

<https://doi.org/10.33647/2713-0428-20-3E-25-29>



ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ СОВРЕМЕННЫХ ГЕМОСТАТИКОВ НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА И КАОЛИНА

Е.В. Ганцгорн*, А.В. Сафроненко, В.И. Полякова, Р.М. Манвелян, А.А. Балоян,
И.М. Маллеев, Д.Д. Калашников

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России
344022, Российская Федерация, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

Существует множество местных гемостатических средств, однако их недостатки, к которым относят короткий срок хранения, высокую стоимость, отсутствие антисептических свойств, единый механизм действия, остаточную токсичность и др., требуют разработки новых материалов, способных соответствовать как можно большему числу требований к «идеальному» гемостатику. Тем временем, независимо от механизма полученной травмы, осуществление гемостаза имеет ведущее значение для устранения последствий острого кровотечения до момента оказания необходимой медицинской помощи в больнице. В данной статье рассматриваются вопросы безопасности и эффективности одних из наиболее перспективных местных гемостатиков, в частности, созданных из хитозана и каолина.

Ключевые слова: гемостатическое средство, хитозан, каолин, безопасность фармакотерапии, эффективность фармакотерапии

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ганцгорн Е.В., Сафроненко А.В., Полякова В.И., Манвелян Р.М., Балоян А.А., Маллеев И.М., Калашников Д.Д. Эффективность и безопасность современных гемостатиков на основе хитозана и каолина. *Биомедицина*. 2024;20(3E):25–29. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-20-3E-25-29>

Поступила 15.04.2024

Принята после доработки 18.07.2024

Опубликована 01.11.2024

EFFECTIVENESS AND SAFETY OF MODERN HEMOSTATICS BASED ON CHITOSAN AND KAOLIN

Elena V. Gantsgorn*, Andrey V. Safronenko, Viktoriya I. Polyakova, Roland M. Manvelyan,
Artur A. Baloyan, Ibragim M. Malleev, Denis D. Kalashnikov

Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia
344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, Nakhichevsky Lane, 29

There exist numerous local hemostatic agents; however, their disadvantages, such as a short shelf life, high cost, lack of antiseptic properties, a single mechanism of action, residual toxicity, etc., require the development of new materials capable of meeting as many requirements for an “ideal” hemostatic as possible. Meanwhile, regardless of the mechanism of injury, the implementation of hemostasis is of crucial importance for eliminating the consequences of acute bleeding until the provision of the necessary medical care. This article discusses the safety and effectiveness of some of the most promising local hemostatics, in particular, those created from chitosan and kaolin.

Keywords: hemostatic agent, chitosan, kaolin, pharmacotherapy safety, pharmacotherapy performance

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Gantsgorn E.V., Safronenko A.V., Polyakova V.I., Manvelyan R.M., Baloyan A.A., Mal-leev I.M., Kalashnikov D.D. Effectiveness and Safety of Modern Hemostatics Based on Chitosan and Kaolin. *Journal Biomed.* 2024;20(3E):25–29. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-20-3E-25-29>

Submitted 15.04.2024

Revised 18.07.2024

Published 01.11.2024

Введение

Острая кровопотеря, следствием которой является геморрагический шок, остаётся одной из ведущих причин смертности как в боевых условиях, так и в условиях мирного времени в дорожно-транспортных происшествиях, при хирургических вмешательствах. Одним из способов борьбы с ней является применение гемостатических средств (ГС) местного действия. Однако до сих пор не существует ГС, которое бы отвечало всем критериям «идеального»: остановка кровотечения в течение двух минут или менее; действие в широком диапазоне температур; отсутствие повреждающего действия на окружающие ткани и болевых ощущений от сдавления или термического повреждения; лёгкое нанесение в экстремальных условиях, а также деградация или простое удаление из раны; длительный срок хранения; бактерицидное действие; возможность применения при нарушениях функции свёртывания крови и экономическая доступность.

В настоящее время большой интерес представляют препараты с хитозановой и каолиновой составляющей. Хитозан — органическое вещество, содержащее большое число свободных аминогрупп, позволяющих связываться с ионами водорода и приобретать избыточный положительный заряд, а каолин — инертный природный гидратированный алюмосиликатный минерал, получаемый из глины. Механизм действия первого состоит в том, что при контакте с кровью отрицательно заряженные эритроциты притягиваются к хитозану, что приво-

дит к образованию сгустка в месте дефекта сосудистой стенки и остановке кровотечения. Выделяют разные формы выпуска хитозана: в виде порошка в упаковке, порошка в шприце-апликаторе, гранул, криогеля и т. д. А действие ГС на основе каолина заключается в активации фактора свёртывания XII, который запускает каскад гемостаза по внутреннему пути. К тому же, открытая каркасно-полостная структура имеет отрицательный заряд, благодаря которому задерживается большое количество катионов, например кальция — кофактора в коагуляционном каскаде [2].

