



УДК 615.273:616.001.4/.005.1

DOI <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2022.2.13334>**ГУБКИ МЕДИЧНІ/ГЕМОСТАТИЧНІ ЯК СУЧАСНІ ПЕРСПЕКТИВНІ ЗАСОБИ ДЛЯ
ЗУПИНКИ КРОВОТЕЧ ТА ЗАКРИТТЯ РАН****Б. В. Павлюк, М. Б. Чубка, Т. А. Грошовий, В. В. Дебрівський***Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ
України**bohdana.vons@gmail.com*

ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції / Received:
07.03.2022Після доопрацювання / Revised:
07.03.2022Прийнято до друку / Accepted:
10.03.2022**Ключові слова:**технологія;
губки медичні;
губки гемостатичні;
кровотеча;
абсорбційний матеріал.

АНОТАЦІЯ

Мета роботи. Узагальнення перспектив використання губок медичних/гемостатичних, особливості їх технології та методів контролю якості.**Матеріали і методи.** У роботі використали методи пошуку інформації, аналізу статистичних даних і відомостей наукової літератури за період 2006–2021 років щодо губок медичних та перспектив їх використання.**Результати й обговорення.** Незважаючи на створення та дослідження великої кількості губок медичних на основі желатину, хітозану, похідних целюлози, колагену та інших допоміжних речовин, а також клінічне доведення їхньої ефективності та необхідності використання, дані засоби все ще потребують вдосконалення та подальшого вивчення, а пошуки ідеальної основи для створення універсальної губки медичної все ще тривають.**Висновки.** Розширення асортименту губок медичних та дослідження нових допоміжних речовин для їх виготовлення – перспективний напрям сучасної медицини та фармації.

Вступ. Крововтрата є важливою причиною втрат як серед військового, так і серед цивільного населення, адже неконтрольовані кровотечі зумовлюють понад 30 % травматичних смертей, половина з яких відбувається на догоспітальному етапі надання медичної допомоги. Також вважається, що причиною 50 % смертельних випадків серед військових є крововтрата [1, 2].

У надзвичайних ситуаціях, наприклад, у місцях бойових дій, коли кровоспинний механізм людського організму самостійно не може ефективно зупинити кровотечу, використання гемостатичних матеріалів є необхідним для порятунку життя. Звісно, у клінічній практиці часто для зупинки кровотечі використовують такі методи, як компресія ватною марлею та закриття рани швами або скобами. Проте на сьогодні актуальним є використання різноманітних крово-

спинних матеріалів, а саме губок гемостатичних на основі колагену, желатину, хітозану, целюлози та інших матеріалів, які широко виробляються фармацевтичною промисловістю та забезпечують необхідний гемостатичний ефект [3].

Губки медичні застосовують з метою зупинки кровотечі завдяки контакту з поверхнею тканини чи органа, що кровоточить. Губки, як правило, повинні проявляти швидку та стійку гемостатичну ефективність, біосумісність, здатність до біорозкладу, нецитотоксичність та міцну адгезію у вологому середовищі. Крім того, простота використання, термін зберігання та вартість також є тими важливими факторами, що неодмінно враховують при розробці гемостатичних губок [4].

Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (Food and

Drug Administration, FDA) підраховано, що лише у 2012 році гемостатичні засоби використовували в понад 6,9 мільйона процедур. Як повідомляє FDA, зафіксовано вісім смертельних випадків, три з яких пов'язують з неетичним використанням даних засобів [5].

Використання абсорбційних матеріалів є особливо актуальним у хірургії, адже має важливе значення при кровотечі та для гемостазу в цілому. Наприклад, застосування сухої губки при операційних втручаннях забезпечує поглинання великої кількості рідини, при цьому після завершення відповідних маніпуляцій така губка розчиняється [5, 6].

Матеріали і методи. У роботі використали методи пошуку інформації, аналізу статистичних даних і відомостей наукової літератури за період 2006–2021 років щодо губок медичних та перспектив їх використання. Електронний пошук літератури проводився за допомогою бібліографічної бази даних Medline. Щоб охопити статті, доступні в мережі Internet перед публікацією, пошук повторювався за допомогою електронної бази даних публікацій на медичну та біологічну тематику PubMed. Проаналізовано та узагальнено дані, отримані із понад 165 інформаційних джерел, з яких у даному огляді використано 47 джерел сучасної іноземної літератури щодо доцільності та особливостей використання губок медичних/гемостатичних в медичній практиці.

Результати й обговорення. Губка медична – засіб, що має абсорбуючі та антисептичні властивості, а також стимулює регенерацію тканин [7] та застосовується у хірургії, нейрохірургії, стоматології, оториноларингології та гінекології з метою зупинення кровотрати або для закриття ранових поверхонь (при опіках, трофічних виразках, ранах) [8, 9]. Гемостатичні засоби можна класифікувати за різними критеріями, включно механізм дії та доставки активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), вид агенту впливу, тип рани [10].

На сьогодні розсмуктувальні кровоспинні вироби, згідно з класифікацією «Поглинаючі гемостатичні засоби і перев'язувальний матеріал» 21 CFR 878.4490 [11], групуються під трьома кодами товарів:

- LMF – абсорбуючі гемостатичні засоби на основі колагену;
- PMX – абсорбуючі колагенові гемостатичні засоби з тромбіном;
- LMG – абсорбуючі гемостатичні засоби на основі не колагену.

Гемостатичні агенти на основі колагену (LMF) виготовляють з желатину та колагену.

Поглинаючі гемостатичні агенти на основі не колагену (LMG), відповідно до класифікації, не містять колагену та складаються з похідних рослинних матеріалів (окисненої целюлози, регенованої окисненої целюлози та полісахаридів). Ці засоби призначені для впливу на гемостаз за допомогою пасивної фізичної активації каскаду згортання. Біологічний компонент, як правило, складається з очищеного тромбіну, що впливає на гемостаз шляхом прямої біохімічної активації фактора (факторів) у каскаді згортання [12, 13].

Гемостатичні засоби на основі колагену, що містять біологічну речовину (PMX), характеризуються як комбіновані, оскільки, окрім основи губки, мають сім біологічних компонентів. Основа губки переважно складається з желатинових або колагенових матеріалів, як описано вище, для сприяння гемостазу за допомогою пасивної фізичної активації каскаду згортання. Гемостаз відбувається аналогічно, як і в поглинаючих гемостатичних агентів, що не містять колаген [11].

Виробництво губок медичних включає, як правило, процес приготування розчину речовини, що утворює основу губки, і введення в його склад АФІ та допоміжних речовин із подальшим сублимаційним висушуванням отриманої композиції та наданням їй необхідної форми та розмірів.

Відомо, що губки медичні класифікують за різними критеріями. Відповідно, за призначенням губки поділяють на: антисептичні, абсорбуючі, гемостатичні, вагінальні, ректальні, стоматологічні та інші [9-11].

За характером основи губки класифікують на фібринні, хітозанові, целюлозні, желатинові, колагенові, сировоткові та фіброїн-шовкові (рис. 1).

Фібринні губки складаються з групованого людського ліофілізованого фібриногену та бичачого або

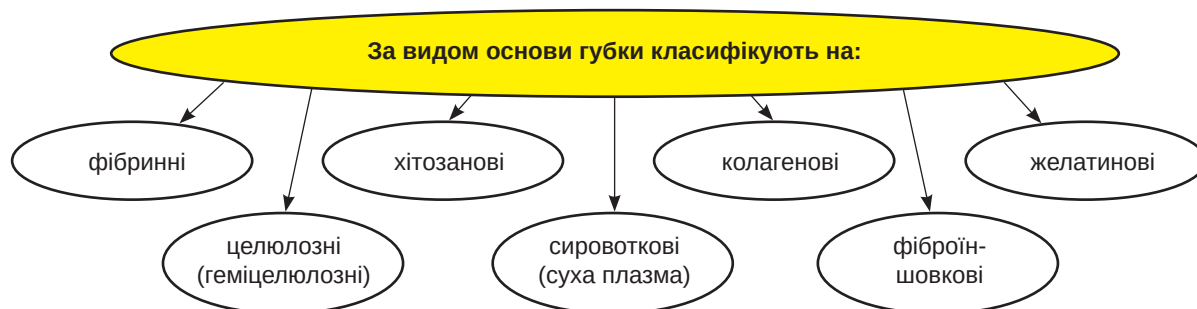


Рис. 1. Класифікація губок медичних за призначенням та видом основи.

