

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕЙСТВИЯ НОВОГО МЕСТНОГО ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО ВАНКОМИЦИН-СОДЕРЖАЩЕГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ОКИСЛЕННОЙ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

А.Р. Таркова<sup>1</sup>, А.М. Чернявский<sup>1</sup>, С.В. Морозов<sup>2</sup>, И.А. Григорьев<sup>2</sup>, Н.И. Ткачева<sup>2</sup>, В.И. Родионов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение "Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук  
E-mail: artarkova@mail.ru

## EFFICACY EVALUATION OF NEW LOCAL HEMOSTATIC VANCOMYCIN-CONTAINING AGENT BASED ON OXIDIZED CELLULOSE IN AN EXPERIMENT

A.R. Tarkova<sup>1</sup>, A.M. Chernyavskiy<sup>1</sup>, S.V. Morozov<sup>2</sup>, I.A. Grigor'ev<sup>2</sup>, N.I. Tkacheva<sup>2</sup>, V.I. Rodionov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Siberian Biomedical Research Center n.a. E.N. Meshalkin, Novosibirsk

<sup>2</sup>N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences

В статье опубликованы первые результаты экспериментального исследования эффективности действия нового местного гемостатического ванкомицин-содержащего средства на основе окисленной целлюлозы в качестве кровоостанавливающего средства для профилактики осложнений срединной стернотомии. Установлено, что использование нового гемостатического средства позволяет снизить объем интраоперационной кровопотери у лабораторных животных (мини-свиньи) в сравнении с костным воском, не вызывает клинических и гистологических признаков воспаления, а также не ингибирует регенерацию костной ткани через 3 недели после операции.

**Ключевые слова:** окисленная целлюлоза, кровотечение, медиастинит, местные гемостатические средства.

In the paper we presented the first results of an experimental study of the efficacy of a new topical hemostatic vancomycin-containing agent based on oxidized cellulose as a hemostatic agent for preventing median sternotomy complications. The study showed that the use of the new hemostatic agent lowered the intraoperative blood loss in laboratory animals (mini-pigs) in comparison with bone wax; it did not cause clinical and histological signs of inflammation; and it did not inhibit bone regeneration for three weeks after surgery.

**Key words:** oxidized cellulose, bleeding, mediastinitis, local hemostatic agent.

### Введение

Диффузное интраоперационное кровотечение и внутрибольничная инфекция в послеоперационном периоде – одна из самых актуальных проблем в хирургии [7]. Быстрая остановка кровотечения приводит к сокращению времени проведения операции, улучшению ее результатов, снижению риска возникновения осложнений и значительному уменьшению расходов [15]. Существующие на сегодняшний день методы борьбы с кровотечением имеют ряд существенных недостатков: избыточная диатермоэлектрокоагуляция приводит к ожогу тканей [14], системное переливание компонентов крови может сопровождаться инфекционными и иммунными осложнениями [10], а местные кровоостанавливающие средства не в полном объеме удовлетворяют требованиям хирургов [4]. Наряду с проблемой остановки диффузных кровотечений не менее остро стоит проблема профилактики внутрибольничных инфекций. Увеличение числа гнойных осложнений в послеоперационном периоде у больных после плановых хирургических вмешательств, снижение эффективности традиционно используемых антибактериальных препаратов свидетельствуют о нерешенности

многих ключевых вопросов гнойной инфекции [1]. Перспективное решение проблемы диффузных кровотечений и присоединения внутрибольничной инфекции в послеоперационном периоде состоит в разработке универсальных средств, применяемых во время операции и обладающих кровоостанавливающими и антибактериальными свойствами.

Цель: разработать и дать экспериментальную оценку эффективности нового ванкомицин-содержащего гемостатического средства местного действия на основе окисленной целлюлозы (ОЦ-В).