Добывают хитозан и каолин во многих странах, в числе которых США, Великобритания, Россия, Канада, Германия, Франция, Китай, Япония, Италия и др. Особенно преуспели в производстве данных ГС на основе хитозана США, Великобритания, Китай, обеспечивающие экспорт своей продукции по всему миру. Известно, что хитозановые и каолиновые гемостатики приняты к применению в специальных военных подразделениях США, Великобритании, а также вооружёнными силами восьми других стран, входящих НАТО. Командование армии США настаивает на дальнейшем совершенствовании данных ГС для контроля кровотечения, чтобы снизить смертность от острых кровопотерь до 3% в оперативных подразделениях, где смертность от геморрагического шока составляет примерно 24% [2].

Гемостатическая способность хитозана не зависит от пути свёртывания крови в организме, и это дополнительное преимуще-

щество данного вещества по сравнению с боевой марлей. Эффективность хитозановых повязок при коагулопатических состояниях была проверена в шести различных исследованиях на животных. Что касается безопасности, то результаты гистологического исследования открытых тканей показали организованное образование сгустков вблизи повреждённых тканей, в то время как внутри повреждённых кровеносных сосудов они отсутствовали [2]. К тому же, имеются данные многих исследований о том, что хитозановые марли являются ценным гемостатическим средством при длительной эвакуации (с 12 до 72 часов). По данным доклинических и клинических исследований, хитозан и каолин могут сократить время свёртывания крови *in vitro* на 40% [3]. Важным преимуществом хитозанового ГС является его антибактериальный эффект, механизм которого основан на оксидантной активности, сопровождающейся выходом перекиси водорода с её последующей катализацией и образованием гидроксильных радикалов, разрушающих мембраны бактерий. Хитозан также может обеспечить структуру каркаса для целенаправленного роста клеток в области раны. Кроме того, функциональные группы хитозана (аминогруппы и гидроксильные группы) могут взаимодействовать с рецепторами на поверхности клеток, способствовать увеличению адгезии клеток и тканей, проявляя хорошую биосовместимость. Однако, несмотря на упомянутые выше преимущества, у применения каолина имеется отрицательные стороны в виде появления ожогов в месте приложения цеолитов. Возникают они вследствие гидратации ГС и выделения излишнего количества тепла. Чтобы предотвратить данный нежелательный эффект, начали проводить частичную гидратацию каолина и закладывать его в нетканый бинт.

С 2003 г. гемостатические повязки на основе хитозана и каолина с обнадёживающими результатами используются для лечения

травм в условиях военного и гражданского реагирования на чрезвычайные ситуации. В 27 из 34 случаев оказания неотложной медицинской помощи повязка из хитозана и каолина уменьшила кровотечение в течение 3 мин после введения. 21% (7 из 34 случаев) случаев неудачного гемостаза произошёл из-за ошибки оказывающего помощь, которой можно было избежать благодаря лучшему обучению и дизайну продукта [4].

Совсем недавно исследователи объединили преимущества хитозана и каолина с другими материалами для улучшения их гемостатических свойств. Например, авторы работы [1] получили полиэлектролитные комплексы, состоящие из олигосахарида хитозана (COS) и карбоксиметилкрахмала в качестве рассасывающихся гемостатических агентов. Они наблюдали, что полиэлектролитные комплексы, содержащие 10% COS, улучшали гемостаз на модели кровотечения из печени крысы, но эффективность гемостаза снижалась по мере увеличения содержания COS. В недавнем исследовании [2] разработали и оценили гемостатические повязки на основе хитозана/каолина и использовали поверхностно-активное вещество для улучшения равномерного распределения каолина по хитозановым волокнам. Авторы продемонстрировали, что их повязки на основе хитозана/каолина улучшают гемостаз и выживаемость по сравнению с QuikClot® (кровоостанавливающий z-сложенный бинт на основе минеральных веществ) как на моделях кровотечения у крыс, так и у кроликов. Авторы работы [5] приготовили микросферы с сердцевинкой, состоящей из пористого хитозана, и компактной оболочкой, состоящей из альгината, и продемонстрировали, что эта комбинированная микросфера способствует образованию тромбов и более эффективна в качестве гемостатика по сравнению с пористыми микросферами из хитозана по отдельности как на модели ампутации хвоста крысы, так и на модели кровотечения из печени крысы.

