Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка
Національної академії наук України

СТВОРЕННЯ КРОВОСПИННИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ВІЙСЬКОВОЇ МЕДИЦИНИ

Геращенко І.І., Чепляка О.М.

Київ - 2023

АКТУАЛЬНІСТЬ ПРОБЛЕМИ

- За даними світової статистики (від Другої світової війни до військових конфліктів сьогодення), основною причиною смерті поранених на полі бою є смерть від неконтрольованої кровотечі – до 90 % від загальної кількості поранених. Майже дві третини цих смертей відбуваються внаслідок травм тулуба з кровотечею, що не стискається.

- В умовах воєнного стану існує постійна потреба у засобах екстреної допомоги при пораненнях, серед яких кровоспинні засоби посідають провідне місце.

ТАКТИЧНА МЕДИЦИНА У ВІЙСЬКАХ НАТО

TCCC (Tactical Combat Casualty Care)

Надання допомоги пораненим у бою

- Запровадження TCCC призводить до беспрецедентного зниження бойової смертності у військових частинах

The Hartford Consensus III (2015): Implementation of Bleeding Control

Хартфордський консенсус III (2015): здійснення контролю кровотечі

Комітет, створений Американською колегією хірургів

- Головний принцип Хартфордського консенсусу полягає в тому, що в бойових умовах навіть у разі масивного ураження ніхто не повинен загинути від неконтрольованої кровотечі

КРОВОСПИННІ ЗАСОБИ

МЕХАНІЧНІ:

- ❑ джгут;
- ❑ турнікет;
- ❑ бандаж;
- ❑ …..

ХІМІЧНІ:

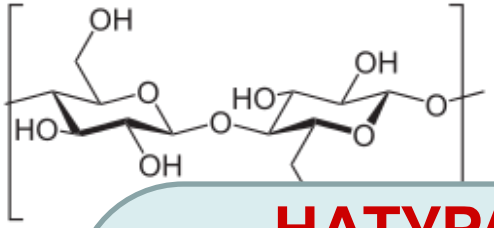
- ❑ гемостатики у вигляді порошку, гранул, розчину тощо;
- ❑ гемостопи: пов’язка, бинт, тампон, серветка, плівка, просякнуті діючою речовиною

МІСЦЕВІ ГЕМОСТАТИЧНІ ЗАСОБИ ХІМІЧНОЇ ДІЇ

(Б.М. Даценко, 1995)

- **бинти, серветки і тампони** з окисненої целюлози, віскози, хітозану, гемоцелю або просякнуті ними;
- **губки** – гемостатична з плазми крові людини, гемостатична колагенова, фібринна ізогенна, желатинова тощо ;
- **гелі** альгінату натрію і желатини, оксицелодекс;
- **плівки** – колагенова, фібринна, з полівінілового спирту тощо;
- **аерозолі**, що містять порошок окисненої целюлози;
- **розчини** - амбена, АКК, феракрилу тощо

ГЕМОСТАТИКИ ХІМІЧНОЇ ДІЇ



НАТУРАЛЬНІ ПОЛІМЕРИ:

- окиснена целюлоза;
- хітозан;
- альгінат натрію;
- желатина, фібрин
- …..

НЕОРГАНІЧІ:

- алюмосилікати: цеоліти, каолін;
- синтетичний нанорозмірний (високодисперсний) кремнезем

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАНЯ ГЕМОСТОПІВ

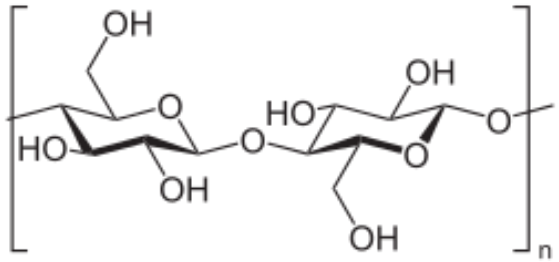
- Гемостопи є засобами «зовнішнього тиснучого впливу» – тобто накладаються поверх рани та притискаються до неї.

- Застосування гемостопів на відміну від джгута:

- не супроводжується ішемією кінцівки, пошкодженням м'язів, нервів, судин;
- спроможне зупинити «вузлову кровотечу», тобто кровотечу з місць приєднання кінцівок до тулуба та основи шиї;
- дозволяє проводити тривалу евакуацію потерпілого до безпечного місця.

- Застосування контактних гемостатиків кардинально змінило статистику смертності при масивних кровотечах.

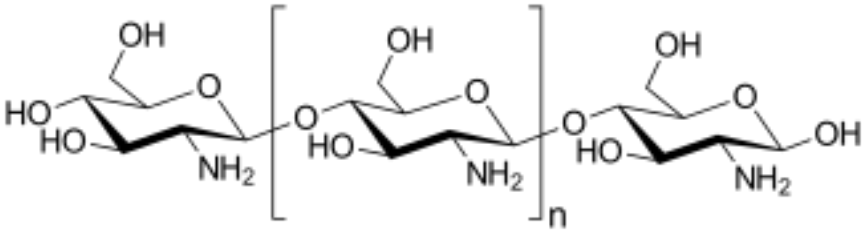
ПРЕПАРАТИ ОКИСНЕНОЇ ЦЕЛЮЛОЗИ



Surgicel (Ethicon, Johnson & Johnson, США)

Hema Limit (Ірландія)

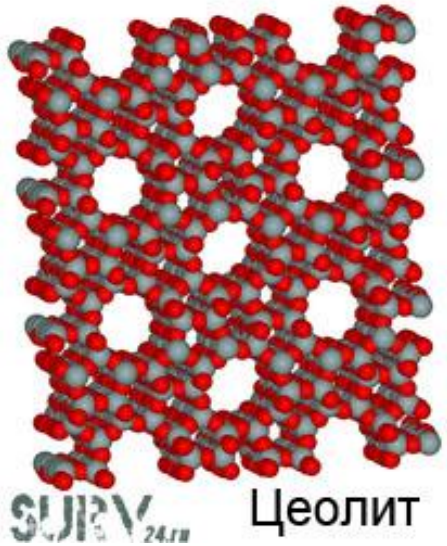
ЗАСОБИ НА ОСНОВІ ХІТОЗАНУ



Celox®

гемостатичний бинт «Ревул®»
(ЮРІЯ ФАРМ)