людського тромбіну, іноді також містять концентрований фактор згортання крові XIII та аprotинін. Губки отримують з фібрину й просякають розчином тромбіну. Ці губки добре прилягають до поверхні, що кровоточить, і забезпечують надійний гемостаз [20]. До даної групи також належать губки, які отримують із плазми крові людини з додаванням гемостатика (кальцію хлориду та амінокапронової кислоти). Ці губки можуть використовуватися у вигляді порошку або окремих шматків. У випадку інфікованих ран застосовують антисептичні гемостатичні губки, що додатково насичені антибіотиком [5]. Прикладом фібринних губок є «TachoComb» і «TachoSil» (Hafslund Nycomed Pharma AG, Австрія), що складаються з тонкого шару ліофілізованого людського фібриногену (4,3–6,7 мг/см²) і бичачого тромбіну 1,5–2,5 (МО/см²) (у «TachoSil» застосовують людський тромбін), що дисперговані в органічному середовищі, і нанесені на одну сторону колагенової матриці, одержаної із кінського сухожилля. Відомо, що при малих та помірних кровотечах більш ефективним є «TachoComb». Ці матеріали проявляють добру кровоспинну дію, проте застосування їх є небезпечним, оскільки існує ризик зараження вірусними та пріонними захворюваннями, появи алергічних реакцій [14, 15].

Губки на основі фіброїну шовку (silk fibroin (SF)) – губки, в основі яких є природний полімерний фібрин, який витягується з шовку, та складається з 18 амінокислот, має відмінні механічні властивості, хорошу біосумісність та біологічно розкладається. Завдяки цим характеристикам в останні роки широко вивчається про застосування даного матеріалу в біомедицині [16].

Желатинові губки – губки, отримані на основі свинячого желатину, через який пропускають азот з метою забезпечення пористої структури губки [17]. Цей метод був вперше введений вченими Correll і Wise у 1945 році. Сама губка не має внутрішньої гемостатичної дії, проте індукує гемостаз завдяки наявності пористого каркасу, що в цілому дає змогу в 45 разів перевищувати питому вагу крові. В міру наповнення кров'ю тромбоцити вступають у тісний контакт та починають злипатись, ініціюючи каскад згортання [18]. У фармакопеї США (USP) наведена відповідна монографія на такий вид губок (USP29-NF24).

Колагенові губки – губки на основі мікрофібрилярного колагену у вигляді волокон, отримані з очищеного бичачого дермального колагену. Мікрофібрилярний колаген діє, насамперед, за рахунок реакції з тромбоцитами. Тромбоцити прикріплюються до конкретних ділянок колагену і дегранулюють, ініціюючи гемостатичний каскад, що призводить до утворення фібринового згустка. Дані губки, як і губки на основі колагену, не сприяють згортанню крові біологічно активним способом і не працюють у поєднанні з тромбіном [19, 20].

Целюлозні та геміцелюлозні губки – губки, гемостатичний ефект яких за дією аналогічний до желатинових губок. Ці речовини не можна використовувати в комбінації з іншими гемостатиками. Такі губки забезпечують гемостаз через пасивну фізичну активацію каскаду згортання. Біологічний компонент зазвичай складається з очищеного тромбіну для сприяння гемостазу шляхом прямої біохімічної активації фактора/ів у каскаді згортання [19, 20].

Хітозанові губки – губки, що отримані з хітозану, який широко використовується у технології ліків завдяки нетоксичності та біологічній сумісності. Хітозанові губки призначені для поглинання великої кількості рідини (20-кратна кількість від маси сухої губки) [19, 20].

Суша плазма (сироватка) – порошок, отриманий методом ліофілізації, яким присипають поверхню рани, що кровоточить [19, 20].

Розглянемо склад, технологію та приклади розробки різних видів губок детальніше.

У технології желатинових губок використовують звичайний желатин, який, як відомо, є сумішшю білкових речовин тваринного походження або продуктом неповного гідролізу, що сприяє активації макрофагів та підвищує осмотичний ефект. Для отримання таких губок використовують від 2 до 5 % розчин желатину, який одержують шляхом набухання желатину у воді при кімнатній температурі. До отриманого розчину, підігрітого до повного розчинення желатину, додають один або декілька АФІ. Одержану суміш спінюють до об'єму, збільшеного близько в 3 рази. Відомо, що розчини антибіотиків та антисептиків вводять у спінений розчин желатину, після чого проводять повторне спінювання впродовж 5–7 хв до отримання стійкої піни [6]. Отримана таким чином желатинова матриця губки є біосумісною та здатною до самостійного розсмоктування впродовж 2 тижнів. Однак желатиновий каркас губок має низьку механічну міцність та погану стійкість до гідролізу [21]. Таким чином, пористість желатинових губок стабілізують шляхом введення в їхній склад зшивальних речовин, що підвищують міцність, стійкість до гідролізу губок та забезпечують їхню стабільність. Зшиваючі агенти вводять в розчин желатину за допомогою таких фізичних методів, як дегідротермальна та ультрафіолетова обробка; також використовуючи хімічні агенти (глутаровий альдегід, похідне карбодіімідру) або ж ферменти (трансглютаміназа, тирозиназа, пероксидаза) [22, 23]. На відміну від регенованої окисненої целюлози, рН желатинової матриці є нейтральним, тому її можна використовувати спільно з тромбіном або іншими кровоспинними засобами для посилення кровоспинної дії. Доступність, простота використання, добра кровоспинна активність та низька ціна забезпечують гемостатичним губкам на желатиновій основі актуальність, популярність та перспективність застосування при захворюваннях та станах, що зумовлені або ж супроводжуються крововтратою [24].

На сьогодні розроблено гемостатичний засіб, що включає желатинову губку та плівку. Концентрація желатину в плівковому шарі складає 4,8–5,0 %, а в пористому шарі – 1,0 %. Для утворення губки отримана маса повинна пройти процес глибокого заморожування при мінус 80 °C впродовж 30 хвилин; потім процес сублимаційного та вакуумного сушіння. Використання двошарового желатинового листа і желатинової губки характеризується позитивними гемостатичними результатами (100 % гемостазу) [17].

Методом ліофілізації отримують також губки колагенові гемостатичні. Як відомо, колаген є фібрилярним білком глікопротеїдної природи, який складається із макромолекул, що мають унікальну триспіральну структуру [25, 26]. Колаген є основним компонентом сполучної тканини, зумовлює її міцність та гнучкість, а також основним структурним білком шкіри, міститься, головним чином, у дермі та складає більш ніж 70 % сухої шкіри та 25 % всіх білків [9]. У фармацевтичній технології лікарських засобів використовують спеціальний колагеновий розчин, який виготовляють зі шкіри та сухожилля великої рогатої худоби. Такий розчин є складним у технології та зберіганні, проте значно ефективнішим при використанні [25, 26]. Колаген виконує важливу регуляторну функцію, забезпечує пружність та еластичність тканин, запобігає зневодненню, зволоженню більш глибоких шарів шкіри, покращує стан волосся та нігтів [27, 28].

Відомо, що перший кровоспинний засіб для місцевого застосування на основі колагену («Avitene®») спочатку був доступний у формі порошку. Колагенові гемостатичні губки найчастіше використовують у стоматології та для регенерації кісткової тканини. Проте колаген має обмежену гемостатичну ефективність, оскільки дія його пов'язана виключно з активацією тромбоцитів [12]. Найважливішою перевагою колагенових губок є те, що вони не заважають зростанню кісток і м'яких тканин, оскільки здатні поглинати рідину навіть тоді, коли вона залишається в хірургічному полі [29].

