ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НА ГЕМОСТАТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ХИТОЗАНА И МЕСТНЫХ ГЕМОСТАТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ НА ЕГО ОСНОВЕ

КАДЫСЕВА ОКСАНА ВЛАДИМИРОВНА

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НА ГЕМОСТАТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ХИТОЗАНА И МЕСТНЫХ ГЕМОСТАТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ НА ЕГО ОСНОВЕ

3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 5
ГЛАВА 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР 12
1.1 Хитин и хитозан. Общая характеристика 12
1.2 Основные особенности хитозана как биополимера, определяющие его биологическую активность 16
1.3 Современные подходы к разработке и применению местных гемостатических средств 24
1.3.1 Обзор современных кровоостанавливающих материалов 24
1.3.2 Местные гемостатические средства на основе хитозана 27
1.3.3 Гемостатический эффект хитозана 30
1.3.4 Контролируемые физико-химические показатели хитозана и местных гемостатических средств на его основе 31
ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ 1 37
ГЛАВА 2 ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 39
2.1 Объекты исследования 39
2.2 Материалы и методы исследования 41
2.3 Методы математической статистики 44
2.4 Предварительная оценка гемостатической активности образцов хитозана и местных гемостатических средств в экспериментах *in vitro* 44
2.4.1 Определение времени коагуляции 44
2.4.2 Определение динамического времени коагуляции 48
2.5 Предварительная оценка гемостатической активности образцов местных гемостатических средств в эксперименте *in vivo* 52
2.6 Определение основных физико-химических показателей исследуемых образцов согласно спецификациям на сырье хитозана 60
2.6.1 Определение степени деацетилирования образцов хитозана и местных гемостатических средств методом ЯМР спектроскопии 60

2.6.2 Определение средневязкостной молекулярной массы образцов хитозана методом вискозиметрии 64
2.6.3 Определение содержания общей золы в образцах хитозана методом гравиметрии/озоления в муфельной печи 66
2.6.4 Определение потери в массе при высушивании (влажности) образцов хитозана методом гравиметрии/воздушно-тепловой сушки 67
2.6.5 Определение элементного состава образцов хитозана методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой 68
2.7 Определение дополнительных физико-химических показателей исследуемых образцов, способных оказывать влияние на их гемостатическую активность 72
2.7.1 Определение индекса полидисперсности образцов хитозана методом ЯМР спектроскопии 72
2.7.2 Определение светопропускания растворов образцов в зависимости от pH среды 76
2.7.3 Определение сорбционной способности образцов по красителю метиленовому синему 86
2.7.4 Определение способности к смачиванию для хитозана и местных гемостатических средств 88
А Определение способности к смачиванию для хитозана и местных гемостатических средств в форме гранул 89
Б Определение вертикальной впитывающей способности по воде для местных гемостатических средств в форме бинтов 92
В Определение впитывающей способности по крови для местных гемостатических средств в форме бинтов 92
ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ 2 94
ГЛАВА 3 ПРОЕКТ СПЕЦИФИКАЦИИ И АЛГОРИТМ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ХИТОЗАНА И МЕСТНЫХ ГЕМОСТАТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ НА ЕГО ОСНОВЕ 96

3.1 Проект спецификации и алгоритм для контроля качества хитозана и местных гемостатических средств в форме гранул (порошка) 96
3.2 Контроль качества образцов местных гемостатических средств согласно разработанному алгоритму 99
3.3 Разработка местного гемостатического средства на основе хитозана в форме бинта с применением проекта спецификации и алгоритма 102
3.4 Результаты испытаний экспериментального образца местного гемостатического средства *in vivo* 107
ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ 3..... 111
ЗАКЛЮЧЕНИЕ..... 112
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 114
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……..……108
ПРИЛОЖЕНИЕ А……...…… 142
ПРИЛОЖЕНИЕ Б……...……148
ПРИЛОЖЕНИЕ В……...……154

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ГЛАВА 2 ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Объекты исследования

В качестве исследуемых объектов были использованы образцы хитозана и МГС на его основе:

МГС в форме гранул:

– «Celox. Гемостатические гранулы» (35 г) («MedTrade Products Ltd», Великобритания);

– «Средство гемостатическое стерильное Гепоглос в гранулах» (15 г) (ООО «Люми», Россия);

– Гемостатические средства в гранулах «Образец №1» (20 г) и «Образец №2» (20 г) (ООО «Специальная и Медицинская Техника», Россия) [125]. «Образец №2», аналогичный по составу с «Образцом №1», был предоставлен для исследований в 2018 г. Разработчиком с целью определения влияния условий хранения МГС на гемоактивность проводилось хранение «Образца №2» при температуре 60° С в течение 74 суток, что соответствовало рекомендациям ГФ XIII изд. [162] и Временной инструкции И-42-2-82 [163].