ЗАСОБИ НА ОСНОВІ ЦЕОЛІТУ



ЗАСОБИ НА ОСНОВІ КАОЛІНУ

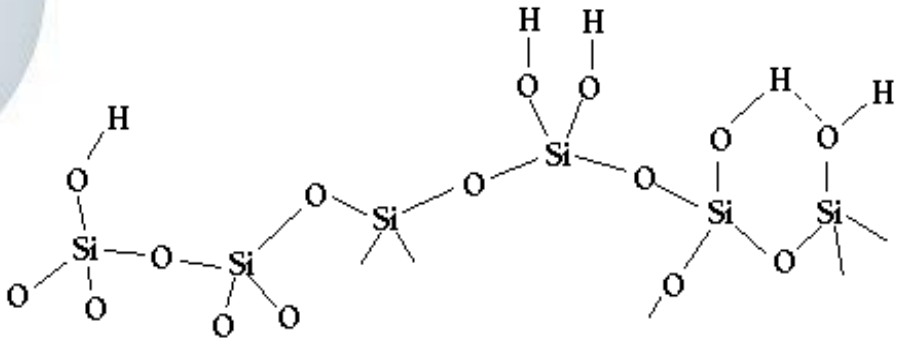
Quick Clot® Combat Gauze («бойова марля»), США

Гемостатик бинт гофрований, («Кровоспас»), СЕНТА ФАРМ

НАНОРОЗМІРНИЙ (ВИСОКОДИСПЕРСНИЙ) КРЕМНЕЗЕМ (АЕРОСИЛ™)

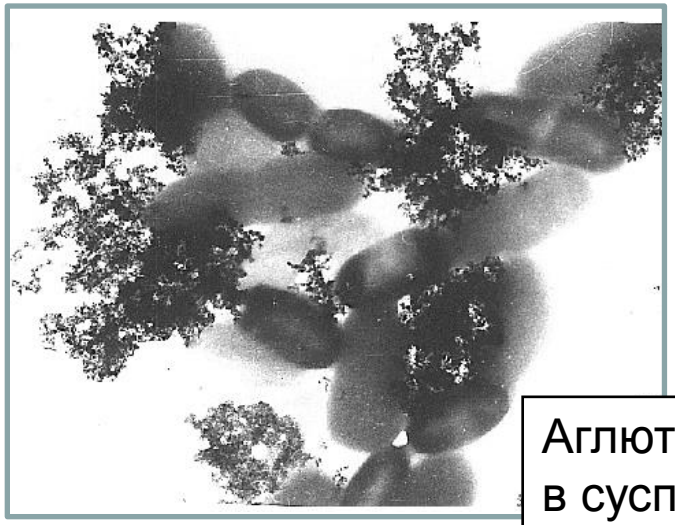
Нанокремнезем з розміром частинок 5–20 нм одержують високотемпературним гідролізом тетрахлориду кремнію:

$$SiCl_4 + 2\,H_2O = SiO_2 + 4\,HCl$$



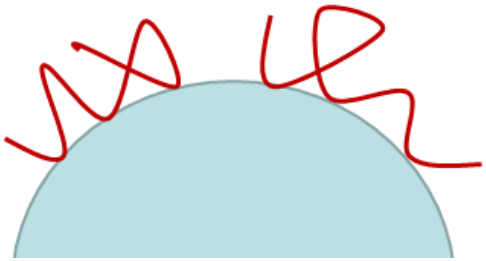
Схематична будова поверхневого шару частинок нанокремнезему

БІОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ НАНОКРЕМНЕЗЕМУ



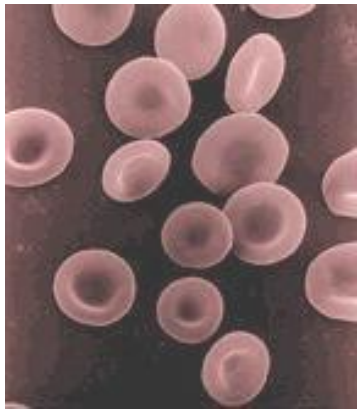
2003 р.

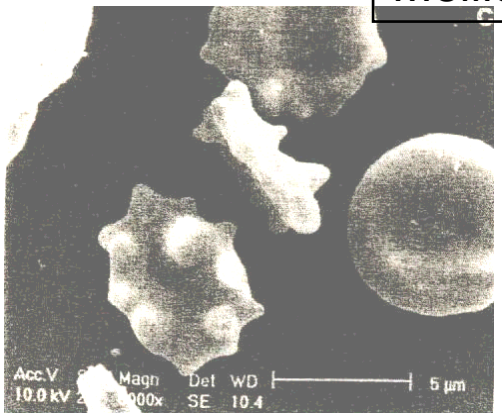
Адсорбція білків до 600 мг/г, Геращенко І., 1992

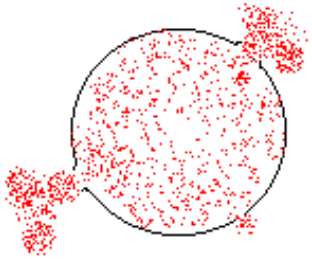


Аглютинація бактерій в суспензії нано-SiO_2 , Бондарчук О., 1998

Мембранотоксичність







Гемоліз

Нативні еритроцити

Еритроцити після контакту з нано-SiO_2 (Diociaiuti M., 1999)

КРОВОСПИННИЙ ЗАСІБ НА ОСНОВІ НАНОРОЗМІРНОГО КРЕМНЕЗЕМУ

№ 14, 8 квітня 2019 року

НАУКА НА ПЕРЕДОВІЙ

11

Андрій КРАВЧЕНКО: ГЕМОСТАТИК МАЄ КОШТУВАТИ НЕ ДОРОЖЧЕ ЗА ГУБКУ ДЛЯ МИТТЯ ПОСУДУ

Читачі нашого видання уже знайомі з Народним героєм України Андрієм КРАВЧЕНКОМ. Газета розповідала, як у 2014 році вчений-теоретик, перервавши роботу над кандидатською дисертацією, пішов на фронт добровольцем, щоб захищати Україну. Потрапив до 25-го батальйону територіальної оборони «Київська Русь» (нині це окремий мотострілковий батальйон сухопутних військ ВСУ). Бійці саме цієї частини 18 лютого 2015 року прикривали відхід українських військ із Дебальцевого.

Сімнадцятого лютого 2015-го в одному з опорних пунктів поблизу міста Андрій Кравченко (позивний «Кремінь») коригував вогонь артилерії. У якийсь момент ворог почав заходити з тилу і зайняв висоту, де прострілювалася дорога, котрою відходили колони військ, та опорний пункт. Артилерійський обстріл тривав усю ніч, сусідні опорні пункти безперервно просили підтримки й один за одним замовкали...

Під час артнальоту о сьомій ранку снаряд із реактивної установки вибухнув біля Андрія. Рану нашвидкуруч перев'язали — і він знову став у стрій. Лише ввечері надійшла команда «відходити». Пересувалися полями. Після півночі дістались українського блокпосту і лише там зітхнули з полегшенням: вийшли!

