. P. 346-352. doi:10.1177/1553350610384405
 28. Demirel A.H., Basar O.T., Ongoren A.U., et al. Effects of primary suture and fibrin sealant on hemostasis and liver regeneration in an experimental liver injury // *World Journal of Gastroenterology*. 2008. Vol. 14, №1. P. 81-84. doi:10.3748/wjg.14.81
 29. Штильман М.И. Биодegradация полимеров // *Журнал Сибирского федерального университета. Биология*. 2015. Т. 2, №8. С. 113-130. doi:10.17516/1997-1389-2015-8-2-113-130
 30. Malik H.N., Darwood A.R.J., Shnaunak S., et al. Three-dimensional printing in surgery: a review of current surgical applications // *Journal of Surgical Research*. 2015. Vol. 199, №2. P. 512-522. doi:10.1016/j.jss.2015.06.051
 31. Ткачева Н.И., Морозов С.В., Григорьев И.А., и др. Модификация целлюлозы – перспективное направление в создании новых материалов // *Высокомолекулярные соединения. Серия Б. Химия полимеров*. 2013. Т. 55, №8. С. 1086-1107. doi:10.7868/S0507547513070179
 32. Гладышева Е.К. Обоснование выбора питательной среды для синтеза бактериальной целлюлозы // *Вестник алтайской науки*. 2014. №1 (19). С. 307-310.
 33. Maitz M.F. Applications of synthetic polymers in clinical medicine // *Biosurface and Biotribology*. 2015. Vol. 1, №3. P. 161-176. doi:10.1016/j.bsbt.2015.08.002
 34. Teo A.J.T., Mishra A., Park I., et al. Polymeric biomaterials for medical implants and devices // *ACS Biomaterials Science & Engineering*. 2016. Vol. 2, №4. P. 454-472. doi:10.1021/acsbiomaterials.5b00429
 35. Петрова-Соболь Т.И. К вопросу применения материалов на основе целлюлозы в медицинской практике // *Проблемы здоровья и экологии*. 2005. №1 (3). С. 138-141.
 36. Дусниязов Б.З. Особенности синтеза, превращения карбоксиметилцеллюлозы и рассасывающиеся гемостатические материалы на ее основе. Дис. ... канд. хим. наук. Ташкент; 1993. Доступно по: <https://dlib.rsl.ru/viewer/01000280545#?page=1>. Ссылка активна на 2 марта 2019 г.
 37. Цыбуляк Г.Н., Литвин А.А. Местный гемостаз в хирургии повреждений печени и селезенки // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2000. №4. С. 74-76.
 38. Хайтметова С.Б., Тураев А.С. Полимерные лекарственные препараты на основе модифицированной карбоксиметилцеллюлозы // *Узбекский химический журнал*. 2011. Спец. вып. С. 12-15.
 39. Saini M., Singh Y., Arora P., et al. Implant biomaterials: A comprehensive review // *World Journal of Clinical Cases*. 2015. Vol. 3, №1. P. 52-57. doi:10.12998/wjcc.v3.i1.52
 40. Стрижельчик Н.Г. Оценка мутагенной активности новых вспомогательных фармацевтических веществ на млекопитающих // *Вестник Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина. Серия Медицина*. 2000. №1 (494). С. 63-67.
 41. Бордаков В.Н., Доронин М.В., Савицкий Д.С., и др. Сравнительная характеристика методов местного гемостаза при кровотечении из печени в эксперименте // *Медицинский журнал*. 2009. №3 (29). С. 30-34.
 42. Chalupová M., Suchý P., Pražanová G., et al. Local tissue reaction after the application of topical hemostatic agents in a rat partial nephrectomy model // *Journal of Biomedical Materials Research. Part A*. 2012. Vol. 100, №6. P. 1582-1590. doi:10.1002/jbm.a.34098
 43. Turaev A.S., Grachev A.N., Dusniyazov B., et al. Hemostatic activity and resorbability of carboxymethylcellulose // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 1990. Vol. 24. P. 586-591. doi:10.1007/BF00766480
 44. Чижиков Г.М. Сравнительный анализ гемостатической активности новых средств для остановки капиллярно-паренхиматозного кровотечения (эксперимент *in vivo*) // *Вестник экспериментальной клинической хирургии*. 2012. Т. 2, №5. С. 390-392.
 45. Hickerson W.L., Nur I., Meidler R. A comparison of the mechanical, kinetic, and biochemical properties of fibrin clots formed with two different fibrin

sealants // Blood Coagulation & Fibrinolysis. 2011. Vol. 22, №1. P. 19-23. doi:10.1097/MBC.0b013e32833fcbfb

