

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.1.94>

Оценка безопасности пены медицинской кровоостанавливающего действия на основе хлоридов алюминия и железа

В.А. Молоток¹, С.Э. Ржеусский¹, С.В. Гвоздев¹, В.Л. Денисенко^{1,2}, С.А. Сушков¹

¹Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

²Витебский областной клинический специализированный центр, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №1. – С. 94-99.

The evaluation of the safety of medical hemostatic foam based on aluminum and iron chlorides

V.A. Malatok¹, S.E. Rzhеussky¹, S.V. Hvozdeу¹, V.L. Denisenko^{1,2}, S.A. Sushkov¹

¹Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

²Vitebsk Regional Clinical Specialized Center, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(1):94-99.

Резюме.

Цель работы – определить влияние концентраций хлорида алюминия и хлорида железа(III) в пене медицинской гемостатического действия, приготовленной по ранее разработанной технологии, на процесс формирования послеоперационных осложнений при остановке кровотечений из паренхиматозных органов. На третьи сутки после моделирования паренхиматозного кровотечения на печени крыс изучали следующие критерии безопасности применения разрабатываемого лекарственного препарата: степень воспаления, количество образовавшихся спаек, толщину и распространенность фибринового налета, наличие кровяных сгустков. Кроме того, наблюдали за послеоперационной активностью оперированных животных. Всего было изучено 9 составов пены медицинской в диапазоне концентраций хлоридов металлов от 0% до 15%. В каждую группу включили по 4 беспородных крысы обоего пола. При исследовании послеоперационных осложнений после применения состава, содержащего 5% алюминия хлорида и 10% железа(III) хлорида, установлено, что данная комбинация веществ оказывала сильное прижигающее действие на рану печени. При ее применении наблюдались множественные спайки, распространяющийся толстый налет фибрина, сильное воспаление раны. Пена медицинская, содержащая в качестве действующих веществ алюминия хлорид и железа(III) хлорид в концентрациях 10% и 0%, напротив, проявляла эффективность без оказания каких-либо существенных осложнений. У животных в данной группе отсутствовали спаечный, воспалительный процессы и признаки рецидива кровотечения, наблюдался тонкий налет фибрина в области раны печени. Исходя из полученных данных и ранее проведенных исследований, концентрации действующих веществ алюминия хлорида 10% и железа(III) хлорида 0% были выбраны для включения в состав разрабатываемого лекарственного препарата.

Ключевые слова: пена медицинская, местные гемостатики, алюминия хлорид, железа(III) хлорид, кровоостанавливающее действие, паренхиматозное кровотечение.

Abstract.

The aim of this work was to determine the effect of the concentrations of aluminum chloride and iron (III) chloride in the medical foam of hemostatic action, prepared according to a previously developed technology, on the process of postoperative complications formation during the stopping of bleeding from parenchymal organs. On the third day after the simulation of parenchymal bleeding the following safety criteria for the use of the developed drug were studied on the liver of rats: the degree of inflammation, the number of adhesions formed, the thickness and prevalence of fibrin plaque, the presence of blood clots. In addition, the postoperative activity of the operated animals was monitored. In total, 9 compositions of medical foam were studied in the range of metal chloride concentrations from 0% to 15%. Each

group included 4 outbred rats of both sexes. While studying postoperative complications after the use of a composition containing 5% aluminum chloride and 10% iron (III) chloride, it was found that this combination of substances produced a strong cauterizing effect on the liver wound. When using it, multiple adhesions, a thick spreading fibrin coating, and severe inflammation of the wound were observed. Medical foam containing aluminum chloride and iron (III) chloride at concentrations of 10% and 0% as active ingredients, on the contrary, was effective and didn't cause any significant complications. Animals in this group had no adhesive, inflammatory processes and signs of bleeding recurrence, there was a thin layer of fibrin in the area of the liver wound. Based on the data obtained and previously conducted studies, the concentrations of the active ingredients of aluminum chloride 10% and iron (III) chloride 0% were selected for inclusion in the composition of the medicine being developed.