Пораненого бійця відправили до Харкова, потім — у Київ. Лікарі в Ірпінському госпіталі пізніше скажуть: народився в сорочці! «Відмітина» від осколка — зовсім недалеко від серця.

...Сьогодні Андрій Кравченко — успішний науковець і вчитель (він викладає фізику у столичному Центрі професійної освіти інформаційних технологій, поліграфії та дизайну). Вже більше року

ти», а лише — «склеїти».) Чому жодна розробка не була запущена у виробництво, і де наші, українські «целокси»?

У 2015 році пройшла новина, що українські науковці розробили вітчизняний Celox. Дуже зрадів, сподіваючись, що питання вирішено. Пройшов рік, два, але, на жаль, у військових аптечках він так і не з'явився. На сьогодні найдешевший препарат типу Celox коштує близько чотирьохсот гривень. Це не дешево... Захистивши кандидатську (про квантово-хімічне дослідження взаємодії розчинів електролітів із поверхнею кремнезему), вирішив, що пора братися за розроблення якісного і водночас недорогого кровоспинного засобу.

З ідеєю створити кровоспинний композит на основі наночастинок кремнезему звернувся до доктора фармацевтичних наук **Ігоря Геращенка**. Він працює у нашому інституті і ще в 1997 році захистив дисертацію, яка присвячена створенню лікарських засобів, що місцесі досліджень з'ясували, що діоксид кремнію має чудові кровоспинні (гемостатичні) властивості. Тому у своїй роботі ми спиралися на численні дослідження наших учених. Стала у пригоді, зокрема, книга «Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния», де описано його використання в різних медичних напрямах, зокрема і хірургії. Її підготували науковці Інституту хімії поверхні імені О.О. Чуйка разом з колегами-медиками під керівництвом засновника і першого директора установи, академіка НАН України **Олексія Чуйка**. Спиралися й на дослідження вчених ІХП щодо наночастинок кремнезему, зібрані у книзі «Нанохимия в решении проблем эндо- и экзоэкологии», яка вийшла два роки тому під редакцією директора нашого інституту академіка НАН України **Миколи Картеля**. Тобто ми не мусили починати роботу із «чистого листа», а спиралися на багаторічні дослідження колег-учених.

ДУМКА, ЩО ВІЙСЬКОВИМ УКРАЙ ПОТРІБЕН ЕФЕКТИВНИЙ І НЕДОРОГИЙ ГЕМОСТАТИК, ПРИЙШЛА САМЕ ПІД ЧАС БОЙОВИХ ДІЙ.

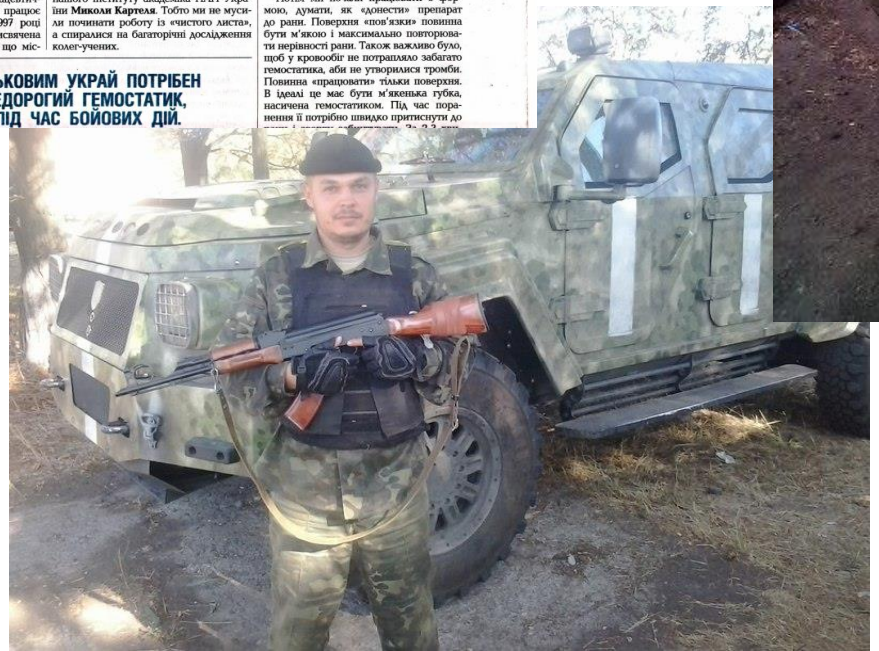
– Скільки може коштувати новий кровоспинний матеріал?

— В ідеалі він повинен бути не набагато дорожчим за губку для миття посуду. Діоксид кремнію — доступна і розповсюджена речовина. Наш інститут має власне виробництво — Калуський дослідно-експериментальний завод Інституту хімії поверхні Національної академії наук України. Завод виробляє необхідний для нашого композиту компонент. Сировина для виготовлення композиту є дешевою та доступною, що передбачає його невисоку собівартість і, відповідно, конкурентну здатність. Для порівняння: з мішка кремнезему можна зробити «губку» площею з кімнату.

– Як тестували кровоспинний засіб?

— Наші колеги-фізіологи протестували його на щурах. Узялися за найскладніше — зупинення печінкових паренхіматозних кровотеч. Без гемостатика тварини дуже швидко гинули. А після застосування композита кров зупинялася за 3—5 хвилин.

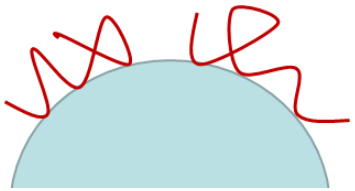
Потім ми почали працювати з формою, думати, як «донести» препарат до рани. Поверхня «пов'язки» повинна бути м'якою і максимально повторювати нерівності рани. Також важливо було, щоб у кровообіг не потрапляло забагато гемостатика, аби не утворилися тромби. Повинна «працювати» тільки поверхня. В ідеалі це має бути м'якенька губка, насичена гемостатиком. Під час поранення її потрібно швидко притиснути до

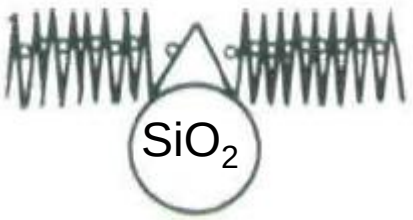


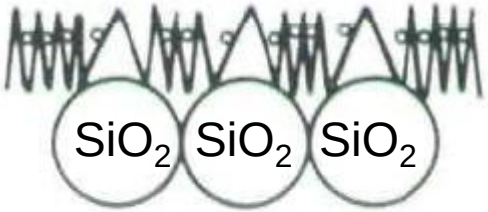
ВОЛОНТЕРСЬКЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ МЕДИКАМЕНТАМИ БІЙЦЯ АТО У 2014-2015 р.р.