References

- Semichev EV, Borodin OYU, Bushlanov PS. Eksperimental'naya khirurgiya parenkhimatoznykh organov (obzor literatury). *Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2012;(36):1743-6. (In Russ).
- Kudlo VV, Zhuk IG, Kiselevskiy YM, et al. Methods of closing the wound surface of the liver after resection. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2013; 2(42): 23-27. (In Russ).
- Davydenko VV, Vlasov TD, Dobroskok IN, et al. Competitive Efficiency of Local Application Hemostatic Agents in Experimental Parenchymatous and Arterial Bleeding Control. *Vestnik of Experimental and Clinical Surgery*. 2015;8(2):186-94. (In Russ). doi:10.18499/2070-478X-2015-8-2-186-19
- Tarkova AR, Chernyavskiy AM, Morozov SV, et al. Local Hemostatic Agent Based on Oxidized Cellulose. *Sibirskiy Nauchnyy Meditsinskiy Zhurnal*. 2015;35(2):11-5. (In Russ).
- Chizhikov GM, Bezhin AI, Ivanov AV, et al. Experimental study of new drugs of local hemostasis in surgery of liver and spleen. *Kurskiy Nauchno-Prakticheskiy Vestnik «Chelovek i Ego Zdorov'ye»*. 2011;(1):19-25. (In Russ).
- P'yanova LG, Gerunova LK, Likholobov VA, et al. Development and prospects of using of the modified sorbents in veterinary medicine. *Vestnik Omskogo Gosudarstvennogo Agrarnogo Universiteta*. 2016;(2):138-46. (In Russ).
- Autlov SA, Bazarnova NG, Kushnir EJ. Microcrystalline cellulose. Structure, properties and applications (review). *Khimija Rastitel'nogo Syr'ya*. 2013; (3):33-41. (In Russ). doi:10.14258/jcprm.1303033
- Zhukovsky VA. Polymer implants for reconstructive surgery. *Innova*. 2016;(2):51-9. (In Russ). doi:10.21626/innova/2016.2/05
- Gorsky VA, Zryanin AM, Agapov MA. The effectiveness of TachoComb use in hepatobiliary surgery. *Modern Technologies in Medicine*. 2011;(2): 61-8. (In Russ).
- Cherniavskii AM, Grigor'ev IA, Morozov SV, et al. Local hemostasis control by using of oxidized cellulose drugs. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2014;(8):71-5. (In Russ).
- Melnova NI, Zhavoronok IS, Zhuk IN, et al. Application of the new hemostatic medicine «Gamastat» at parenchymatous bleeding in experiment. *Voyennaya Meditsina*. 2013;(2):62-6. (In Russ).
- Istranov LP, Aboyants RK, Belozerskaya GG, et al. Collagen-based local hemostatics. *Farmaciya*. 2007;(7):29-32. (In Russ).
- Bunatyan AG, Zavenyan S, Bagmet N, etc. Problems of hemostasis and hermetism in liver resections using fibrin-collagen substance. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2003;(9):18-23. (In Russ).
- Yakimov LA, Slinyakov LYu, Bobrov DS, et al. Biodegradable Implants. Formation and Development. Advantages and Drawbacks. (Review of Literature. *Kafedra Travmatologii i Ortopedii*. 2017;(1):44-9. (In Russ).
- Torlopov MA, Demin VA. Sul'fatirovannyye i karboksimetilirovannyye proizvodnyye mikrokrystallicheskoy tsellyulozy. *Khimija Rastitel'nogo Syr'ya*. 2007;(3):55-61. (In Russ).
- Garifullina LI, Li NI, Garipov RM, et al. Biodegradation of polymer film materials (review). *Bulletin of the Technological University*. 2019;22(1):47-53. (In Russ).
- Shevchenko VG. *Osnovy fiziki polimernykh kompozitsionnykh materialov*. M.; 2010. (In Russ).
- Gomzyak VI, Demina VA, Razuvaeva EV, et al. Biodegradable polymer materials for medical applications: from implants to organs. *Fine Chemical Technologies*. 2017;12(5):5-20. (In Russ).
- Zhilyakova ET, Popov NN, Novikova MYu, et al. Study of physical-chemical and technological characteristics of polyvinyl alcohol to create prolonged dosage forms with liquid dispersion medium. *Belgorod State University Scientific Bulletin. Medicine. Pharmacy*. 2011;(14,issue 13/2):109-17. (In Russ).
- Berreoet F, de Hemptinne B. Use of Topical Hemostatic Agents during Liver Resection. *Digestive Surgery*. 2007;24(4):288-93. doi:10.1159/000103660
- Treushnikov VM, Viktorova EA. Principles of Manufacturing Biocompatible and Biostable Polymer Implants (Review). *Modern Technologies in Medicine*. 2015;7(3):149-71. (In Russ). doi:10.17691/stm2015.7.3.20
- Hardy JG, Palma M, Wind SJ, et al. Responsive Biomaterials: Advances in Materials Based on Shape-Memory Polymers. *Advanced Materials*. 2016;28(27):5717-24. doi:10.1002/adma.201505417
- Zhao W, Liu L, Zhang F, et al. Shape memory polymers and their composites in biomedical applications. *Materials Science & Engineering. C, Materials for Biological Applications*. 2019;97:864-83. doi:10.1016/j.msec.2018.12.054
- He W, Benson R. Polymeric biomaterials. In: *Applied Plastics Engineering Handbook*. William Andrew. Applied Science Publishers; 2017. P. 145-64. doi:10.1016/B978-0-323-39040-8.00008-0
- Biçer M, Bayram AS, Gürbüz O, et al. Assessment of the Efficacy of Bio-Absorbable Oxidized Regenerated Cellulose for Prevention of Post-Operative Pericardial Adhesion in the Rabbit Model. *Journal of International Medical Research*. 2008; 36(6):1311-8. doi:10.1177/147323000803600619
- Spotnitz WD, Burks SG. Hemostats, Sealants, and Adhesives: Components of the Surgical Toolbox. *Transfusion*. 2008;48(6):1502-16. doi:10.1111/j.1537-2995.2008.01703.x
- Takács IM, Wegmann J, Horváth S, et al. Efficacy of Different Hemostatic Devices for Severe Liver Bleeding: A Randomized Controlled Animal Study. *Surgical Innovation*. 2010;17(4):346-52. doi:10.1177/