Keywords: medical foam, local hemostatic agents, aluminum chloride, iron (III) chloride, hemostatic effect, parenchymal bleeding.

Введение

Одной из наиболее сложных хирургических манипуляций в практике врачей на сегодняшний день является осуществление операционных вмешательств на паренхиматозные органы (печень, селезенку, почки). По данным различных авторов доля хирургических манипуляций на печени, в сравнении с общим числом проводимых операций, достигает 10-45% [1]. При травмах живота частота повреждений селезенки доходит до 26% [2]. Такое большое количество повреждений паренхиматозных органов требует наличия универсального, удобного и эффективного способа остановки кровотечения. Тем не менее, несмотря на множество имеющихся на сегодняшний день гемостатических методов, проблема остановки паренхиматозного кровотечения остается нерешенной. На фоне различных методов коагуляции, механических способов достижения гемостаза выбор многих хирургов ложится на использование местных гемостатических лекарственных препаратов (ЛП), которые также характеризуются как большим разнообразием, так и наличием у каждого из них своих ограничений применения [3-5]. Например, гемостатические лекарственные препараты на основе коллагена неспособны полностью проявить свою активность в условиях влажной среды и при наличии в анамнезе пациента коагулопатии, а также не исключают

риск инфицирования. Последнее ограничение свойственно, кроме того, и гемостатическим ЛП на основе желатина [5]. Широко используемый в хирургической практике Тахокомб содержит в своем составе элементы животного происхождения, которые способны вызывать аллергические реакции, а также имеет относительно высокую рыночную стоимость [5, 6].

Таким образом, разработка новых гемостатических ЛП остается перспективным направлением в области фармации и хирургии.

В предыдущем исследовании авторами была показана эффективность применения пены медицинской с различными концентрациями хлоридов железа(III) и алюминия на достижение гемостаза при моделировании паренхиматозного кровотечения на печени крыс [7]. Целью данной работы было оценить безопасность различных концентраций хлоридов железа(III) и алюминия в составе пены медицинской кровоостанавливающего действия.

Материал и методы

Для исследования безопасности пены медицинской кровоостанавливающего действия на основе хлоридов железа и алюминия по разработанной ранее технологии [7] было приготовлено 9 образцов лекарственного средства, отличающихся между собой содержанием неорганических со-

Таблица 1 – Содержание хлоридов железа (III) и алюминия в экспериментальных образцах

	Содержание FeCl ₃			
		0%	5%	10%
Содержание AlCl ₃	0%	Контроль	3 группа	6 группа
	5%	1 группа	4 группа	7 группа
	10%	2 группа	5 группа	8 группа
	15%	9 группа	-	-

лей (табл.). В качестве пенообразователя использовали полисорбат-80. Растворителем была вода очищенная.

Методом исследования было выбрано моделирование паренхиматозного кровотечения на печени крыс, описанное в Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств доктора медицинских наук, профессора А.Н. Миронова [8].

В каждую группу включали по 4 крысы. Критериями исключения результатов по какому-либо животному были летальный исход по причинам, не связанным с применением лекарственного препарата. Перед началом эксперимента каждую крысу взвешивали для расчета точного количества вводимого внутривенно тиопенталового наркоза. После оказания анестетического и снотворного действия животное располагали на специальном столике, привязывали за лапы и стригали ему шерсть в районе нанесения хирургической раны. Перед выполнением лапаротомии по белой линии живота данную область дезинфицировали спиртом. Далее в рану выводили часть печени, которую ограничивали смоченными в теплом физиологическом растворе салфетками, и формировали скальпелем кровоточащее повреждение паренхимы органа с ровными краями площадью около 1 см² и глубиной примерно 0,1 см. После промакивания раны от излишка крови на нее наносили исследуемый образец пены медицинской для достижения гемостаза и животное зашивали.