– Средство перевязочное гемостатическое антимикробное на основе хитозана «Гемоспас Био» в форме гранул (35 г), (ООО «МДК Медика», Россия);

МГС в форме бинтов:

– Z-сложенная гемостатическая повязка «Celox Gauze» («MedTrade Products Ltd», Великобритания);

– Средство перевязочное гемостатическое антимикробное стерильное «Гемоспас Био» 7,5*150 см (ООО «МДК Медика», Россия);

– Средство гемостатическое стерильное «Гепоглос» Бинт однослойный 8*100 см (ООО «Люми», Россия).

Для проведения испытаний *in vitro* использовали цельную кровь 15-ти здоровых доноров мужского пола в возрасте от 25 до 40 лет (таблица 6). После подписания письменного информированного согласия донору с соблюдением правил асептики и антисептики пунктировали вену в локтевой области, после чего производили забор 4 мл крови в вакуумные пробирки VACUETTE®, содержащие антикоагулянт натрия цитрат в соотношении 1:9 [152].

Таблица 6 – Количественные показатели крови доноров перед проведением эксперимента

Показатель	**Значение**	**Референсные значения [164]**
Гемоглобин, г/л	147,00±12,40	130,00–160,00
Количество эритроцитов, $*10^{12}$/л	4,87±0,41	4,00–5,00
Количество тромбоцитов, $*10^{9}$/л	283,00±59,30	200,00–400,00
Количество лейкоцитов, $*10^{9}$/л	6,35±1,02	4,00–9,00
Гематокрит, %	42,30±1,12	39,00–49,00

Результаты определенных перед испытаниями биохимических показателей крови соответствовали норме.

Испытания кровоостанавливающей активности МГС *in vivo* проводили на баранах самцах романовской породы весом от 18 до 34 кг. Результаты

определенных перед испытаниями биохимических показателей крови животных соответствовали норме (таблица 7).

Таблица 7 – Количественные показатели крови лабораторных животных (баранов) перед проведением эксперимента

Показатель	**Значение (n=26)**	**Референсные значения [165]**
Гемоглобин, г/л	121,06±12,21	92,00–136,00
Количество эритроцитов, $*10^{12}$/л	6,89±1,75	6,00–8,00
Количество тромбоцитов, $*10^{9}$/л	395,87±101,93	270,00–500,00
Количество лейкоцитов, $*10^{9}$/л	8,50±2,30	6,00–14,00
Гематокрит, %	35,69±1,78	27,00–45,00

n = количество животных

Лабораторных животных содержали в экспериментально-биологической клинике (виварии) в стандартных условиях в соответствии с ГОСТ Р ИСО 10993-2-2009 [151] и СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» [166].

2.4 Предварительная оценка гемостатической активности образцов хитозана и местных гемостатических средств в экспериментах *in vitro*

2.4.1 Определение времени коагуляции

Для последующего установления взаимосвязи физико-химических показателей исследуемых образцов с их гемостатической активностью предварительно проводили оценку способности хитозана и МГС инициировать гемостаз в экспериментах *in vitro* и *in vivo.*

К относительно быстрым экспериментам *in vitro*, позволяющим оценить скорость образования сгустка (тромба) в цельной крови относится определение времени коагуляции (ВК). Для определения показателя использовали методику [157], основанную на рекальцификации – процесс свертывания крови, отобранной в пробирки с антикоагулянтом активизируется после добавления раствора кальция хлорида. К навеске образца 10 мг, взятой на аналитических весах Mettler Toledo XP-56 при 37 ° С добавляли 1 мл цельной донорской крови и 100 мкл 0,2 М раствора кальция хлорида, перемешивали, включали секундомер. Пробирки наклоняли каждые 30 с, фиксировали время образования сгустка. Для каждого образца хитозана использовали кровь не менее чем от 3 доноров. Эксперимент повторяли не менее 6 раз, из полученных результатов вычисляли среднее значение ВК.

1

На рисунке 6 представлена диаграмма времени коагуляции крови под действием исследованных образцов МГС.