Задачи:

- Провести сравнительную оценку гемостатической активности ОЦ-В и костного воска для остановки кровотечения из губчатого костного вещества на моделях лабораторных животных.
- Оценить в условиях *in vivo* частоту возникновения инфекционных осложнений при использовании костного воска и ОЦ-В при выполнении срединной стернотомии.
- Оценить регенерацию костной ткани после остеосинтеза грудины при использовании костного воска и ОЦ-В при выполнении срединной стернотомии.

## Материал и методы

Уход за экспериментальными животными и их содержание в условиях вивария были стандартными и соответствовали требованиям приказов “Санитарные правила по устройству, оборудованию и содержанию вивариев” №1045–73 от 06.04.1973, а также №1179 от 10.10.1983 МЗ СССР, №267 от 19.06.2003 МЗ РФ, “Правилам по обращению, содержанию, обезболиванию и умерщвлению экспериментальных животных”, утвержденным МЗ СССР (1977) и МЗ РСФСР (1977), принципам Европейской конвенции (Страсбург, 1986) и Хельсинкской декларации всемирной медицинской ассоциации о гуманном обращении с животными (1996). В ФГБУ “Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина” Минздрава России совместно с Новосибирским институтом органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН разработано ноу-хау – способ получения композиции (ОЦ-В) из окисленной целлюлозы и антибиотика ванкомицина (соотношение гемостатик/антибиотик – 3:1). Получение гемостатического порошка на основе ОЦ-В без антибиотика описано в патенте [2]. Эксперименты по сравнению гемостатической активности материалов (ОЦ-В и костного воска) проводили на 20 лабораторных животных (мини-свиньи) обоего пола массой  $43 \pm 10$  кг. Животные были разделены на 2 группы ( $n=10$ ): 1-я группа “ВОСК” – группа с применением костного воска (Ethicon, Johnson & Johnson, Somerville, NJ), 2-я группа “ОЦ-В” – группа с применением ОЦ-В. Оценивали: объем кровопотери из грудины (мл), клинические признаки воспаления, воспалительную инфильтрацию (слабая, выраженная), степень формирования костных балочек (слабая, умеренная, выраженная), количество фибробластов и сосудов в межбалочном пространстве (малое, умеренное, большое). После выполнения срединной стернотомии вводился гепарин для моделирования условий искусственного кровообращения (ИК); активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – более 500 с, затем выполнялось нанесение гемостатического материала на губчатое вещество грудины в зависимости от группы. По прошествии 60 мин оценивался объем интраоперационной кровопотери. После нормализации АЧТВ выполнялось ушивание операционной раны. Через 3 недели животных выводили из эксперимента и производили забор грудины для гистологического исследования: первым этапом выполняли фиксацию материала грудины с помощью 10%-го раствора формалина; далее полученный материал был декальцинирован. Срезы из парафиновых блоков были окрашены гематоксилин-эозином. Анализ гистологических процессов проводили на микроскопе “Axioscop 40” с фотокамерой “AxioCam MRc5” (“Carl Zeiss”, Германия). Все статистические расчеты проводились в программе RStudio (version 0.99.879 – © 2009–2016 RStudio, Inc., USA, 250 Northern Ave, Boston, MA 02210 844-448-121, info@rstudio.com) на языке R (R Core Team, 2015). Перед началом анализа была рассчитана описательная статистика: графический анализ распределения данных, исследование законов распределения данных, расчет основных статистических характеристик – среднего значения,

стандартного отклонения, стандартной ошибки, медианы, первого и третьего квартилей, минимального и максимального значений; был проведен разведочный анализ данных с проверкой исследуемых данных на наличие выпадающих значений. Эмпирические распределения данных были проверены на согласие с законом нормального распределения по критериям Шапиро–Уилка, Андерсона–Дарлинга, Крамера-фон Мизеса, Лиллиефорса и Шапиро–Франция.