Для оценки безопасности исследуемой пены медицинской на 3 сутки после операции животных выводили из эксперимента посредством цервикальной дислокации под наркозом. При вскрытии изучали и оценивали по четырехбалльной шкале такие параметры, как степень воспаления (0 – нет, 1 – небольшое, 2 – большое, 3 – очень большое), количество образовавшихся спаек (0 – нет, 1 – от 1 до 2 штук, 2 – от 3 до 5 штук, 3 – более 5). Толщину и распространенность фибринозного налета, наличие кровяных сгустков оценивали по двоичной системе (0 – нет, 1 – есть). Послеоперационную активность животных рассматривали по трем критериям (0 – активные, 1 – аморфные, 2 – сильно вялые). Общий балл показателей послеоперационных осложнений вычислялся методом суммирования средних баллов в группе по каждому изучаемому критерию безопасности.

Результаты

В первой группе при испытании пены медицинской кровоостанавливающего действия с концентрацией алюминия хлорида 5% и железа(III) хлорида 0% показатель спаечного процесса оценили в 1 балл – у каждого подопытного животного на 3 сутки имелось по 1-2 спайки. Воспаление в среднем также оценили в 1 балл. Оно имелось у двух из четырех крыс, причём у одной из них рана печени была втянута, деформирована, белого цвета, а тонкая кишка характеризовалась отёчностью и повышенной васкуляризацией. Небольшой налёт фибрина имелся у трёх из 4 крыс в районе раны печени – средний показатель 0,75 балла. Сгустков крови не наблюдали – 0 баллов. Послеоперационная активность в норме – также 0 баллов. Общий показатель осложнений равен 2,75 балла.

Во второй группе оценивали безопасность пены медицинской с концентрацией алюминия хлорида 10% и железа(III) хлорида 0%. Во время эксперимента после оценки времени достижения гемостаза была повреждена артерия у одной из крыс, и животное было выведено из эксперимента без оценки данных послеоперационных осложнений. При вскрытии на 3 сутки оставшихся подопытных крыс спаечный и воспалительный процесс, сгустки крови обнаружены не были – по каждому показателю 0 баллов. Налёт фибрина был замечен у двух животных, у одного из них локализовался и вне раны печени – 1 балл. Послеоперационная активность была в норме. Общий показатель осложнений составил 1 балл.

При исследовании концентрации алюминия хлорида 0% и железа(III) хлорида 5% в группе номер 3 у двух прооперированных крыс имелось по 1-2 спайки – средний показатель спаечного процесса 0,67. Рана печени окрашена в чёрный цвет, что свидетельствует о сильном ожоге. Средний показатель воспаления равен 2,33 балла. Сгустков крови, так же, как и фибринозного налёта, не наблюдалось – показатели составляют по 0 баллов. Только одна из крыс после операции сохранила активность – 0,67 балла. Показатели одной из крыс были исключены из-за чрезмерной глубины нанесенной раны. Общий показатель осложнений по трем животным составил 3,67 балла.

Использование концентрации алюминия хлорида 5% и железа(III) хлорида 5% в 4 группе

привело к развитию у трёх из четырёх крыс спаечного процесса, причём у двух из них он был обширный, охватывал нижний край левой доли печени и её заднюю поверхность в проекции раны, оценка показателя составила 1,75 балла. Кроме того, у трёх животных рана была втянута, белого цвета - воспалительный процесс в группе оценен также в 1,75 балла. Налёт фибрина покрывал рану лишь у одной крысы – 0,25 балла. Наличие кровяных сгустков и активность после операции в среднем равна по 0 баллов. Общий показатель осложнений по группе составил 3,75 балла.

В результате применения пены медицинской кровоостанавливающего действия с содержанием алюминия хлорида 10% и железа(III) хлорида 5% в группе 5 на вторые сутки одна из крыс умерла, её послеоперационные показатели исключены. По этой причине в эксперимент был включён ещё один экземпляр. Спаечный процесс наблюдался лишь у одной крысы – 0,5 балла. Небольшое воспаление раны также проявилось лишь у одного животного – средний балл 0,25. Фибриновый слой в группе оценен в 0,75 балла. После операции активность сохранилась, капель крови не было. Общий показатель осложнений составил 1,5 балла.