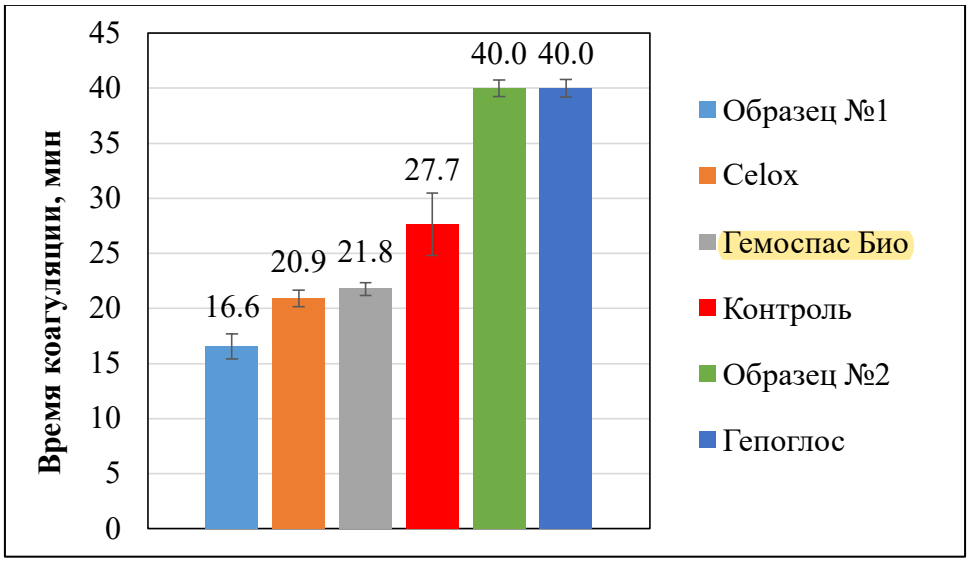

Рисунок 6 – Результаты определения времени коагуляции цельной крови (*in vitro)* под действием исследуемых образцов МГС

Наилучшие показатели ВК среди МГС отмечены для изделий «Образец №1» (16,6±1,1 мин), «Celox» (20,9±0,7 мин). Отсутствие гемостаза отмечено для МГС «Образец №2» и «Гепоглос» – спустя 40 мин наблюдений сгусток не образовался, и было принято решение прекратить эксперимент.

2.4.2 Определение динамического времени коагуляции

Увеличение скорости формирования кровяного сгустка и агрегации форменных элементов крови связывают с увеличением удельной поверхности и пористости частиц хитозана [170, 171, 197]. При выполнении исследования времени коагуляции (раздел 2.4.1) было отмечено, что некоторые образцы хитозана различных производителей при сравнимых

физико-химических характеристиках показывают неодинаковое время образования сгустка (рисунки 3, 4). Например, образцы НМС «70/50» и «СНА–7» при близких значениях ММ и степени ДА проявляли разные показатели ВК – 19,1 и 23,5 мин соответственно. В связи с этим было проведено исследование по определению динамического времени коагуляции, методика которого предполагает снижение влияния дисперсности частиц на скорость образования кровяного сгустка и иллюстрирует процесс взаимодействия крови с образцом с течением времени. Методом УФ-спектроскопии определяли количество сорбированного хитозаном гемоглобина в зависимости от длительности контакта крови с потенциальным гемостатическим агентом. Характер кривой и длительность времени коагуляции определяют способность образца инициировать гемостаз [5].

Динамическое время коагуляции (ДВК) определяли согласно методикам [168, 172]. Точные навески образцов около 20 мг растворяли в 2 мл 1 % водного раствора кислоты уксусной для получения растворов концентрацией 10 мг/мл. От полученных растворов отбирали аликвоты объемом 1 мл и наносили на поверхность часовых стекол. Высушивали на воздухе при комнатной температуре в течении 12 ч до состояния плёнки. Для каждого образца подготавливали 3 серии пленок по 7 стекол. После высушивания пленки промывали 0,1 М раствором натрия гидроксида, затем водой очищенной до нейтрального значения pH промывочных вод, (индикаторные полоски MACHEREY-NAGEL pH-Fix 0–14). Вновь высушивали при комнатной температуре.

На стекла с помощью 1-канального механического дозатора переменного объема BIOHIT наносили по 0,200 мл крови и 0,025 мл 0,2 М раствора кальция хлорида (Рисунок 7-А). Через 10 мин первое стекло погружали в стакан, содержащий 100 мл воды очищенной (Рисунок 7-В-1).

Затем с интервалом в 5 мин в диапазоне 15–40 мин последовательно погружали в воду остальные стекла [5] (Рисунок 7-В-2÷8).