МЕХАНІЗМ ГЕМОСТАТИЧНОЇ ДІЇ НАНОКРЕМНЕЗЕМУ

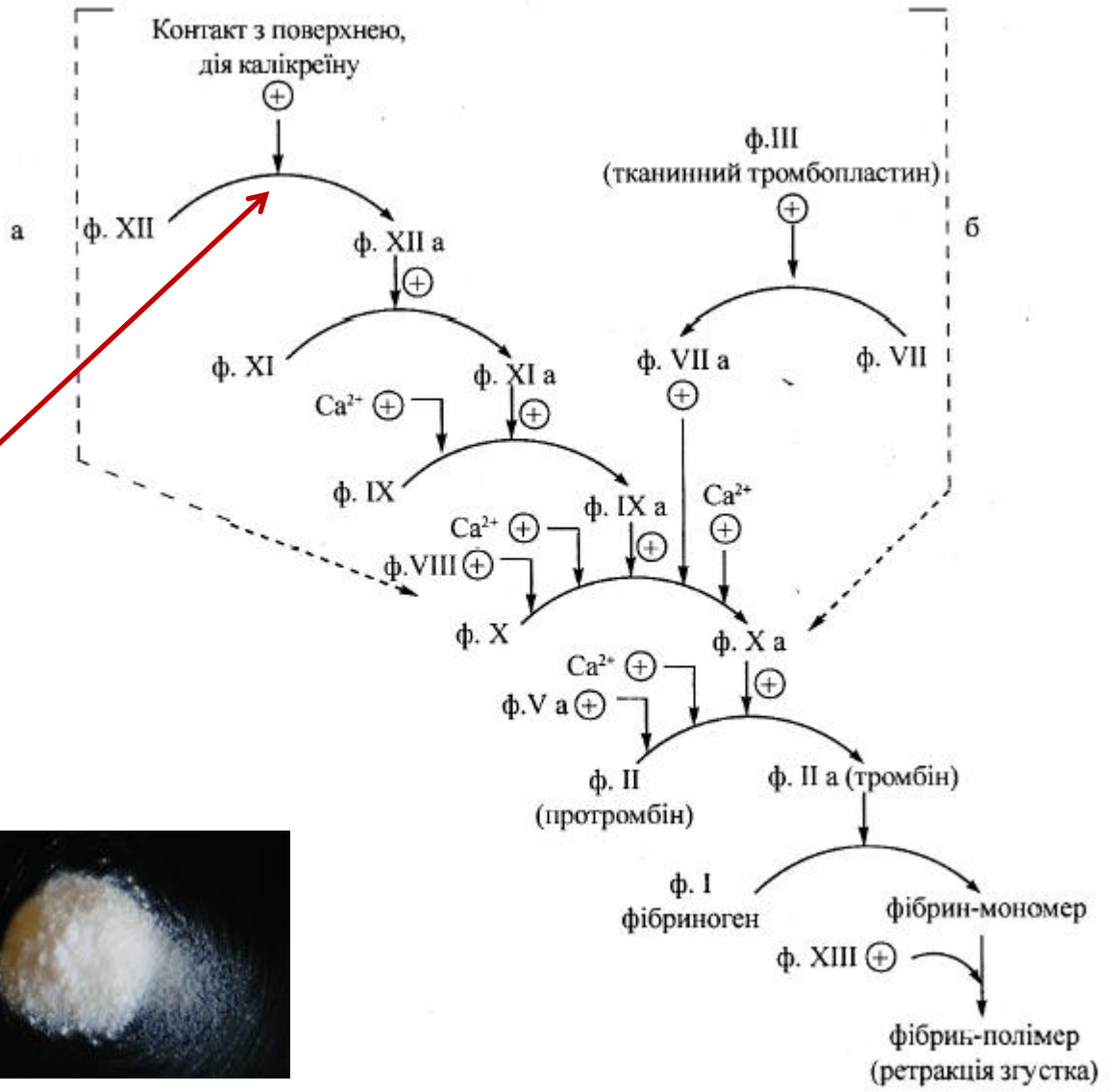
- Margolis J. The effect of colloidal silica on blood coagulation // Aust. J. exp. Biol. - 1961. V 39. P 249-258.



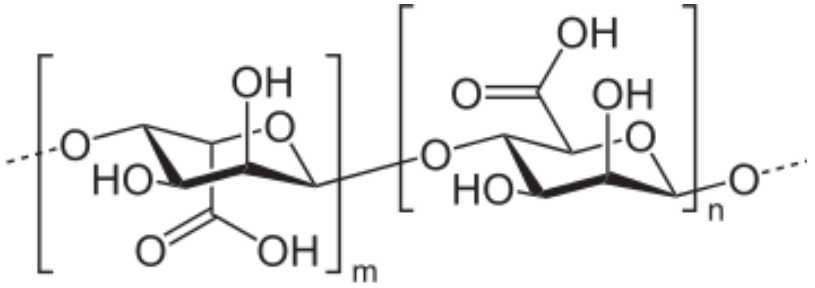




by Margolis J., 1961



СОЛІ АЛЬГІНОВОЇ КИСЛОТИ



- Біосумісні та неімуногенні;
- активно поглинають воду, легко утворюючи гідрогелі;
- прилипають до поверхні рани;
- закупорюють капіляри і дрібні кровоносні судини;
- фізично стискають рану, що кровоточить

ГЕМОСТАТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ОСНОВІ НАНОКРЕМНЕЗЕМУ (порошок)

А-300

Натрію альгінат

Склад: 80 мас. % А-300;
20 мас. % альгінату натрію

ЕКСТЕМПОРАЛЬНЕ ВИГОТОВЛЕННЯ ГЕМОСТАТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ (2 г/фл.)