## Результаты и обсуждение

При анализе объема интраоперационной кровопотери установлено, что медиана объема кровопотери в группе “ОЦ-В” составила 6,95 (1,57; 8,1) мл, в группе “ВОСК” – 12,79 (12,36; 13,68) мл ( $p < 0,001$ ). Клинических признаков воспаления не обнаружено, но при гистологическом исследовании установлено, что выраженная воспалительная инфильтрация чаще встречалась в группе “ВОСК”, чем в группе “ОЦ-В” ( $p = 0,02$ ).

При оценке регенерации костной ткани установлено, что в группе “ОЦ-В” в большинстве случаев обнаружена выраженная степень формирования костных балочек, а в группе “ВОСК” – слабая и умеренная, но статистически значимой разницы между группами нет ( $p = 0,068$ ). По количеству фибробластов и сосудов в межбалочном пространстве статистически значимой разницы нет ( $p = 0,395$  и  $p = 0,554$  соответственно).

Данное исследование является первым шагом на пути создания новых отечественных полифункциональных препаратов для хирургии, которые, помимо выраженного гемостатического действия, оказывают антибактериальный эффект. Подобные работы активно ведутся за рубежом. Так, A. Deng et al. разработали композицию из ОЦ-В и антибиотика гентамицина [6]. P. Lochman et al. описали опыт успешного применения полифункционального гемостатика на основе ОЦ-В и антибиотика гентамицина [12]. Несмотря на все положительные эффекты вышеуказанных препаратов, недостатком этих медицинских изделий является использование в качестве антимикробного агента антибиотика гентамицина, который обладает потенциальной нефротоксичностью, ототоксичностью и может вызывать нервно-мышечную блокаду. Также данный антибиотик не эффективен против метициллин-резистентного стафилококка (MRSA) – частых возбудителей внутрибольничных инфекций. В работе [3] для профилактики медиастинита при кардиохирургических вмешательствах использовали пасту, состоящую из антибиотика ванкомицина и физиологического раствора. Показано, что интраоперационное нанесение ванкомициновой пасты на губчатое вещество грудины снижает частоту возникновения медиастинита с 2–5% до 0,5%. Успешный опыт применения ванкомицина для профилактики стерильной инфекции описывают H.L. Lazar et al. [11]. В исследовании были включены 3265 пациентов, которым для доступа к сердцу выполняли срединную стернотомию: 1-й группе на губчатое вещество грудины наносили ванкомицин, а 2-й группе – нет. Результаты исследования были следующими: частота встречаемости поверхностной и глубокой стерильной инфекции в груп-

пе с ванкомицином была меньше, чем в группе без ванкомицина (0% против 1,6%,  $p < 0,0001$ ; 0% против 0,7%;  $p = 0,005$  соответственно). Также при использовании ванкомицина отмечается значительное уменьшение частоты встречаемости стерильной инфекции у пациентов с сахарным диабетом (0% против 3,3%;  $p = 0,0004$ ). М. Kanko et al. использовали “сэндвич”-методику: на гемостатическую марлю на основе ОЦ-В наносили антибиотик ванкомицин и накрывали вторым слоем марли. Данное средство показало выраженный гемостатический эффект и одновременно являлось методом профилактики инфекционных осложнений при выполнении боковой торакотомии для доступа к сердцу [9]. Успешное местное применение ванкомицина для уменьшения послеоперационных инфекционных осложнений также было описано в группах пациентов, подвергшихся другим хирургическим вмешательствам: хирургия позвоночника [5], нейрохирургия с выполнением краниопластики [13], стоматология и ортопедия [8] и др. Анализ литературных данных по этому вопросу и проведенные пилотные исследования свидетельствуют об актуальности проведения разработок в данном направлении.

## Выводы

1. В условиях гепаринизации (АСТ=1500) применение материала “ОЦ-В” позволило снизить объем кровопотери из губчатого вещества грудины лабораторного животного в сравнении с костным воском.
2. Использование материала “ОЦ-В” для остановки кровотечения из губчатого вещества грудины не вызывает гистологических и клинических признаков воспаления.
3. При гистологическом исследовании грудины обнаружено, что применение материала “ОЦ-В” на грудине в качестве гемостатического агента не ухудшает регенерацию костной ткани.

*Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №16-34-00895.*

## Литература

1. Блатун Л.А. Некоторые аспекты госпитальной инфекции // Врач. – 1998. – № 1. – С. 3–5.
2. Пат. №2563279 РФ. Способ получения гемостатического средства на основе окисленной целлюлозы с использованием микроволнового воздействия (варианты) / И.А. Григорьев, С.В. Морозов, Н.И. Ткачева, Н.А. Панкрушина, А.М. Чернявский, А.Р. Таркова. – Опубл. 20.09.2015.
3. Arruda M.V.F.D., Braille D.M., Joaquim M.R. et al. The use of the vancomycin paste for sternal hemostasis and mediastinitis prophylaxis // Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular. – 2008. – Vol. 23, No. 1. – P. 35–39.
4. Beierlein W., Scheule A.M., Dietrich W., Ziemer G. Forty years of clinical aprotinin use: a review of 124n hypersensitivity reactions // Ann. Thorac. Surg. – 2005. – Vol. 79. – P. 741–748.
5. Chiang H.Y., Herwaldt L., Schweizer M. Effectiveness of local vancomycin powder to decrease surgical site infections: a meta-analysis // Spine J. – 2014. – Vol. 14. – P. 397–407.
6. Deng A., Yang X. Study on determination of gentamycin by enhanced chemiluminescent immunoassay // Journal of west

china university of medical sciences. – 1993. – Vol. 24, No. 1. – P. 101–103.

7. Eklund A.M., Lyytikainen O., Klemets P. Mediastinitis after more than 10,000 cardiac surgical procedures // Ann. Thorac. Surg. – 2006. – Vol. 82. – P. 1784–1789.
8. Ikeda H., Kurisu K., Kihira K. Vancomycin ointment for MRSA infection at a cranioplasty site // Ann. Pharmacother. – 2004. – Vol. 38(1). – P. 70–72.
9. Kanko M., Liman T., Topcu S.A. Low-Cost and Simple Method to Stop Intraoperative Leakage-Type Bleeding: Use of the Vancomycin–Oxidized Regenerated Cellulose (ORC) Sandwich // J. Investigat. Surg. – 2006. – Vol. 19, No. 5. – P. 323–327.
10. Lafeuillade B. Residual risk and retrospective analysis of transfusion transmitted bacterial infection reported by the French National Hemovigilance Network from 2000 to 2008 // Transfusion. – 2015. – Vol. 55, No. 3. – P. 636–646.
11. Lazar H.L. Topical vancomycin in combination with perioperative antibiotics and tight glycemic control helps to eliminate sternal wound infections // J. Thorac. Cardiovasc. Surgery. – 2014. – Vol. 148, No. 3. – P. 1035–1040.
12. Lochman P. Nanofiber micro-dispersed oxidized cellulose as a carrier for topical antimicrobials: first experience // Surg. infections. – 2010. – Vol. 11, No. 1. – P. 29–32.
13. Molinari R.W., Khera O.A., Molinari W.J. 3rd. Prophylactic intraoperative powdered vancomycin and postoperative deep spinal wound infection: 1,512 consecutive surgical cases over a 6-year period // Eur. Spine J. – 2012. – Vol. 21. – P. 476–482.
14. Murphy J.J., Glantz W., Schoenberg H.W. The healing of renal wounds. III. A comparison of electrocoagulation and suture ligation for hemostasis in partial nephrectomy // J. Urol. – 1961. – Vol. 85. – P. 882–883.
15. Orlov D., McCluskey S.A., Selby R., Yip P. Platelet dysfunction as measured by a point-of-care monitor is an independent predictor of high blood loss in cardiac surgery // Anesth. Analg. – 2014. – Vol. 118, No. 2. – P. 257–263.