Завдяки здатності зберігати біопоглинальні властивості матеріали з колагену позиціонуються також як матеріали-носії у стоматології для ревазуляризації. Також колаген застосовують при виготовленні плівок для закриття ран із такими АФІ, як фурацилін, борна кислота, обліпіхова олія, метилурацил, а також для виготовлення очних плівок з антибіотиками. При проведенні лапароскопічних процедур використовують доступні на ринку засоби («Endo-Avitene®»), які мають форму ламінованих листів, зручні у використанні, оскільки мають аплікатори, що полегшують введення препарату через троакар.

На сьогодні розроблені гентаміцин-колагенові губки (містять 280 мг колагену та 130 мг гентаміцину сульфату), що призначені для профілактики та лікування ранової інфекції, забезпечуючи високу місцеву концентрацію гентаміцину та уникаючи високих його

концентрацій при системному застосуванні через нефротоксичність даного антибіотика. Колагенова основа губки зазнає біодеструкції і руйнується впродовж декількох тижнів [26, 30].

У ретроспективному огляді FDA визначено, що гемостатичні засоби на основі колагену є потенційно придатними та ефективними засобами. Гемостатичні засоби (губки медичні) на основі колагену можуть бути особливо актуальними при малоінвазивних операційних втручаннях як засоби для згортання крові у важкодоступних місцях або як друга лінія захисту, у випадках, коли звичайні методи виявляються не достатньо ефективними для контролю кровотечі [27]. У випадку малоінвазивних хірургічних операцій желатинові губки або мікрофібрилярні колагенові засоби, як правило, вводять через спеціальний пристрій, подібний до шприца [31].

Для отримання целюлозних губок використовують полісахариди (целюлоза та геміцелюлоза), які є високомолекулярними вуглеводами, що складаються з моносахаридних залишків, з'єднаних глікозидним зв'язком у довгі лінійні або розгалужені ланцюги. Перевагою даного матеріалу є наявність різних форм, таких тканин, як марля, вата тощо. Після хімічної модифікації целюлоза набуває власної фізіологічної активності, що дає змогу використовувати дану речовину та її похідні як самостійні гемостатичні агенти. Відомо випадки застосування монокарбоксихеміцелюлози як кровоспинної марлі. Висока біоінертність карбоксиметилцелюлози дає змогу використовувати дану речовину як бар'єрний засіб. Порошок Na-карбоксиметилцелюлози набухає, утворюючи прозорі гелі та в'язкі розчини-гелі, після висихання яких утворюються плівки. Саме завдяки цим перетворенням карбоксиметилцелюлози її ефективно застосовують при гемостазі [32].

Відомо, що окиснена метилцелюлоза при місцевому застосуванні абсорбує кров, сприяє утворенню тромбоцитарного і надалі фібринового згустка. Окиснена целюлоза діє як речовина, що забезпечує в механізмі гемостазу штучний компонент згустка [33]. Матеріал зазвичай розчиняється, перетворюючись в гелеподібну субстанцію, яка покриває місце пошкодження кровоносних судин, та повністю розсмоктується за 1–2 тижні, при цьому гістологічно його присутність в тканинах не простежується. Представником такого матеріалу є «Surgicel® Eticon», використання якого дає змогу швидко сорбувати рідку частину крові та концентрувати її формені елементи навколо місця ураження [34]. Проте цей процес сприяє значному зниженню значення рН у місці застосування, що може сприяти хімічному пошкодженню оточуючих тканин та виникненню запальної реакції навколо пов'язки [35].

Слід зазначити, що згідно з прес-релізом FDA, перший такий кровоспинний пристрій «XSTAT 30» пропонується в аплікаторах у формі шприца, що міс-

тять 92 спресовані целюлозні губки з абсорбуючим покриттям. «XSTAT 30» раніше дозволений був для використання лише військовими, проте на сьогодні схвалений для використання дорослими та підлітками, при високому ризику виникнення негайного, небезпечного для життя та важкого геморагічного шоку, а також для нестиснутих з'єднувальних ран, які не піддаються накладенню джгута, наприклад, у пахову або пахову западину (рис. 2). Даний засіб протипоказаний до використання на деяких частинах грудної клітки, живота, таза або для тканин над ключицями. Також необхідно зазначити, що вартість даного засобу складає орієнтовно 300 євро, що значно дорожче від вартості структурованих губок [36].

Хітозанові губки отримують на основі природного полісахариду, одержаного шляхом деацетилювання хітину. Хітозан проявляє антимікробні властивості, стимулює регенерацію, завдяки чому має велике практичне значення. Гемостатичні засоби на основі хітозану широко вивчені на предмет їх в'язучого та локалізованого гемостатичного впливу. Гемостатична активність хітозану пов'язана з наявністю позитивних зарядів в основі його структури, а саме, негативно заряджені мембрани еритроцитів та тромбоцитів крові взаємодіють з аміногрупами хітозану, що мають протилежний заряд. У результаті цієї взаємодії послаблюються білкові зв'язки, що зумовлює підвищення проникності клітин при застосуванні даного полісахариду. Прикладами хітозанових губок є «HemCon ChitoGauze», «Celox»; також результати досліджень показали хорошу ефективність та еквівалентність марлевих пов'язок на основі хітозану з використанням препарату «QuikClot Combat Mar1» у доклінічних моделях артеріальної кровотечі на кінцівках [26].

Розроблено губку медичну мезопористу з наночастинками кремнезему («MSN») та з порами великих розмірів у комбінації з модифікованою гліцерином N-алкільованою хітозановою губкою («GACS»)

для створення швидкого та безпечного гемостатичного ефекту. Завдяки структурі, що сприяє згортанню крові, «MSN-GACS» проявляє унікальну гемостатичну дію в експерименті на коагуляцію *in vitro*. Окрім цього, губка «MSN-GACS» проявляє кращу біосумісність до адгезії тромбоцитів та поглинання цільної крові, аніж засіб «Combat Gauze» (CG), який стоїть на озброєнні армії і поліції США, багатьох приватних військових компаній, і рекомендований для використання на полі бою міжнародним комітетом Tactical Combat Casualty Care (TCCC) [37].

Перші розроблені губки медичні були на основі колагену, желатину, оксицелюлози без додаткового покриття чи введення у їх склад АФІ. Згодом для покращення гемостатичної ефективності та забезпечення герметизації тканин губки почали покривати фібриногеном, тромбіном та іншими синтетичними або білково-реактивними компонентами, що створюють прилипаючу сторону до поверхні рани. Нещодавно розроблено та на сьогодні застосовуються в хірургічній практиці нові гемостатичні губки на основі колагену або окисненої целюлози з покриттям шару поліетиленгліколю [38, 39].

Також слід звернути увагу на гемостатичний засіб «CoSeal®», який складається з двох біосумісних поліетиленгліколів, що поєднуються з розведеним розчином хлороводню, щоб швидко утворювати ковалентно зв'язаний гідрогель і прилягати як до тканинних, так і до синтетичних трансплантатів. Полімер залишається гнучким і реабсорбовується впродовж чотирьох тижнів, також із можливим збільшенням розміру (чотирикратному) самого полімеру відносно початкового. Дослідження, проведене Європейською асоціацією кардіоторакальної хірургії, показало, що «CoSeal®» є ефективним засобом для профілактики спайки перикарду в пацієнтів, яким можливо буде потрібне хірургічне втручання, особливо у дітей, які мають уроджену ваду серця [40].



Рис. 2. Приклад застосування «XSTAT 30».

Аналогом до шовкового фіброїну може бути порошок кріоліофілізованої ксенодерми, який також є перспективним агентом для створення губок медичних та містить щонайменше 16 амінокислот [41, 42]. Так, на його основі розроблено губку медичну/гемостатичну структуровану із хлоргексидину диглюконатом.