При оценке состава номер 6 (алюминия хлорид 0% и железа(III) хлорид 10%) две из четырёх крыс погибли на первые сутки из-за возобновления кровотечения. У оставшихся животных спаечный процесс оценен в 1 балл. У одной из крыс наблюдали видоизменение капсулы пече-

ни. Воспалительный процесс и наличие сгустков крови отмечено также у одного животного – по 0,5 балла. Общий показатель осложнений равен 2 баллам.

В группе 7, образец в которой содержал соли алюминия хлорида 5% и железа(III) хлорида 10%, при применении средства печень моментально чернела, оказывалось сильнейшее прижигающее действие. Две из крыс умерли в течение суток. Дополнительно эксперимент был проведён на ещё одном животном, без учёта послеоперационных показателей погибших. Спайки имелись у двух крыс, у одной из них более 3 штук (показатель равен 1 баллу). Рана печени каждого животного была сильно воспалена в результате ожога (1,67 балла). Налёт фибрина наблюдался у двух животных, но у одного из них выходил за пределы раны и имел толстый слой – 1 балл. У одной из крыс возобновилось кровотечение – 0,33 балла. Послеоперационная активность всех животных в норме – 0 баллов. Общий показатель осложнений, таким образом, равен 4 баллам.

При испытании концентрации алюминия хлорида 10% и железа(III) хлорида 10% в группе 8 у трёх крыс имелись спайки – показатель 1,25 балла. У двух крыс воспаление выходило за пределы раны, при этом у одной из них воспалительный процесс перешел и на стенку тонкой кишки: она была инфильтрована, отёчна, в месте сращения кишки и раны печени имелось белое плотное образование размером 5х3 мм, выполняющее стенку. Средний показатель воспаления

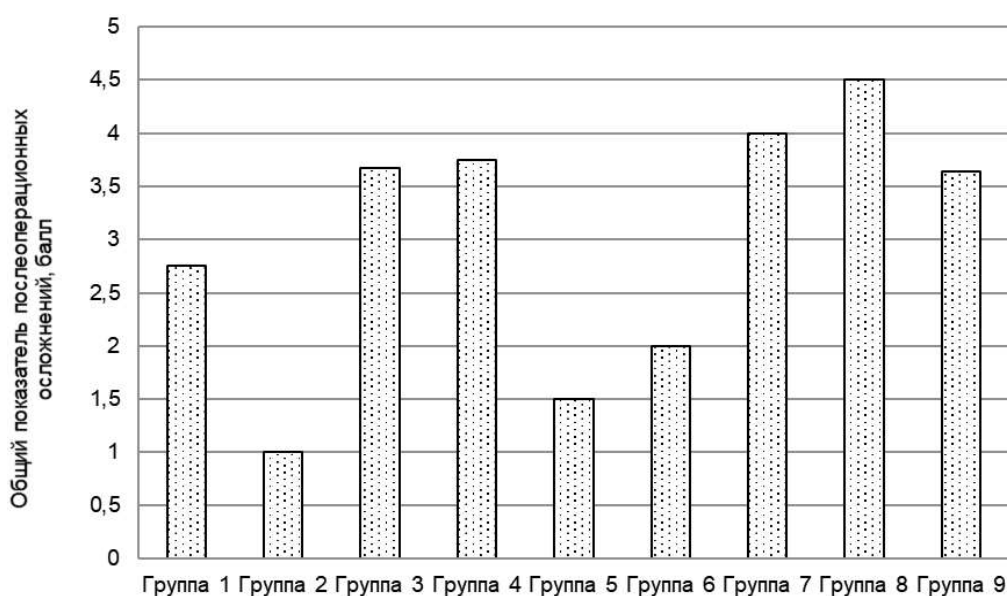


Рисунок – Общие показатели послеоперационных осложнений по группам

– 1,5 балла. Налёт фибрина, в трёх случаях плотный и толстый, образовывался у всех крыс – 1,75 балла. Капель крови и изменений в поведении после операции отмечено не было – по 0 баллов. Общий показатель насчитывал 4,5 балла.