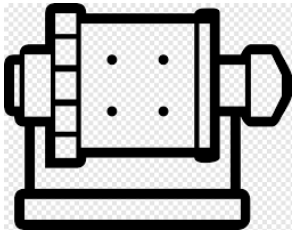
Виробник – кафедра фармхімії ВНМУ ім. Пирогова, м. Вінниця

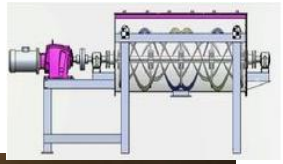
ПРОМИСЛОВЕ ВИГОТОВЛЕННЯ ГЕМОСТАТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ «СТОП КРОВ»

180 °С

Натрію альгінат

А-300





Виробник – ТОВ “Киевфармгрупп”, м. Бровари

НАСИПНА ГУСТИНА ЯК ТЕХНОЛОГІЧНИЙ ПАРАМЕТР ВИРОБНИЦТВА

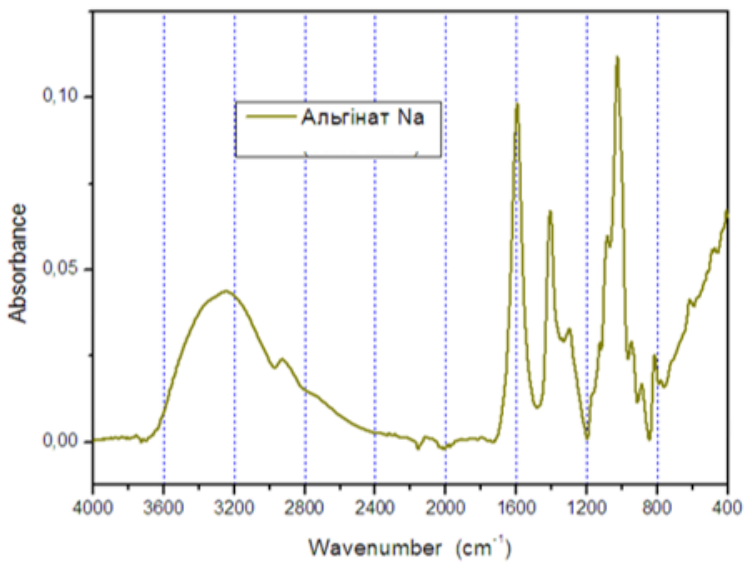
Виконавець: **ас. Степанюк К.О.**

Дата 2022 р.	Продукт	Насипна густина, г/л
18.03	Верхній шар продукту	50,32
18.03	Струшений продукт	52,48
18.03	А-300	47,56
18.03	Альгінат натрію	792,84
19.03	Верхній шар продукту	50,76
19.03	Струшений продукт	51,08
19.03	А-300	45,4
19.03	Альгінат натрію	723,2
20.03	Верхній шар продукту	49,88
20.03	Струшений продукт	50,48
29.03	Верхній шар продукту	48,24
29.03	Струшений продукт	51,64
29.03	А-300	46,04
29.03	Напівпродукт	108,48
29.03	Продукт (механохімія)	54,68

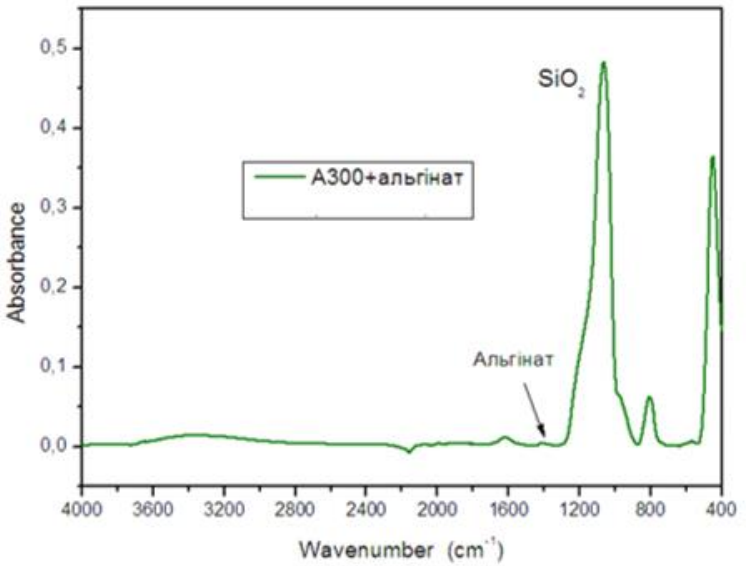
Дата 2022 р.	Продукт	Насипна густина, г/л
12.04	Продукт (механохімія)	47,84
12.04	А-300	41,68
12.04	Альгінат натрію	680,92
15.04	Продукт (механохімія)	48,12
19.04	Продукт (механохімія)	46,96
26.04	Продукт (механохімія)	46,72
02.05	Продукт (механохімія)	47,24
04.05	Продукт (механохімія)	47,6
10.05	А-300 після 180˚С	40,04
10.05	Напівпродукт	173,16
10.05	Продукт (механохімія)	46,04
10.05	Альгінат натрію (новий)	605,28

Норма показника насипної густини композиції близько 50 г/л.

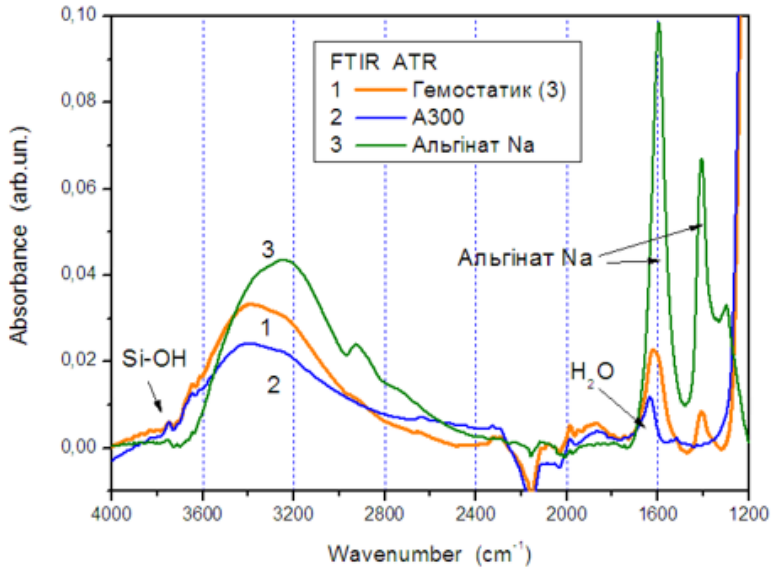
РЕЗУЛЬТАТИ ІЧ-СПЕКТРОМЕТРИЧНОГО АНАЛІЗУ



ІЧ-спектр натрію альгінату



ІЧ-спектр напівпродукту «А-300/альгінат натрію»



ІЧ-спектри натрію альгінату, А-300 та готового продукту - гемостатичної композиції

Виконавець: **к.х.н. Пахлов Є.М.**

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ КРОВОСПИННИХ ЗАСОБІВ НА МОДЕЛІ ПАРЕНХІМАТОЗНОЇ КРОВОТЕЧІ З ПЕЧІНКИ ЩУРА

Критерії ефективності гемостатичного засобу:

- Час зупинки кровотечі, хв;
- Динаміка крововтрати, г/хв

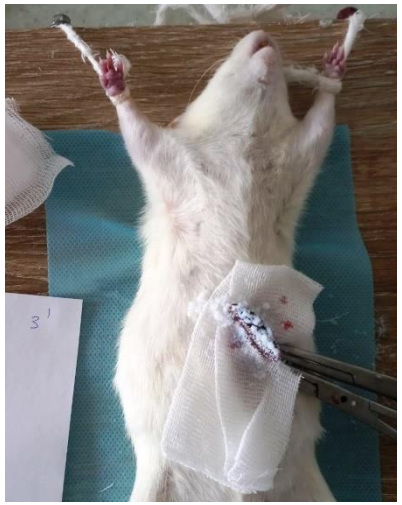
Контрольна група (без застосування гемостатичних матеріалів)

КАОЛІН

6-та хвилина

15-та хвилина

Композиція «А-300/натрію альгінат»



3-тя хвилина

6-9-12 хвилини

Композиція «А-300/натрію альгінат»

Дослідження проведено у віварії Вінницького національного медуніверситету ім. М.І. Пирогова.
Виконавець: **к.м.н. Чепляка О.М.**

15-та хвилина

МІКРОБІОЛОГІЧНИЙ КОНТРОЛЬ ГЕМОСТАТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ

Виконавець – Спільне українсько-іспанське підприємство «СПЕРКО-Україна», м. Вінниця

Результати випробувань мікробіологічної чистоти

Вимоги	Отриманий результат	Дата	Випробування виконав/підпис
В 1 г допускається 10^2 КУО ТАМС	менше 5 КУО/г	20.04.22	Соколовська
В 1 г допускається 10^1 КУО ТУМС	менше 5 КУО/г	22.04.22	Гуменна
В 1 г не допускається наявність St.aureus	відсутні	19.04.22	Гуменна
В 1 г не допускається наявність Ps.aeruginosa	відсутні	19.04.22	Гуменна
Примітка:	–		

Висновок: відповідає ДФУ 5.1.4, 2.6.12, 2.6.13.

Випробування перевірив: Завідувач ЕМБЛ (посада) Мулик Ю.Т. (ПІБ) (підпис) 22.04.22 (дата)

ГЕМОСТАТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ У БІЙЦІВ ЗСУ

ПОДЯКА

висловлюють велику вдячність PATHELEN HEALTH GARE AG
виробнику «КИЇВФАРМГРУП», а також Павлу Лук'яничикову та Ір
Геращенку за надання благодійної допомоги, а саме в отриманні
порошку Pathelen-Hybride для лікування ран хворим у відділенні х
Добрі справи не лишаються непомітними – вони, як маяки, світ
хто чекає допомогу. Саме сьогодні, як ніколи, проявляється єдність,
стійкість та цирість усього народу!
Нехай Ваша незгасна енергія будуть джерелом для подальших
звершень, а самовіддача, вірність, рішучість і наполегливість у справ
прикладом для всіх!
Ми переконані, що й надалі Ваша допомога та багатий досвід
підтримуватиме народ України заради досягнення перемоги над агр
російсько-Української війни.

ВІЙСЬКОВО-МЕДИЧНИЙ КЛІНІЧНИЙ ЦЕНТР
ЦЕНТРАЛЬНОГО РЕГІОНУ

ПОДЯКА

Керівництво та колектив Військово-медичного клінічного центру Центрального регіону висловлюють велику вдячність *PATHELEN HEALTH GARE AG та виробнику «КИЇВФАРМГРУП»* за надання благодійної допомоги нашому Центру, а саме в отриманні порошку *Pathelen*-Hybride для лікування ран хворим у відділенні хірургії.

Добрі справи не лишаються непомітними – вони, як маяки, світять тим, хто чекає допомогу. Саме сьогодні, як ніколи, проявляється єдність, стійкість та цирість усього народу!

Нехай Ваша незгасна енергія будуть джерелом для подальших звершень, а самовіддача, вірність, рішучість і наполегливість у справах – прикладом для всіх!

Ми переконані, що й надалі Ваша допомога та багатий досвід підтримуватиме народ України заради досягнення перемоги над агресором в російсько-Українській війні.

З повагою

Начальник Військово-медичного клінічного центру
Центрального регіону
полковник медичної служби Сергій ПАШКОВСЬКИЙ

Вінниця

ГЕМОСТАТИЧНА ПОВ’ЯЗКА НА ОСНОВІ НАНОКРЕМНЕЗЕМУ

УКРАЇНА

(19) (UA)

(11) 15308 A

(51) 5 A61F13/04

ДЕРЖПАТЕНТ

ПАТЕНТ
на винахід

ДЕРЖПАТЕНТ УКРАЇНИ

Голова Держпатенту України В. Петров

(21) 94117590 (31) – (46) 30.06.97, Бюл. № 3
(22) 18.11.94 (32) – (62) –
(24) 30.06.97 (33) – (86) –

(72) Геращенко Ігор Іванович, Сандер Сергій Володимирович, Бондарчук Олег Іванович, Богомаз Валерій Ігоревич, Чуйко Олексій Олександрович

(73) Інститут хімії поверхні АН України

(54) ПОВ'ЯЗКА ДЛЯ РАН

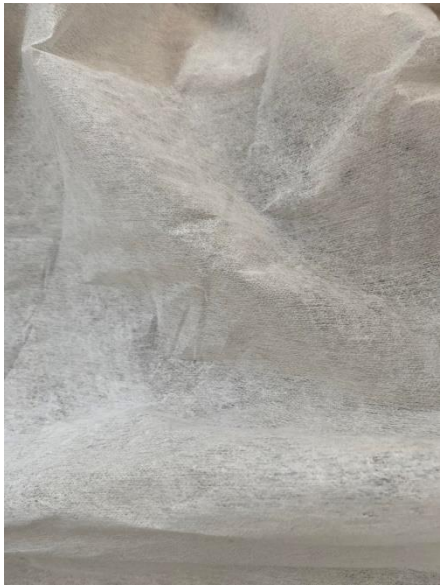
УКРАЇНА

Прототип – багатошарова пов’язка для ран у вигляді прес-таблетки, Геращенко І.І., 1997

ГЕМОСТАТИЧНИЙ БИНТ

Основа: марля або спанлейс (50 % поліестер / 50 % віскоза)