Найважливішою властивістю губок, яка забезпечує їхню фармакологічну дію, є пористість. Вважають, що гемостатичний та абсорбційний ефекти пов'язані з пористістю губок та їхньою здатністю поглинати кров або ексудат з ранової поверхні, вони відновлюють цілісність пошкоджених судин та прискорюють процес відновлення пошкоджених тканин епідермісу [43]. Під пористістю розуміють наявність пустот у загальному об'ємі полімерної матриці. Пори (пустоти) класифікують залежно від їх розміру та форми на чотирнадцять різних типів (загальні, зв'язані, ефективні, основні (оригінальні), вторинні, мікропорожністі, міжзернисті, внутрішньогранулярні, розчинні, переломні, міжкристалічні, плесневі, феєстральні, вигнуті) (рис. 3). За формою пори теж бувають різні, наприклад, циліндричні відкриті, циліндричні сліпі, форма чорнилиці, форма лійки та шорсткі.

Розмір та морфологію пор можна легко контролювати властивостями введених речовин «пороген» (рогоген), що використовуються для утворення пор у структурах, які формуються. У технології губок найчастіше використовують такі речовини «порогени», як натрію хлорид, натрію гідрокарбонат, амонію карбонат. Технологія вилужування речовиною «порогеном» дає можливість контролювати структуру пор та добре зарекомендувала себе при підготовці пористих каркасів для тканинної інженерії. Ця техніка

включає відливання полімерно-порогенного композиту з наступним промиванням введеного порогену водою [44].

Також одним із методів формування пор у структурованих губках є метод із використанням частинок льоду, який є придатним для приготування пористих каркасів із різних полімерів природного походження, наприклад, з колагену, желатину, гіалуронової кислоти та хітозану. Колагенові пористі каркаси, які одержані із використанням даного методу, складаються із з'єднаних між собою пористих структур, що містять великі пори, які оточені дрібнішими порами. Великі пори мають сферичну форму і мають такий самий розмір, як і частинки льоду, натомість дрібні пори мають дуже різну морфологічну структуру та різні розміри. Варто відзначити, що щільність великих пор можна контролювати відсотковим співвідношенням часток льоду під час технологічного процесу, а саме у процесі висушування. На сьогодні технологічно доведено, що колагенові каркаси, при отриманні яких частка частинок льоду становила 50 %, характеризуються найбільш однорідною структурою губки та відповідною пористістю (рис. 4) [45].

Таким чином, розмір та характер пор відіграє ключову роль у забезпеченні фармакологічного ефекту, адже механізм дії гемостатичних губок полягає в захопленні тромбоцитів у коагуляційний каскад, який активується шляхом перетворення розчинного фібриногену в нерозчинний фібрин, що зупиняє кровотечу. Фізіологічне утворення ж тромбіну в губці є достатнім для припинення кровотечі, саме через його дію на фібриноген у крові (рис. 5) [46].

На сьогодні для визначення пористості можна використовувати декілька методів, застосування яких передбачає вимірювання маси губки, розміру пор та тиску.

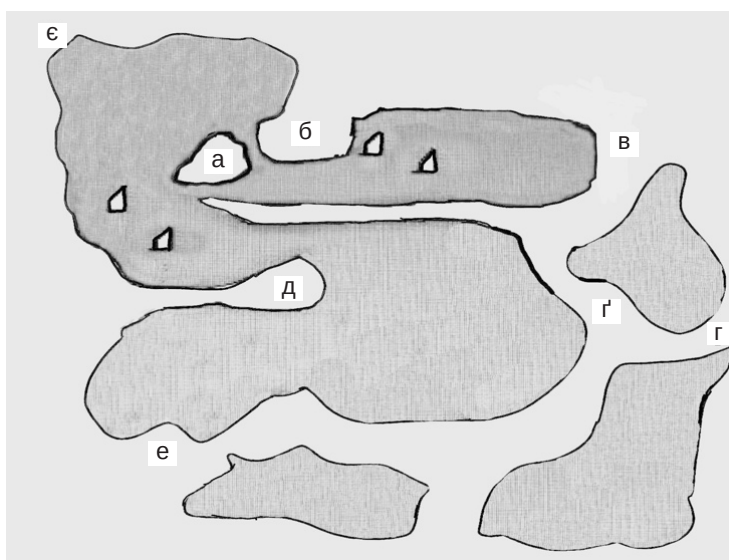


Рис. 3. Типи пор: закритий (а), відкритий (б, в, г, д), сліпий чи безвихідний/мішковий (б, д), форми чорнильниці (б), відкритоциліндричний (е), вирвоподібний (г), глухоциліндричний (д), шорсткий (є).

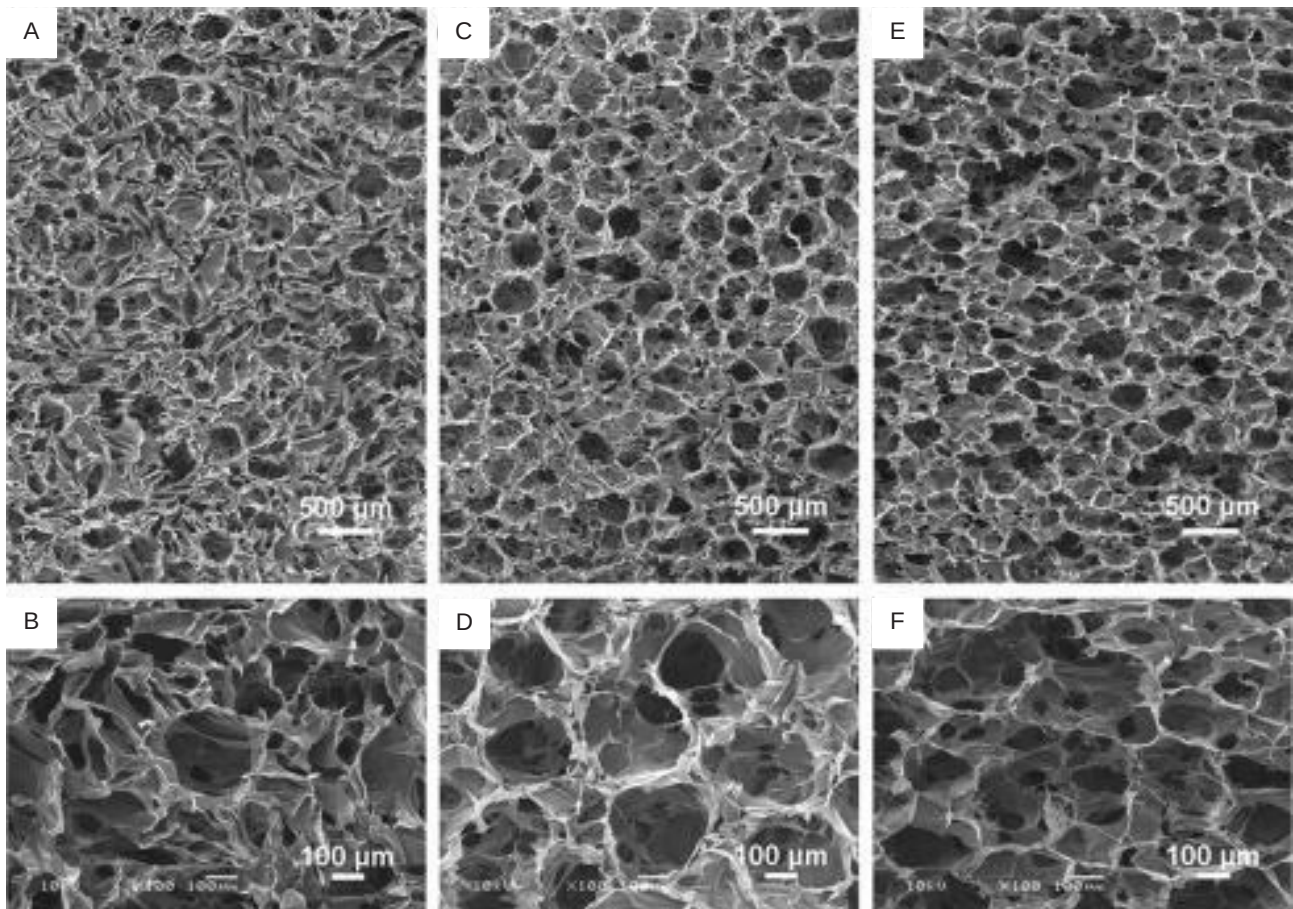


Рис. 4. Зображення скануючої електронної мікроскопії 2 % колагенових губок із додаванням частинок льоду: 25 % льоду (A, B), 50 % льоду (C, D), 75 % льоду (E, F).