- 1553350610384405
28. Demirel AH, Basar OT, Ongoren AU, et al. Effects of primary suture and fibrin sealant on hemostasis and liver regeneration in an experimental liver injury. *World Journal of Gastroenterology*. 2008; 14(1):81-4. doi:10.3748/wjg.14.81
 29. Shtilman MI. Biodegradation of Polymers. *Journal of Siberian Federal University. Biology*. 2015; 2(8):113-30. (In Russ). doi:10.17516/1997-1389-2015-8-2-113-130
 30. Malik HH, Darwood ARJ, Shnaunak S, et al. Three-dimensional printing in surgery: a review of current surgical applications. *Journal of Surgical Research*. 2015;199(2):512-22. doi:10.1016/j.jss.2015.06.051
 31. Tkacheva NI, Morozov SV, Grigor'yev IA, et al. Modifikatsiya tsellyulozy – perspektivnoye napravleniye v sozdanii novykh materialov. *Vysokomolekulyarnyye Soyedineniya. Seriya B. Khimiya Polimerov*. 2013;55(8):1086-107. (In Russ). doi:10.7868/S0507547513070179
 32. Gladysheva EK. Obosnovaniye vybora pitatel'noy sredy dlya sinteza bakterial'noy tsellyulozy. *Vestnik Altayskoy Nauki*. 2014;(1):307-10. (In Russ).
 33. Maitz MF. Applications of synthetic polymers in clinical medicine. *Biosurface and Biotribology*. 2015;1(3):161-76. doi:10.1016/j.bsbt.2015.08.002
 34. Teo AJT, Mishra A, Park I, et al. Polymeric biomaterials for medical implants and devices. *ACS Biomaterials Science & Engineering*. 2016;2(4):454-72. doi:10.1021/acsbomaterials.5b00429
 35. Petrova-Sobol TI. Application of cellulose-based materials in medicine. *Problemy Zdorov'ya i Ekologii*. 2005;1(3):138-41. (In Russ).
 36. Dusniyazov BZ. Osobennosti sinteza, prevrashcheniya karboksimetiltsetyulozy i rassasyvayushchiyesya gemostaticheskiye materialy na eye osnove [dissertation]. Tashkent; 1993. Available at: <https://dlib.rsl.ru/viewer/01000280545#?page=1>. Accessed: 2019 March 2. (In Russ).
 37. Tsybulyak GN, Litvin AA. Mestnyy gemostaz v khirurgii povrezhdeniy pecheni i slezhenki. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2000;(4):74-6. (In Russ).
 38. Haymatova SB, Turaev AC. Polymer medicinal products based on modified carboxymethylcellulose. *Uzbek Chemical Journal*. 2011. Special issue. P. 12-5. (In Russ).
 39. Saini M, Singh Y, Arora P, et al. Implant biomaterials: A comprehensive review. *World Journal of Clinical Cases*. 2015;3(1):52-7. doi:10.12998/wjcc.v3.i1.52
 40. Strygelchik NG. The mutagenic tests of new auxiliary pharmaceutical substances for mammals. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University, Series «Medicine»*. 2000;(1):63-7. (In Russ).
 41. Bordakov VN, Doronin MV, Savitskiy DS, et al. Sravnitel'naya kharakteristika metodov mestnogo gemostaza pri krovotechenii iz pecheni v eksperimente. *Meditinskiy Zhurnal*. 2009;(3):30-4. (In Russ).
 42. Chalupová M, Suchý P, Pražanová G, et al. Local tissue reaction after the application of topical hemostatic agents in a rat partial nephrectomy model. *Journal of Biomedical Materials Research. Part A*. 2012;100(6):1582-90. doi:10.1002/jbm.a.34098
 43. Turaev AS, Grachev AN, Dusniyazov B, et al. Hemostatic activity and resorbability of carboxymethylcellulose. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 1990;24:586-91. doi:10.1007/BF00766480
 44. Chizhikov GM. Comparative analysis of hemostatic activity of new drugs to stop the capillaryparenchymal bleeding (experiment in vivo). *Bulletin of Experimental & Clinical Surgery*. 2012;2(5):390-92. (In Russ).
 45. Hickerson WL, Nur I, Meidler R. A comparison of the mechanical, kinetic, and biochemical properties of fibrin clots formed with two different fibrin sealants. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2011; 22(1):19-23. doi:10.1097/MBC.0b013e32833fcbfb