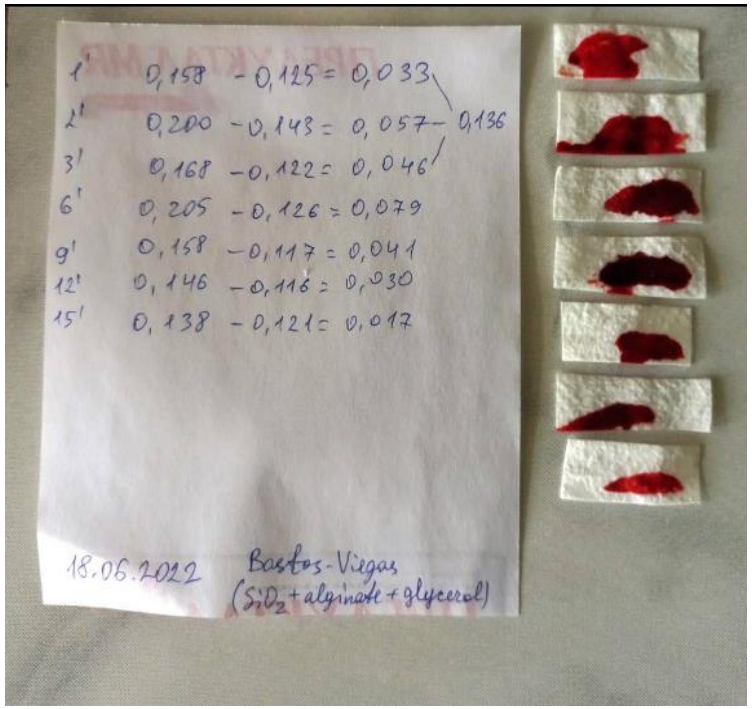
Діючі речовини: нанорозмірний кремнезем, альгінат натрію



Дослідну партію бинта виготовлено на ПрАТ «Івано-Франківськцемент».
Виконавець: **к.х.н. Петрик І.С.**

ВИРОБНИЧИЙ ПРОЦЕС

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ГЕМОСТАТИЧНОГО БИНТА ПОРІВНЯНО З АНАЛОГОМ

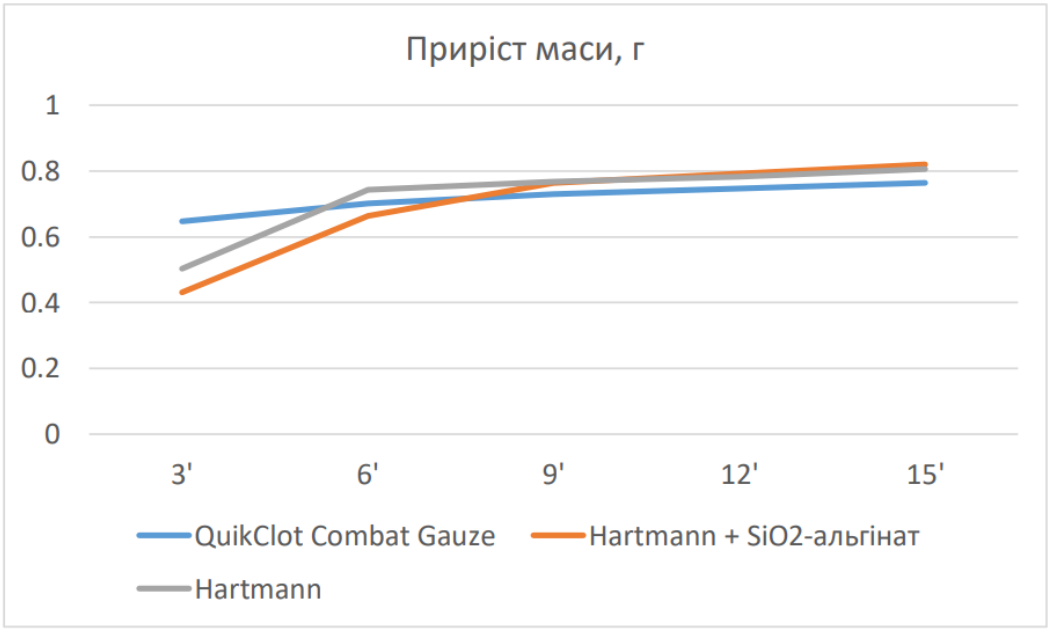


спанлейс + А-300 +
альгінат натрію + гліцерин

Combat Gauze

ДИНАМИКА КРОВОВТРАТИ ДЛЯ МОДЕЛІ ГЕМОСТАТИЧНОГО БИНТА, ЩО МІСТИТЬ НАНОКРЕМНЕЗЕМ, ПОРІВНЯНО З АНАЛОГОМ І КОНТРОЛЕМ

	Кількість спостережень	Приріст маси, г				
		3'	6'	9'	12'	15'
QuikClot Combat Gauze	2	0,647	0,701	0,729	0,746	0,764
Hartmann + SiO_2-альгінат	4	0,431	0,663	0,763	0,793	0,820
Hartmann	3	0,503	0,743	0,767	0,782	0,806



ПОРІВНЯННЯ НАНОРОЗМІРНОГО КРЕМНЕЗЕМУ З КАОЛІНОМ

- Обидві речовини належать до класу неорганічних сорбентів оксидної природи і діють за схожим механізмом.
- Сумарний розмір поверхні частинок нанокремнезему набагато більший, ніж у каоліну.
- Нанокремнезем паралельно з гемостазом проводить детоксикацію ранового вмісту – ця властивість у каоліну виражена дуже слабо.
- Гідрофільність нанокремнезему значно вища і тому ефект гемоконцентрації проявляється сильніше.
- Інститут хімії поверхні має власний дослідний завод, де виробляють сертифікований нанорозмірний кремнезем, що знижує собівартість кінцевого продукту.