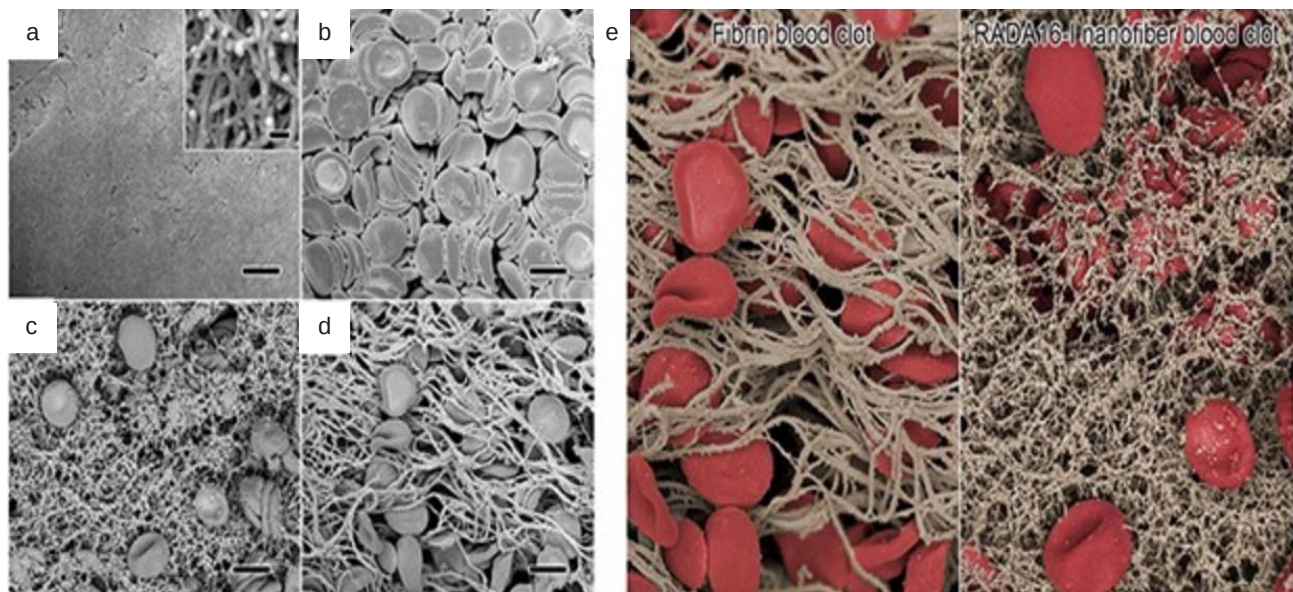


Рис. 5. Зображення скануючої електронної мікроскопії нановолокон з RADA16-I (a), еритроцитів і тромбоцитів в антикоагулянті цільної крові (b), згустка крові з нановолокна RADA16-I (c), фібринового згустка крові (d) та зображення фібрину та RADA16-I нановолокнянні згустки крові (e) [47].

Найчастіше визначають пористість найпростішим прямим (мікроскопічним) методом [39].

За літературними даними, губки медичні досліджують за певними технологічними показниками, а саме, визначають товщину та середню масу губок, відсоток вологопоглинання, час розчинення, деградацію *in vitro* та рН водних розчинів губок.

Товщину губок вимірюють за допомогою товщиноміру з точністю до 10 мкм.

Середню масу губок визначають шляхом зважування кожної із 10 губок однієї серії на аналітичних вагах, розраховують середню масу. Вважають, що губки витримали випробування, якщо жодна із індивідуальних мас не відхиляється від середньої маси на величину, що перевищує $\pm 10\%$. Якщо хоча б одна з 10 губок не витримувала випробування, тоді визначення проводять додатково ще на 20 губках.

Визначення значення рН водних розчинів проводять потенціометрично, при кімнатній температурі після розчинення губок.

Для визначення відсотка вологопоглинання губок розробляють симуляційний розчин, що містить 8,398 г/л натрію хлориду і 0,278 г/л кальцію хлориду. Дана пропорція вмісту іонів відповідає кількості та співвідношенню їх в сироватці крові людини. У плоскодонну чашку (попередньо нагріту до $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$) із симуляційним розчином занурюють на 10 хв попередньо зважений шматочок сухої губки розміром $1 \times 1 \text{ см}^2$ (X_0). Губку виймають та після видалення поверхневої вологи фільтрувальним папером, зважують повторно (X_1). Вологопоглинання (%) розраховують за формулою:

$$\text{Вологопоглинання (\%)} = (X_1 - X_0) / X_0 \times 100 \%,$$

де X_0 – початкова маса губки, г;

X_1 – маса губки після поглинання, г.

Дану методику використовують також для моделювання кривої вологопоглинання та визначення часу повного розчинення (деградація). З цією метою губку зважують через певні проміжки часу до повного розчинення. Дослідження проводять паралельно при

двох різних температурах ($(25 \pm 3)^\circ\text{C}$, $(37 \pm 2)^\circ\text{C}$) з наступною інтерпретацією результатів.

Деградацію губок *in vitro* визначають шляхом занурення губки в 10 мл фосфатного буферного розчину (рН 7,4) на 1 добу. Дослідження проводять при кімнатній температурі ($25 \pm 3)^\circ\text{C}$ та в умовах камери інкубації (37°C) з подальшим порівнянням результатів випробування. Через 24 години губку повторно висушують та розраховують зміну в масі. *In vitro* деградацію губок розраховують за формулою:

$$\text{Деградація (\%)} = ((X_n - X_k) / X_n) \times 100 \%,$$

де X_k – кінцева маса губки після висушування, г;

X_n – початкова маса губки, г.

Після визначення відсотка *in vitro* деградації губок одержані відсоткові значення за 1 добу експериментальних досліджень переводять у години та визначають час повного розчинення губок при двох температурних режимах ($(25 \pm 3)^\circ\text{C}$, 37°C).

Висновки. Створення комплексних препаратів, що поєднують абсорбційні та гемостатичні властивості є одним із напрямів тканинної інженерії, біологічної та фармацевтичної науки, що активно розвиваються. Найефективнішими є місцеві гемостатичні засоби на основі нетканних матеріалів або ж губок медичних, які додатково можуть бути оброблені тромбодукуювальним засобом. Губки медичні значною мірою застосовують для зменшення втрати крові при хірургічних операціях. Хоча щороку представлено багато нових матеріалів, найкращі кровоспинні засоби були одними і тими ж уже кілька десятиліть, та як основу для них використовують колаген, хітозан, похідні целюлози, шовковий фібрин, желатин. У багатьох країнах світу на сьогодні відсутні губки гемостатичні вітчизняного виробництва, тому дана оглядова стаття узагальнює дані щодо конкретних прикладів губок гемостатичних та особливостей їх застосування, а також наводить ряд найбільш характерних методик аналізу та оцінки їхньої ефективності.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

MEDICAL/HEMOSTATIC SPONGES AS MODERN PROMISING MEANS FOR STOPPING BLEEDING AND CLOSING WOUNDS

B. V. Pavliuk, M. B. Chubka, T. A. Hroshovyi, V. V. Debrivskyj

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

bohdana.vons@gmail.com

The aim of the work. Generalization of prospects for the use of medical/hemostatic sponges, features of their technology and quality control methods.

Materials and Methods. The work used methods of searching for information, analyzing statistical data and information from scientific literature for the period 2006–2021 regarding medical sponges and prospects for their use.

Results and Discussion. Despite the creation and research of a large number of medical sponges based on gelatin, chitosan, cellulose derivatives, collagen and other auxiliary substances, as well as clinical proof of their effectiveness and the need for use, these tools still need improvement and further study, and the search for an ideal basis for creating of the universal medical sponge are still ongoing.