Разработанные композиты испытывались при имитации различных кровотечений, при этом отсутствовали такие клинические и биохимические изменения, как гепатоцеллюлярная токсичность, воспаление, активация тромбоцитов, потеря веса или лихорадка, что является подтверждением биосовместимости ГС из хитозана и каолина.

Заключение

Современные исследования позволяют подчеркнуть необходимость использования повязок на основе хитозана и каолина

в качестве потенциальной альтернативы при оказании первой помощи наряду с другими лекарственными средствами, такими как обезболивающие, противоожоговые, антиангинальные и т. д. Очевидно, это обусловлено множеством преимуществ данных гемостатических средств, в т. ч. высокой безопасностью и эффективностью. Созданные модификации на основе уже имеющихся гемостатических материалов с большой перспективой внедряются в практическую деятельность и подвергаются дальнейшему усовершенствованию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Chen X., Yan Y., Li H., Wang X., Tang S., Li Q., Wei J., Su J. Evaluation of absorbable hemostatic agents of polyelectrolyte complexes using carboxymethyl starch and chitosan oligosaccharide both *in vitro* and *in vivo*. *Biomater. Sci.* 2018;6(12):3332–3344. DOI: 10.1039/c8bm00628h
2. Elsabahy M., Hamad M.A. Design and preclinical evaluation of chitosan/kaolin nanocomposites with enhanced hemostatic efficiency. *Mar. Drugs.* 2021;19(2):50. DOI: 10.3390/md19020050
3. Khan M.A., Mujahid M. A review on recent advances in chitosan based composite for hemostatic dressings. *Int. J. Biol. Macromol.* 2019;124:138–147. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.11.045
4. Mecwan M., Li J., Falcone N., Ermis M., Torres E., Morales R., Hassani A., Haghniaz R., Mandal K., Sharma S., Maity S., Zehtabi F., Zamanian B., Herculano R., Akbari M., V John J, Khademhosseini A. Recent advances in biopolymer-based hemostatic materials. *Regen. Biomater.* 2022;9:rbac063. DOI: 10.1093/rb/rbac063
5. Wu X., Tang Z., Liao X., Wang Z., Liu H. Fabrication of chitosan@calcium alginate microspheres with porous core and compact shell, and application as a quick traumatic hemostat. *Carbohydr. Polym.* 2020;1;247:116669. DOI: 10.1016/j.carbpol.2020.116669

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ганцгорн Елена Владимировна*, к.м.н., доц., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;
e-mail: gantsgorn@inbox.ru

Elena V. Gantsgorn*, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: gantsgorn@inbox.ru

Сафроненко Андрей Владимирович, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;
e-mail: andrejsaf@mail.ru

Andrey V. Safronenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: andrejsaf@mail.ru

Полякова Виктория Игоревна, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;
e-mail: polyakova.vi@yandex.ru

Viktoriya I. Polyakova, Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: polyakova.vi@yandex.ru

Манвелян Роланд Меджлумович, ФГБОУ ВО
«Ростовский государственный медицинский
университет» Минздрава России;
e-mail: manvelyan.roland@mail.ru

Roland M. Manvelyan, Rostov State Medical
University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: manvelyan.roland@mail.ru

Балоян Артур Артемович, ФГБОУ ВО
«Ростовский государственный медицинский
университет» Минздрава России;
e-mail: baloyan_2020@list.ru

Artur A. Baloyan, Rostov State Medical University
of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: baloyan_2020@list.ru

Маллеев Ибрагим Махачович, ФГБОУ ВО
«Ростовский государственный медицинский
университет» Минздрава России;
e-mail: ibragimall@icloud.com

Ibragim M. Malleev, Rostov State Medical
University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: ibragimall@icloud.com

Калашников Денис Дмитриевич, ФГБОУ ВО
«Ростовский государственный медицинский
университет» Минздрава России;
e-mail: deniskalashnikov03@gmail.com

Denis D. Kalashnikov, Rostov State Medical
University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: deniskalashnikov03@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author