*Поступила 11.01.2017*

## Сведения об авторах

**Таркова Александра Романовна**, врач сердечно-сосудистый хирург, аспирант Центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий ФГБУ “Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина” Минздрава России.

Адрес: 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15.  
E-mail: artarkova@mail.ru.

**Чернявский Александр Михайлович**, докт. мед. наук, профессор, руководитель Центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий федерального государственного бюджетного учреждения “Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина” МЗ РФ.

Адрес: 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15.  
E-mail: amchern@mail.ru.

**Морозов Сергей Владимирович**, канд. хим. наук, ведущий лабораторией экологических исследований и хроматографического анализа Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук.

Адрес: 630090, г. Новосибирск, ул. Акад. Лаврентьева, 9.  
E-mail: morozov@nioch.nsc.ru.

**Григорьев Игорь Алексеевич**, докт. хим. наук, профессор, заведующий лабораторией азотистых соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук.

Адрес: 630090, г. Новосибирск, ул. Акад. Лаврентьева, 9.  
E-mail: grig@nioch.nsc.ru.

**Ткачева Наталья Ивановна**, канд. хим. наук, старший научный сотрудник лаборатории экологических исследований и хроматографического анализа Феде-

рального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук.

Адрес: 630090, г. Новосибирск, ул. Акад. Лаврентьева, 9.

**Родионов Владимир Иванович**, канд. хим. наук, руководитель подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук.

Адрес: 630090, г. Новосибирск, ул. Акад. Лаврентьева, 9.  
E-mail: virod@nioch.nsc.ru

УДК 615.461-77:577.11:621.31

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БИОСОВМЕСТИМОСТИ ПРОТИВОСПАЕЧНЫХ МЕМБРАН ПРИ ОКОЛОСЕРДЕЧНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ

Д.К. Шишкова, Ю.А. Кудрявцева, М.В. Насонова, Ю.И. Ходыревская, Н.Н. Бурков

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний", Кемерово  
E-mail: shishkovadk@gmail.com

## BIOCOMPATIBILITY TESTING OF NATURAL AND SYNTHETIC PERICARDIAL ADHESION BARRIERS

D.K. Shishkova, Yu.A. Kudryavtseva, M. V. Nasonova, Yu.I. Khodyrevskaya, N.N. Burkov

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo

Проведен сравнительный анализ мембран на основе (поли(3-гидроксибутират-ко-3-гидроксивалерата) с поли(лактид-ко-гликолидом), изготовленных методом электроспиннинга, и коллагеновых мембран (КолГАРА) при имплантации на переднюю поверхность сердца крыс (Wistar). При исследовании физико-механических свойств было показано, что прочность коллагеновых мембран превышает таковую у мембран из искусственных полимеров, которые, в свою очередь, обладают большей способностью к деформациям. В течение всего периода наблюдения не было выявлено различий в сывороточных концентрациях провоспалительных цитокинов у животных, которым имплантировали полимерные либо коллагеновые мембраны, в сравнении с ложнооперированными животными. Мембраны из природных и искусственных полимеров не вызвали какой-либо системной специфической воспалительной реакции, что свидетельствует об их высокой биосовместимости.

**Ключевые слова:** биодegradуемые полимеры, мембраны, КолГАРА, поли(3-гидроксибутират-ко-3-гидроксивалерат), поли(лактид-ко-гликолид), электроспиннинг.

Here we performed a physico-mechanical and biocompatibility testing of pericardial adhesion barriers prepared from either blend of poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) with poly(lactide-co-glycolide) or collagen. Collagen adhesion barriers had higher durability while synthetic barriers were more prone to deformation. No significant differences in serum levels of pro-inflammatory cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, and MCP-1) were found between rats with either collagen or synthetic adhesion barriers implanted to anterior pericardium compared to mock-treated rats. We conclude that both natural and synthetic pericardial adhesion barriers do not cause any systemic inflammation and have high biocompatibility.

**Key words:** adhesion barriers, collagen, poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate), poly(lactide-co-glycolide), electrospinning.