Conclusions. Expanding the range of medical sponges and researching new auxiliary substances for their production is a promising direction of modern medicine and pharmacy.

Key words: technology; medical sponges; hemostatic sponges; bleeding; absorbent material.

Перелік бібліографічних посилань

- Behrens A. M., Sikorski M. J., Kofinas P. Hemostatic strategies for traumatic and surgical bleeding. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2013. Vol. 102 (11). P. 4182–4194.
- Injectable antibacterial conductive nanocomposite cryogels with rapid shape recovery for noncompressible hemorrhage and wound healing. X. Zhao, B. Guo, H. Wu et al. *Nature Communications*. 2018. Vol. 9 (1). Article number: 2784.
- Yu P, Zhong W. Hemostatic materials in wound care. *Burns Trauma*. 2021. Vol. 9. Article number: tkab019.
- Gabay M. Absorbable hemostatic agents. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2006. Vol. 63 (13). P. 1244–1253.
- Hemostatic porous sponges of cross-linked hyaluronic acid/cationized dextran by one self-foaming process. J.-Y. Liu, Y. Li, Y. Hu et al. *Materials Science and Engineering: C*. 2018. Vol. 83. P. 160–168.
- Preparation and characterization of absorbable hemostat crosslinked gelatin sponges for surgical applications. M. Kabiri, S. H. Emami, M. Rafinia et al. *Current Applied Physics*. 2011. Vol. 11 (3). P. 457–461.
- Ikram S., Islamia J. M. Chitosan & its derivatives: a review in recent innovations. *Int. J. Pharm. Sci. Res*. 2015. Vol. 6 (1). P. 14–30.
- Chitosan based advanced hemostatic dressing is associated with decreased blood loss in a swine uncontrolled hemorrhage model. N. R. Kunio, G. M. Riha, K. M. Watson et al. *The American Journal of Surgery*. 2013. Vol. 205 (5). P. 505–510.
- American College of Surgeons and Surgical Infection Society: Surgical Site Infection Guidelines, 2016 Update. K. A. Ban, J. P. Minei, C. Laronga et al. *Journal of the American College of Surgeons*. 2017. Vol. 224 (1). P. 59–74.
- Bennett B. L., Littlejohn L. Review of new topical hemostatic dressings for combat casualty care. *Military Medicine*. 2014. Vol. 179 (5). P. 497–514.
- FDA consults surgical device experts on down-classing certain hemostatic agents [Internet]. Available from: <https://www.medtechdive.com/news/fda-consults-surgical-device-experts-on-down-classing-certain-hemostatic-ag/555768/>
- Biodegradable collagen sponge reinforced with chitosan/calcium pyrophosphate nanoflowers for rapid hemostasis. T. Yan, F. Cheng, X. Wei et al. *Carbohydrate Polymers*. 2017. Vol. 170. P. 271–280.
- Gentamicin-collagen sponge reduces the risk of sternal wound infections after heart surgery: Meta-analysis. M. Kowalewski, W. Pawliszak, K. Zaborowska et al. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2015. Vol. 149 (6). P. 1631–1640.e6.
- Effect of TachoSil in a coagulopathic pig model with blunt liver injuries. O. Grottke, T. Braunschweig, N. Dacheim et al. *Journal of Surgical Research*. 2011. Vol. 171 (1). P. 234–239.
- Hemostatic agents in hepatobiliary and pancreas surgery: A review of the literature and critical evaluation of a novel carrier-bound fibrin sealant (TachoSil). K. A. Simo, E. M. Hanna, D. K. Imagawa, D. A. Iannitti. *ISRN Surgery*. 2012. Vol. 20. P. 1–12.
- Materials fabrication from Bombyx mori silk fibroin. D. N. Rockwood, R. C. Preda, T. Yücel et al. *Nature Protocols*. 2011. Vol. 6 (10). P. 1612–1631.
- Yuan W., Chen Y., Wei Sun. Hemostatic absorbable gelatin sponge loaded with 5-fluorouracil for treatment of tumors. *International Journal of Nanomedicine*. 2013. P. 1499–1506.
- Preparation and characterization of absorbable hemostat crosslinked gelatin sponges for surgical applications. M. Kabiri, S. H. Emami, M. Rafinia, M. Tahriri. *Current Applied Physics*. 2011. Vol. 11 (3). P. 457–461.
- Chitosan/kaolin composite porous microspheres with high hemostatic efficacy. X. Sun, Z. Tang, M. Pan et al. *Carbohydrate Polymers*. 2017. Vol. 177. P. 135–143.
- Biological effects of chitosan and its derivatives. D.-H. Ngo, T. S. Vo, D. N. Ngo et al. *Food Hydrocolloids*. 2015. Vol. 51. P. 200–216.
- A novel gelatin sponge for accelerated hemostasis. R. Hajosch, M. Suckfuell, S. Oesser et al. *Nanoscale*. 2018. P. 20234–20245.
- Studies on a novel gelatin sponge: Preparation and characterization of cross-linked gelatin scaffolds using 2-chloro-1-methylpyridinium iodide as a zero-length cross-linker. M.-K. Yeh, Y. M. Liang, C. S. Hu et al. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*. 2012. Vol. 23 (7). P. 973–990.
- Bhat R., Karim A. A. Towards producing novel fish gelatin films by combination treatments of ultraviolet radiation and sugars (ribose and lactose) as cross-linking agents. *Journal of Food Science and Technology*. 2012. Vol. 51 (7). P. 1326–1333.
- Assessment of the characteristics and biocompatibility of gelatin sponge scaffolds prepared by various cross-linking methods. G. Yang, Z. Xiao, H. Long et al. *Scientific Reports*. 2018. Vol. 8, No. 1.