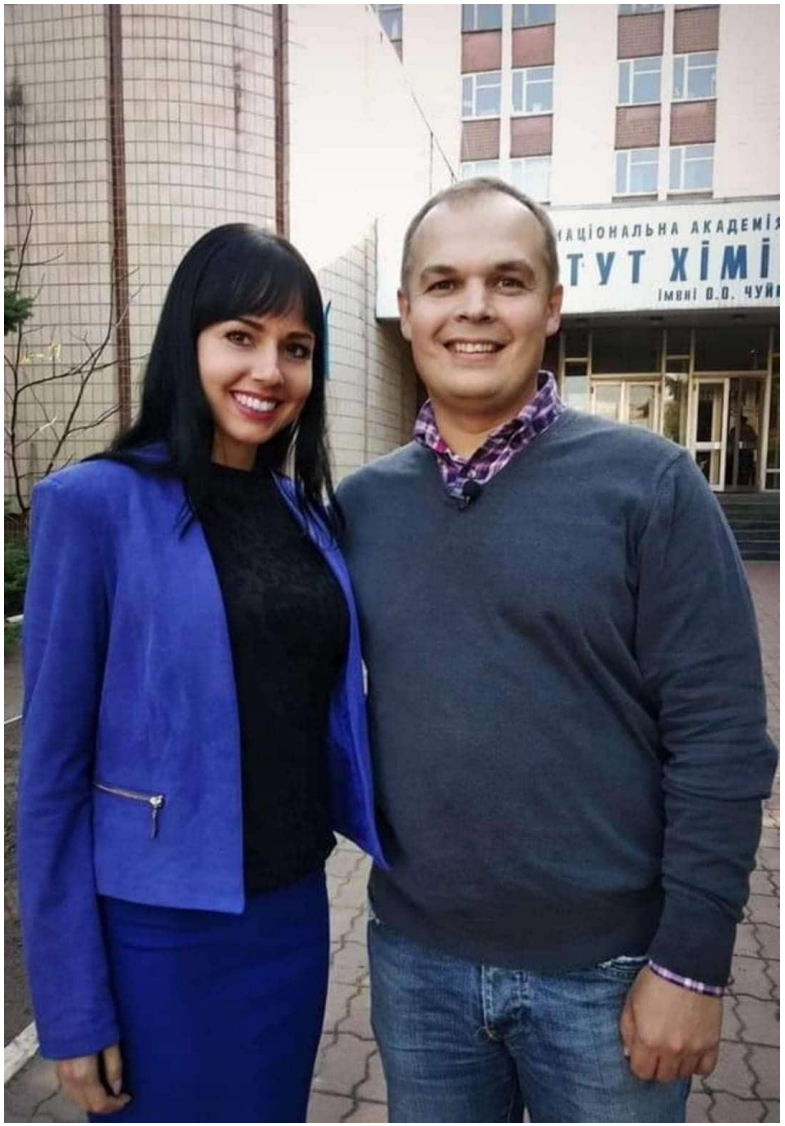
ВИСНОВКИ

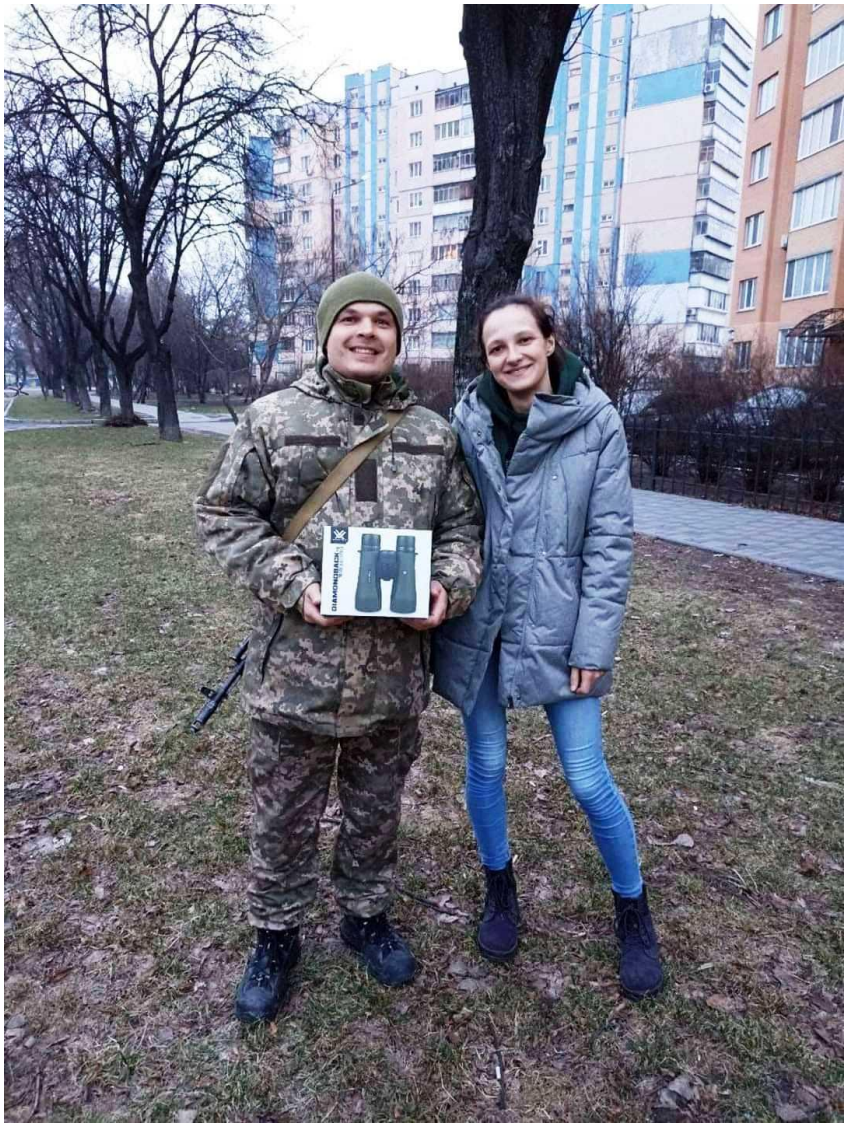
- Опрацьовано заводську технологію виготовлення кровоспинної композиції у вигляді порошку на основі нанорозмірного кремнезему і альгінату натрію.
- На моделі паренхіматозної кровотечі експериментально доведено її виражену гемостатичну дію.
- Композиція може бути застосована за призначенням як препарат, вготовлений *ex tempore* (за рецептом лікаря).
- В заводських умовах одержано дослідну партію кровоспинного бинта, просякнутого композицією нанорозмірного кремнезему і альгінату натрію.
- За гемостатичним ефектом одержаний бинт близький до Quick Clot® Combat Gauze. Однак обидва вироби за цим показником поступаються порошковій композиції.
- Через відсутність доступу до виробничих приміщень з класом чистоти IIb сертифікація і серійне виготовлення розробленого гемостатичного бинта наразі неможливі.

ОРГАНІЗАЦІЇ І ПРИВАТНІ ОСОБИ, ЯКІ СПРИЯЛИ РЕАЛІЗАЦІЇ ПРОЕКТУ:

- Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова;
- Калуський дослідно-експериментальний завод ІХП НАН України, м. Калуш;
- Pathelen Health Care AG, Rorschach, Switzerland;
- ТОВ «Киевфармгрупп», м. Київ;
- Спільне українсько-іспанське підприємство «СПЕРКО-Україна», м. Вінниця;
- Інститут високих технологій КНУ ім. Тараса Шевченка;
- ПрАТ «Івано-Франківськцемент»;
- ГО «Опір-Україна», м. Львів;
- Приватні особи: меценати, волонтери, біженці

Андрій Кравченко





Народний Герой України Андрій Кравченко загинув під час виконання бойового завдання 3 квітня 2022 року

Дякую за увагу!