Информация об авторах [Authors Info]

Липатов Вячеслав Александрович – д.м.н., проф., профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии имени профессора А.Д. Мясникова; зав. лабораторией экспериментальной хирургии и онкологии НИИ Экспериментальной медицины, Курский государственный медицинский университет, Курск, Российская Федерация.

SPIN: 1170-1189, ORCID ID: 0000-0001-6121-7412.

Vyacheslav A. Lipatov – MD, PhD, Professor, Professor of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy named after Professor A.D. Myasnikov; Head of the Laboratory of Experimental Surgery and Oncology at the Research Institute of Experimental Medicine, Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation.

SPIN: 1170-1189, ORCID ID: 0000-0001-6121-7412.

Кудрявцева Татьяна Николаевна – к.м.н., доц., с.н.с. научно-исследовательской лаборатории органического синтеза, Курский государственный университет, Курск, Российская Федерация.

SPIN: 5516-9424, ORCID ID: 0000-0003-1009-3004.

Tatyana N. Kudryavtseva – PhD., Associate Professor, Senior Researcher at the Organic Synthesis Research Laboratory, Kursk State University, Kursk, Russian Federation.

SPIN: 5516-9424, ORCID ID: 0000-0003-1009-3004.

***Северинов Дмитрий Андреевич** – ассистент кафедры анатомии человека, Курский государственный медицинский университет, Курск, Российская Федерация. E-mail: dmitriy.severinov.93@mail.ru

SPIN: 1966-0239, ORCID ID: 0000-0003-4460-1353.

Dmitry A. Severinov – Assistant of the Department of Human Anatomy, Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation. E-mail: dmitriy.severinov.93@mail.ru

SPIN: 1966-0239, ORCID ID: 0000-0003-4460-1353.

Цитировать: Липатов В.А., Кудрявцева Т.Н., Северинов Д.А. Применение карбоксиметилцеллюлозы в экспериментальной хирургии паренхиматозных органов // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2020. Т. 8, №2. С. 269-283. doi:10.23888/HMJ202082269-283

To cite this article: Lipatov VA, Kudryavtseva TN, Severinov DA. Application of cellulose derivatives in experimental surgery of parenchymal organs. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2020;8(2):269-83. doi:10.23888/HMJ202082269-283

Поступила / Received: 07.04.2019
Принята в печать / Accepted: 02.06.2020