25. Two-layer sheet of gelatin: A new topical hemostatic agent. T. Takagi, H. Tsujimoto, H. Torii et al. *Asian Journal of Surgery*. 2018. Vol. 41 (2). P. 124–130.
26. Peng Y. Y., Glattauer V., Ramshaw J. A. M. Stabilisation of collagen sponges by glutaraldehyde vapour cross-linking. *International Journal of Biomaterials*. 2017. Vol. 2017. P. 1–6.
27. Effect of collagen sponge and fibrin glue on bone repair. T. d. S. SANTOS, R. P. Abuna, A. L. Almeida et al. *Journal of Applied Oral Science*. 2015. Vol. 23 (6). P. 623–628.
28. Porous nanostructured poly-l-lactide scaffolds prepared by phase inversion using supercritical CO₂ as a nonsolvent in the presence of ammonium bicarbonate particles. A. H. Deng, A. Z. Chen, S. B. Wang et al. *J. Supercrit. Fluids*. 2013. Vol. 77. P. 110–116.
29. Characteristics of structured medical/hemostatic sponges as a medical devices for stop bleeding and for close the wound. B. Pavliuk, M. Chubka, T. Hroshovyi, I. Stechyshyn. *Pol. Med. J.* 2020. Vol. 288. P. 35–39.
30. Konstantelias A. A., Polyzos K. A., Falagas M. E. Gentamicin-collagen sponges for the prevention of surgical site infections: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Surgical Infections*. 2016. Vol. 17 (5). P. 601–609.
31. Imani R., Rafienia M., Hojjati Emami S. Synthesis and characterization of glutaraldehyde-based crosslinked gelatin as a local hemostat sponge in surgery: An in vitro study. *Bio-Medical Materials and Engineering*. 2013. Vol. 23 (3). P. 211–224.
32. A comprehensive review of topical hemostatic agents. H. E. Achneck, B. Sileshi, R. M. Jamiolkowski et al. *Annals of Surgery*. 2010. Vol. 251, No. 2. P. 217–228.
33. Wang H., Chen P. Surgicel® (oxidized regenerated cellulose) granuloma mimicking local recurrent gastrointestinal stromal tumor: A case report. *Oncology Letters*. 2013. Vol. 5, No. 5. P. 1497–1500.
34. Sae-Jung S., Apiwatanakul P. Chitosan pad, cellulose membrane, or gelatin sponge for peridural bleeding: An efficacy study on a lumbar laminectomized rat model. *Asian Spine Journal*. 2018. Vol. 12 (2). P. 195–201.
35. Hemostatic efficacy and tissue reaction of oxidized regenerated cellulose hemostats. R. W. Hutchinson, K. George, D. Johns et al. *Cellulose*. 2013. Vol. 20 (1). P. 537–545.
36. FDA Clears XSTAT Hemostatic Dressing For Civilian Use [Internet]. Available from: <https://www.meddeviceonline.com/doc/fda-clears-xstat-hemostatic-dressing-for-civilian-use-0001>
37. A rapid hemostatic sponge based on large, mesoporous silica nanoparticles and N-alkylated chitosan. Z. Chen, L. Han, C. Liu, Y. Du. *Nanoscale*. 2018. Vol. 10 (43). P. 20234–20245.
38. Pua U. Application of gelatin sponge sandwich as a hemostatic aid to percutaneous suture-mediated arteriotomy closure. *Journal of Vascular Surgery*. 2013. Vol. 57 (2). P. 583–585.
39. Human fibrinogen/thrombin-coated collagen patch to control intraoperative severe pulmonary hemorrhage and air leakage after correction of a ruptured thoracic aortic aneurysm. R. Lorusso et al. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2011. Vol. 91 (3). P. 917–919.
40. A prospective randomized controlled study to assess the effectiveness of CoSeal® to seal air leaks in lung surgery. Carol Tan, G. De Cicco, E. Vizzardì, S. Gelsomino. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2011. Vol. 40 (2). P. 304–308.
41. Electrospun scaffolds from silk fibroin and their cellular compatibility. K. Zhang X. Mo, C. Huang et al. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2009. P. 976–983.
42. Research of powders of the cryolyophilized xenoderm of porcine skin. International. B. Vons, O. Tryhubchak, T. Grochovuy et al. *Journal of Green Pharmacy (IJGP)*. 2018 Vol. 12 (3) (Supp I). P. 657–664.
43. Optimization of preparation process and characterization of carboxymethyl chitosan/sodium alginate hemostatic sponge. Z. Hu, S. Li, J. Ren et al. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*. 2017. Vol. 213. P. 012045.
44. Chen G., Kawazoe N. Fabrication of porous scaffolds with a controllable microstructure and mechanical properties by porogen fusion technique. *International Journal of Molecular Sciences*. 2011. Vol. 12 (2). P. 890–904.
45. Chen G., Kawazoe N. Preparation of polymer-based porous scaffolds for tissue engineering. *Characterisation and Design of Tissue Scaffolds*. 2016. P. 105–125.
46. Porous nanostructured poly-l-lactide scaffolds prepared by phase inversion using supercritical CO₂ as a nonsolvent in the presence of ammonium bicarbonate particles. A. Deng, W. Conway, C. M. Tschabrunn et al. *The Journal of Supercritical Fluids*. 2013. Vol. 77. P. 110–116.
47. Clotting mimicry from robust hemostatic bandages based on self-assembling peptides. B. B. Hsu, Q. Q. Ouyang, Y. Cheng et al. *ACS Nano*. 2015. Vol. 9 (9). P. 9394–9406.

References

1. Behrens AM, Sikorski MJ, Kofinas P. Hemostatic strategies for traumatic and surgical bleeding. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2013; 102(11): 4182–94.
2. Zhao X, Guo B, Wu H, Liang Y, Ma PX. Injectable antibacterial conductive nanocomposite cryogels with rapid shape recovery for noncompressible hemorrhage and wound healing. *Nature Communications*. 2018;9(1).
3. Yu P, Zhong W. Hemostatic materials in wound care. *Burns Trauma*. 2021;9: Article number: tkab019.
4. Gabay M. Absorbable hemostatic agents. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2006; 63(13): 1244–53.
5. Liu JY, Li Y, Hu Y, Cheng G, Ye E, Shen C, Xu FJ. Hemostatic porous sponges of cross-linked hyaluronic acid/cationized dextran by one self-foaming process. *Materials Science and Engineering: C*. 2018; 83:160–8.

6. Kabiri M, Emami SH, Rafinia M, Tahriri M. Preparation and characterization of absorbable hemostat cross-linked gelatin sponges for surgical applications. *Current Applied Physics*. 2011;11(3): 457-61.
7. Ikram S, Islamia JM. Chitosan & its derivatives: a review in recent innovations. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* 2015;6(1): 14-30.
8. Kunio NR, Riha GM, Watson KM, Differding JA, Schreiber MA, Watters JM. Chitosan-based advanced hemostatic dressing is associated with decreased blood loss in a swine uncontrolled hemorrhage model. *The American Journal of Surgery*. 2013;205(5): 505-10.
9. Ban KA, Minei JP, Laronga C, Harbrecht BG, Jensen EH, Fry DE, Itani KM, Dellinger EP, Ko CY, Duane TM. American College of Surgeons and Surgical Infection Society: Surgical Site Infection Guidelines, 2016 Update. *Journal of the American College of Surgeons*. 2017;224(1): 59-74.
10. Bennett BL, Littlejohn L. Review of new topical hemostatic dressings for combat casualty care. *Military Medicine*. 2014;179(5): 497-514.
11. FDA consults surgical device experts on down-classing certain hemostatic agents [Internet]. Available from: <https://www.medtechdive.com/news/fda-consults-surgical-device-experts-on-down-classing-certain-hemostatic-ag/555768/>
12. Yan T, Cheng F, Wei X, Huang Y, He J. Biodegradable collagen sponge reinforced with chitosan/calcium pyrophosphate nanoflowers for rapid hemostasis. *Carbohydrate Polymers*. 2017;170: 271-80.
13. Kowalewski M, Pawliszak W, Zaborowska K, Navarese EP, Szwed KA, Kowalkowska ME, Kowalewski J, Borkowska A, Anisimowicz L. Gentamicin-collagen sponge reduces the risk of sternal wound infections after heart surgery: Meta-analysis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2015;149(6): 1631-40.
14. Grottke O, Braunschweig T, Daheim N, Coburn M, Grieb G, Rossaint R, Tolba R. Effect of TachoSil in a coagulopathic pig model with blunt liver injuries. *Journal of Surgical Research*. 2011;171(1): 234-9.
15. Simo KA, Hanna EM, Imagawa DK, Iannitti DA. Hemostatic Agents in Hepatobiliary and Pancreas Surgery: A Review of the Literature and Critical Evaluation of a Novel Carrier-Bound Fibrin Sealant (TachoSil). *ISRN Surgery*. 2012;2012: 1-12.
16. Rockwood DN, Preda RC, Yücel T, Wang X, Lovett ML, Kaplan DL. Materials fabrication from Bombyx mori silk fibroin. *Nature Protocols*. 2011;6(10):1612-31.
17. Yuan W, Chen Y, Wei Sun. Hemostatic absorbable gelatin sponge loaded with 5-fluorouracil for treatment of tumors. *International Journal of Nanomedicine*. 2013;1499-506.
18. Kabiri M, Emami SH, Rafinia M, Tahriri M. Preparation and characterization of absorbable hemostat cross-linked gelatin sponges for surgical applications. *Current Applied Physics*. 2011;11(3): 457-61.
19. Sun X, Tang Z, Pan M, Wang Z, Yang H, Liu H. Chitosan/kaolin composite porous microspheres with high hemostatic efficacy. *Carbohydrate Polymers*. 2017;177: 135-43.
20. Ngo DH, Vo TS, Ngo DN, Kang KH, Je JY, Pham HN, Byun HG, Kim SK. Biological effects of chitosan and its derivatives. *Food Hydrocolloids*. 2015;51: 200-16.
21. Hajosch R., Suckfuell M., Oesser S., Ahlers M., Flechsenhar K., Schlosshauer B. A novel gelatin sponge for accelerated hemostasis. *Nanoscale*. 2018; 20234-45.
22. Yeh MK, Liang YM, Hu CS, Cheng KM, Hung YW, Young JJ, Hong PD. Studies on a Novel Gelatin Sponge: Preparation and Characterization of Cross-Linked Gelatin Scaffolds Using 2-Chloro-1-Methylpyridinium Iodide as a Zero-Length Cross-Linker. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*. 2012;23(7): 973-90.
23. Bhat R, Karim AA. Towards producing novel fish gelatin films by combination treatments of ultraviolet radiation and sugars (ribose and lactose) as cross-linking agents. *Journal of Food Science and Technology*. 2012;51(7): 1326-33.
24. Yang G, Xiao Z, Long H, Ma K, Zhang J, Ren X, Zhang J. Assessment of the characteristics and biocompatibility of gelatin sponge scaffolds prepared by various cross-linking methods. *Scientific Reports*. 2018;8(1).
25. Takagi T, Tsujimoto H, Torii H, Ozamoto Y, Hagiwara A. Two-layer sheet of gelatin: A new topical hemostatic agent. *Asian Journal of Surgery*. 2018;41(2): 124-30.
26. Peng Y. Y., Glattauer V., Ramshaw J. A. M. Stabilisation of Collagen Sponges by Glutaraldehyde Vapour Crosslinking. *International Journal of Biomaterials*. 2017;2017: 1-6.
27. Santos TD, Abuna RP, Almeida AL, Beloti MM, Rosa AL. Effect of collagen sponge and fibrin glue on bone repair. *Journal of Applied Oral Science*. 2015;23(6): 623-8.
28. Deng AH, Chen AZ, Wang SB, Li Y, Liu YG, Cheng XX, Zhao Z, Lin DL. Porous nanostructured poly-L-lactide scaffolds prepared by phase inversion using supercritical CO₂ as a nonsolvent in the presence of ammonium bicarbonate particles. *J. Supercrit. Fluids*. 2013;(77): 110-6.
29. Pavliuk B., Chubka M., Hroshovyi T., Stechyshyn I. Characteristics of structured medical/hemostatic sponges as a medical devices for stop bleeding and for close the wound. *Pol Med J*. 2020;288: 35-9.
30. Konstantelias AA, Polyzos KA, Falagas ME. Gentamicin-Collagen Sponges for the Prevention of Surgical Site Infections: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Surgical Infections*. 2016;17(5): 601-9.
31. Imani R, Rafienia M, Hojjati Emami S. Synthesis and characterization of glutaraldehyde-based crosslinked gelatin as a local hemostat sponge in surgery: An in vitro study. *Bio-Medical Materials and Engineering*. 2013;23(3): 211-24.
32. Achneck HE, Sileshi B, Jamiolkowski RM, Albala DM, Shapiro ML, Lawson JH. A Comprehensive Review of Topical Hemostatic Agents. *Annals of Surgery*. 2010;251(2): 217-28.
33. Wang H, Chen P. Surgicel® (oxidized regenerated cellulose) granuloma mimicking local recurrent gastrointestinal stromal tumor: A case report. *Oncology Letters*. 2013;5(5): 1497-500.