В группе 9 при испытании пены медицинской с концентрацией алюминия хлорида 15% и железа(III) хлорида 0% у одной из крыс добиться остановки кровотечения не удалось, она была выведена из эксперимента. Спаечный процесс был установлен у всех оставшихся животных – 1,33 балла. Сильное, распространяющееся воспаление отмечено у одной крысы – 0,67 балла. Рана была покрыта слоем фибрина у всех крыс (1 балл), а у двух из них она при выведении кровоточила (0,67 балла). Общий показатель послеоперационных осложнений составил 3,67 балла.

Обсуждение

Общие показатели послеоперационных осложнений по группам 1-9 изображены на рисунке. Из приведенных данных следует, что наименьший общий показатель послеоперационных осложнений наблюдался в группах номер 2 (1 балл), где содержание хлорида алюминия было 10% и железа хлорида (III) – 0%, и номер 5 с содержанием алюминия хлорида 10% и железа(III) хлорида 5% (1,5 балла). Седьмой состав оказывал на печень сильный прижигающий эффект, однако самые сильные последствия после проведения манипуляции и использования гемостатической пены наблюдались в группе 8 (алюминия хлорид 10% и железа(III) хлорид 10%) – 4,5 балла.

Заключение

Наиболее перспективной с позиции оценки безопасности комбинаций для включения в состав пены медицинской кровоостанавливающего действия является концентрация алюминия хлорида 10% без добавления железа(III) хлорида. При использовании данного образца возможно быстро

достичь гемостаза с минимальной вероятностью развития послеоперационных осложнений.

Источник финансирования: Белорусский республиканский фонд фундаментальных исследований. Работа выполнялась в рамках гранта БРФФИ «Наука-М» 2022 (договор №М22М).

Funding: Belarusian Republican Foundation for Basic Research. The research work was conducted within the frames of BRFFR grant “Science M” 2022 (agreement №M22M).

Литература

1. Маруфхонов, О. Н. Возможности применения пленочных покрытий из производных целлюлозы в хирургии печени / О. Н. Маруфхонов // Вестн. магистратуры. 2019. № 9-2. С. 17–20.
2. Исследование морфологических изменений селезенки после имплантации кровоостанавливающих материалов на основе карбоксиметилцеллюлозы / В. А. Липатов [и др.] // Проблемы гемостаза в хирургии XXI века : сб. тр. унив. конф. студентов и молодых ученых, Курск, 18–19 мая 2017 г. / Курский гос. мед. ун-т ; редкол.: В. А. Лазаренко, В. А. Липатов, С. В. Лазаренко. Курск, 2017. С. 34–37.
3. Сравнительная эффективность аппликационных гемостатических средств местного действия при остановке экспериментального паренхиматозного и артериального кровотечения / В. В. Давыденко [и др.] // Вестн. эксперим. и клин. хирургии. 2015. Т. 8, № 2. С. 186–194.
4. Солдатова, Д. С. Анализ эффективности однокомпонентных и комбинированных гемостатических средств / Д. С. Солдатова, А. И. Бежин, И. В. Литвиненко // Innova. 2019. № 4. С. 25–29.
5. Исмаилов, Б. А. Гемостатический имплантат из производных целлюлозы / Б. А. Исмаилов, Р. А. Садыков, О. В. Ким // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2019. № 169. С. 56–61.
6. Новицкая, В. А. Лекарственные препараты группы средства герметизации тканей на фармацевтическом рынке Республики Беларусь / В. А. Новицкая, С. Э. Ржеусский // Вестн. ВГМУ. 2021. Т. 20, № 4. С. 67–74.
7. Молоток, В. А. Фармацевтическая разработка пены медицинской кровоостанавливающего действия / В. А. Молоток, С. Э. Ржеусский // Вестн. фармации. 2021. № 4. С. 22–25.
8. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1 / Науч. центр экспертизы средств мед. применения Минздравсоцразвития России ; отв. ред. А. Н. Миронов. Москва : Гриф и К, 2012. 944 с.