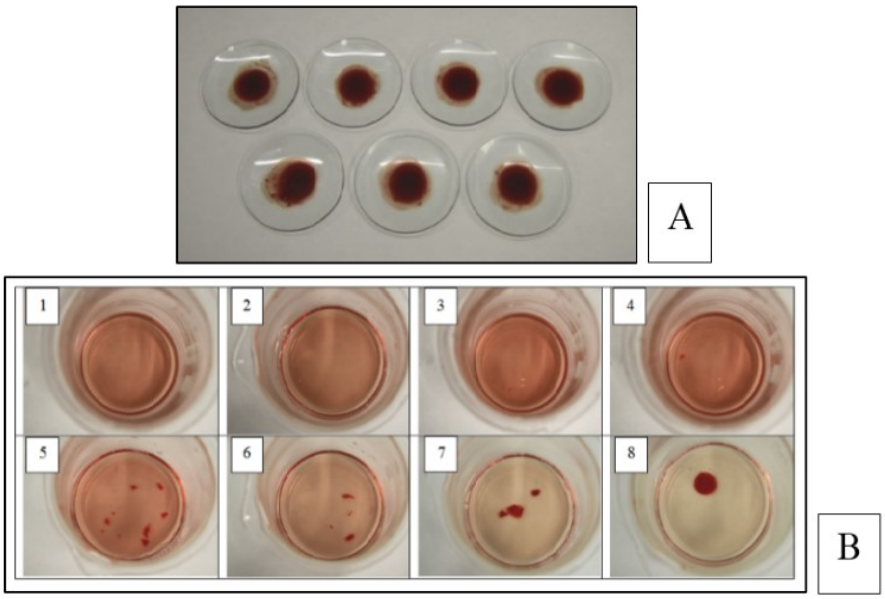

Рисунок 7 – Определение динамического времени коагуляции исследуемых образцов. А – подготовка образцов; В – процесс коагуляции крови с течением времени под действием хитозана «95/50» производства «Hepre Medical Chitosan GmbH»

В промывных водах (рисунок 7-В 1÷6) хорошо видно, как в течение времени под действием хитозана образуется и становится все более плотным сгусток крови. На рисунке 7-В-8 количество несвязанных эритроцитов достигает минимума.

Из полученных растворов с помощью механического дозатора BIOHIT отбирали аликвоту 15 мл, центрифугировали 5 мин 3500 об/мин. Полученный центрифугат отбирали дозатором и далее исследовали с помощью УФ-спектрофотометра Agilent 8453 – измеряли оптическую плотность при 545 нм, с рабочей длиной кюветы 10 мм. По результатам строили графики зависимости средних значений оптической плотности исследуемых растворов от времени контакта крови с плёнками образцов [5] хитозана (рисунки 8, 9, 10).

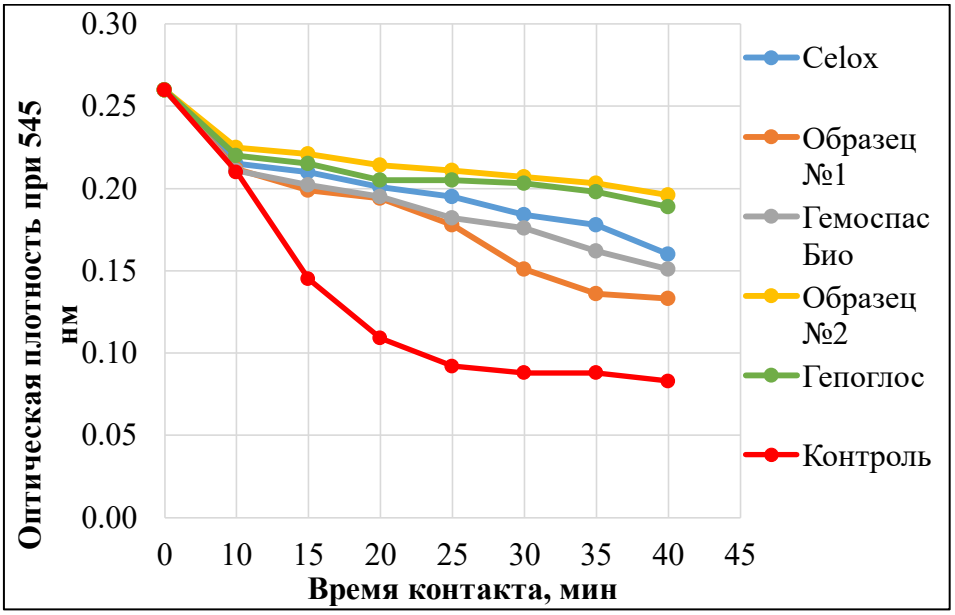

Рисунок 10 – Результаты определения динамического времени коагуляции цельной крови (*in vitro)* под действием исследуемых образцов МГС

Среди образцов МГС наилучшие результаты были получены для «Образца №1» и «Гемоспас Био». МГС «Гепоглос» и «Образец №2» показали неудовлетворительные результаты. При этом, самый лучший результат зафиксирован для контрольной группы (без применения хитозана и МГС), что полностью согласуется с результатами Hu Zh. с соавт. [51]. Это объясняется условиями проведения эксперимента *in vitro* – без периодического перемешивания (с хитозановой пленкой контактируют только нижние слои крови) и в отсутствии реального кровотечения, препятствующего образованию сгустка.