34. Sae-Jung S, Apiwatanakul P. Chitosan Pad, Cellulose Membrane, or Gelatin Sponge for Peridural Bleeding: An Efficacy Study on a Lumbar Laminectomy Rat Model. *Asian Spine Journal*. 2018;12(2): 195-201.
35. Hutchinson RW, George K, Johns D, Craven L, Zhang G, Shnoda P. Hemostatic efficacy and tissue reaction of oxidized regenerated cellulose hemostats. *Cellulose*. 2013;20(1): 537-45.
36. FDA Clears XSTAT Hemostatic Dressing For Civilian Use [Internet]. Available from: <https://www.meddeviceonline.com/doc/fda-clears-xstat-hemostatic-dressing-for-civilian-use-0001>
37. Chen Z, Han L, Liu C, Du Y. A rapid hemostatic sponge based on large, mesoporous silica nanoparticles and N-alkylated chitosan. *Nanoscale*. 2018;10(43): 20234-45.
38. Pua U. Application of gelatin sponge sandwich as a hemostatic aid to percutaneous suture-mediated arteriotomy closure. *Journal of Vascular Surgery*. 2013;57(2): 583-5.
39. Lorusso R, De Cicco G, Vizzardì E, Gelsomino S. Human Fibrinogen/Thrombin-Coated Collagen Patch to Control Intraoperative Severe Pulmonary Hemorrhage and Air Leakage After Correction of a Ruptured Thoracic Aortic Aneurysm. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2011;91(3): 917-9.
40. Carol Tan, Martin Utley, Christos Paschalides, John Pilling, John Daniel Robb, Karen Macmillan Harrison-Phipps. A prospective randomized controlled study to assess the effectiveness of CoSeal® to seal air leaks in lung surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2011; 40(2): 304-8.
41. Zhang K, Mo X, Huang C, He C, Wang H. Electrospun scaffolds from silk fibroin and their cellular compatibility. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2009: 976–983.
42. Vons B, Tryhubchak O, Grochovuy T, Chubka M, Bihunyak V. Research of powders of the cryolyophilized xenoderm of porcine skin. *International Journal of Green Pharmacy (IJGP)*. 2018;12(3)(Supp I): 657-64.
43. Tan Q, Li S, Ren J, Chen C. Fabrication of Porous Scaffolds with a Controllable Microstructure and Mechanical Properties by Porogen Fusion Technique. *International Journal of Molecular Sciences*. 2011;12(2): 890-904.
44. Chen G., Kawazoe N. Preparation of polymer-based porous scaffolds for tissue engineering. *Characterisation and Design of Tissue Scaffolds*. 2016:105-25.
45. Deng A, Chen A, Wang S, Li Y, Liu Y, Cheng X, Zhao Z, Lin D. Porous nanostructured poly-L-lactide scaffolds prepared by phase inversion using supercritical CO₂ as a nonsolvent in the presence of ammonium bicarbonate particles. *The Journal of Supercritical Fluids*. 2013;77: 110-6.
46. Hsu BB, Conway W, Tschabrunn CM, Mehta M, Perez-Cuevas MB, Zhang S, Hammond PT. Clotting mimicry from robust hemostatic bandages based on self-assembling peptides. *ACS Nano*. 2015;9(9): 9394-406.
47. Hu Z, Ouyang QQ, Cheng Y, Hong PZ, Liao MN, Chen FJ, Li SD. Optimization of preparation process and characterization of carboxymethyl chitosan/sodium alginate hemostatic sponge. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*. 2017;213:012045.

Відомості про авторів

Павлюк Б. В. – д. філос. фармац., асистент кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна. E-mail: bohdana.vons@gmail.com, ORCID 0000-0003-1276-0114.

Чубка М. Б. – канд. фармац. наук, доцент кафедри фармації ФПО, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна. E-mail: chubkacom@gmail.com, ORCID 0000-0002-5666-5496.

Грошовий Т. А. – д. фармац. наук, завідувач кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна. E-mail: grochovuy@ukr.net, ORCID 0000-0002-6427-2158.

Дебрівський В. В. – магістрант кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна. E-mail: debrivskyj_vitvik@tdmu.edu.ua.

Information about the authors

Pavliuk B. V. – PhD (Pharmacy), Assistant of the Department of Pharmacy Management, Economics and Technology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. E-mail: bohdana.vons@gmail.com, ORCID 0000-0003-1276-0114.

Chubka M. B. – PhD (Pharmacy), Associate Professor, Department of Pharmacy, Faculty of Postgraduate Education, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. E-mail: chubkacom@gmail.com, ORCID 0000-0002-5666-5496.

Hroshovyi T. A. – DSc (Pharmacy), Professor, Head of the Department of Pharmacy Management, Economics and Technology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. E-mail: grochovuy@ukr.net, ORCID 0000-0002-6427-2158.

Debrivskyj V. V. – student of the Department of Pharmacy Management, Economics and Technology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. E-mail: debrivskyj_vitvik@tdmu.edu.ua.