Поступила 21.09.2022 г.

Принята в печать 23.02.2023 г.

References

1. Marufkhonov ON. Possibilities of Cellulose Derived Film Coatings in Liver Surgery. Vestn Magistratury. 2019;(9-2):17-20. (In Russ.)

2. Lipatov VA, Abrosimova NV, Severinov DA, Ushanov AA. Study of morphological changes in the spleen after implantation of carboxymethylcellulose-based blood-stopping materials. V: Kurskii gos med un-t; Lazarenko VA, Lipatov

- VA, Lazarenko SV, redkol. Problemy gemostaza v khirurgii XXI veka: sb tr univ konf studentov i molodykh uchenykh, Kursk, 18–19 maya 2017 g. Kursk, RF; 2017. P. 34-7. (In Russ.)
3. Davydenko VV, Vlasov TD, Dobroskok IN, Brazhnikova EN, Zabivalova NM. Comparative effectiveness of topical hemostatic agents applied to stop experimental parenchymal and arterial bleeding. *Vestn Eksperim Klin Khirurgii*. 2015;8(2):186-94. (In Russ.)
 4. Soldatova DS, Bezhin AI, Litvinenko IV. Analysis of the effectiveness of single-component and combined hemostatic agents. *Innova*. 2019;(4):25-9. (In Russ.)
 5. Ismailov BA, Sadykov RA, Kim OV. Hemostatic implant of cellulose derivatives. *Eksperim Klin Gastroenterologiya*. 2019;(169):56-61. (In Russ.)
 6. Novitskaya VA, Rzheusskiy SE. Drugs of the group of tissue sealants in the pharmaceutical market of the Republic of Belarus. *Vestn VGMU*. 2021;20(4):67-74. (In Russ.)
 7. Molotok VA, Rzheusskiy SE. Pharmaceutical development of medical styptic foam. *Vestn Farmatsii*. 2021;(4):22-5. (In Russ.)
 8. Nauch tsentr ekspertizy sredstv med primeneniya Minzdravotsrazvitiya Rossii; Mironov AN, red. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Ch 1. Moscow, RF: Grif i K; 2012. 944 p. (In Russ.)

Submitted 21.09.2022

Accepted 23.02.2023

Сведения об авторах:

В.А. Молоток – аспирант кафедры менеджмента и маркетинга фармации, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

e-mail: veronikanovitskaya1998@gmail.com – Молоток Вероника Андреевна;

С.Э. Ржеусский – к.ф.н., доцент кафедры менеджмента и маркетинга фармации, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

С.В. Гвоздев – аспирант кафедры общей хирургии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

В.Л. Денисенко – д.м.н., главный врач Витебского областного клинического специализированного центра; доцент кафедры общей хирургии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

С.А. Сушков – к.м.н., доцент кафедры общей хирургии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

V.A. Malatok – postgraduate of the Chair of Management & Marketing of Pharmacy, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,

e-mail: veronikanovitskaya1998@gmail.com – Veranika A. Malatok;

S.E. Rzheussky – Candidate of Pharmaceutical Sciences, associate professor of the Chair of Management & Marketing of Pharmacy, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

S.V. Hvozdzeu – postgraduate of the Chair of General Surgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

V.L. Denisenko – Doctor of Medical Sciences, chief physician of the Vitebsk Regional Clinical Specialized Center; associate professor of the Chair of General Surgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

S.A. Sushkov – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of General Surgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.