2.5 Предварительная оценка гемостатической активности образцов местных гемостатических средств в эксперименте *in vivo*

Несмотря на развитие и совершенствование методов *in vitro*, на сегодняшний день единственным способом подтвердить/опровергнуть

наличие гемостатической активности МГС остаётся острый эксперимент *in vivo* на лабораторных животных. Оценку способности инициировать гемостаз проводили на адаптированной модели повреждения сосудистого бедренного пучка, описанной B. Kheirabadi и соавт. [173, 174], в модификации Самохвалова И.М. и соавт. [124, 175], при соблюдении требований по работе с экспериментальными животными [176]. Эксперимент проводили на баранах романовской породы. До начала испытаний животные находились в карантине на протяжении 30 суток. За 12–18 ч до эксперимента содержались без доступа к пище, но со свободным доступом к воде. Подопытного животного фиксировали на лабораторном столе, выполняли трахеостомию. В течение всего эксперимента проводили искусственную вентиляцию легких. В ходе испытания регистрировали частоту сердечных сокращений и частоту дыхания. Для общей анестезии применяли «Пропофол» (суммарная доза около 6 мл/кг) и «Телазол» в дозе 5 мг/кг/ч.

В паховой области в районе паховой связки выполняли разрез кожи и подкожной клетчатки длиной 10–15 см, после чего раздвигали мышцы для обнажения бедренных сосудов. После выделения бедренной артерии на протяжении 4–5 см (рисунок 11-А) выполняли продольное иссечение стенки артерии протяженностью не менее 6 мм. На артерию наносили раствор «Лидокаин спрей 10 %» для устранения спазма. Применение образцов МГС в количестве 1 потребительской упаковки было выполнено после свободного артериального кровотечения продолжительностью 30 с [5] (рисунок 11-Б, 11-В). После применения гемостатического изделия осуществляли ручную компрессию, продолжительность которой составила 3 мин (рисунок 11-Г), после чего выполняли тугую тампонаду раны (рисунок 11-Д).

Через 5 мин проводили визуальную оценку первичного гемостаза (наличие кровотечения из-под салфеток, закрывающих рану). В норме

первичный (сосудисто-тромбоцитарный) гемостаз длится несколько минут, являясь лишь первым этапом в остановке кровотечения за счет спазма травмированного сосуда и образования тромбоцитного агрегата в зоне повреждения [177]. При отсутствии первичного гемостаза применяли дополнительную упаковку изделия. Далее продолжали наблюдение в течение 120 мин. По ходу эксперимента осуществляли адекватное замещение кровопотери растворами «Натрия хлорид раствор для инфузий 0,9 %» и «Реополиглюкин раствор для инфузий». Для оценки объема кровопотери использовали гравиметрический метод, основанный на взвешивании операционного материала после хирургического вмешательства с допущением, что 1 мл крови имеет массу 1 г [178, 179]. Всю кровь, истекшую из раны на протяжении всего эксперимента с МГС в виде бинтов, собирали тампонами, которые по окончании эксперимента взвешивали.

Через 120 мин повязку и салфетки, закрывающие рану, снимали и проводили визуальный осмотр для оценки вторичного (коагуляционного) гемостаза (рисунок 11-Е). В этой фазе происходит ретракция (сжатие) кровяного сгустка, а каскад реакций между плазменными белками с образованием фибриновых нитей обеспечивает плотное закрытие поврежденного сосуда тромбом вследствие необратимой агрегации тромбоцитов. Завершается процесс полной остановкой кровотечения [180]. При подтверждении наступления вторичного гемостаза выполняли модифицированную «маршевую пробу» Дельбе-Пертеса [127] – пять интенсивных сгибательных и разгибательных движений поврежденной конечности [5] в тазобедренном суставе с целью оценки гемостаза при моделировании транспортировки пострадавшего с недостаточной иммобилизацией конечности. Результат пробы считали положительным при отсутствии возобновления кровотечения. После этого рану очищали от сгустков крови и остатков МГС и оценивали сохранение/отсутствие

пульсации на артерии выше и ниже места повреждения. При устойчивом гемостазе после восполнения кровопотери эксперимент продолжали на противоположной конечности. Выведение животных из эксперимента осуществляли введением летальной дозы анестетика.

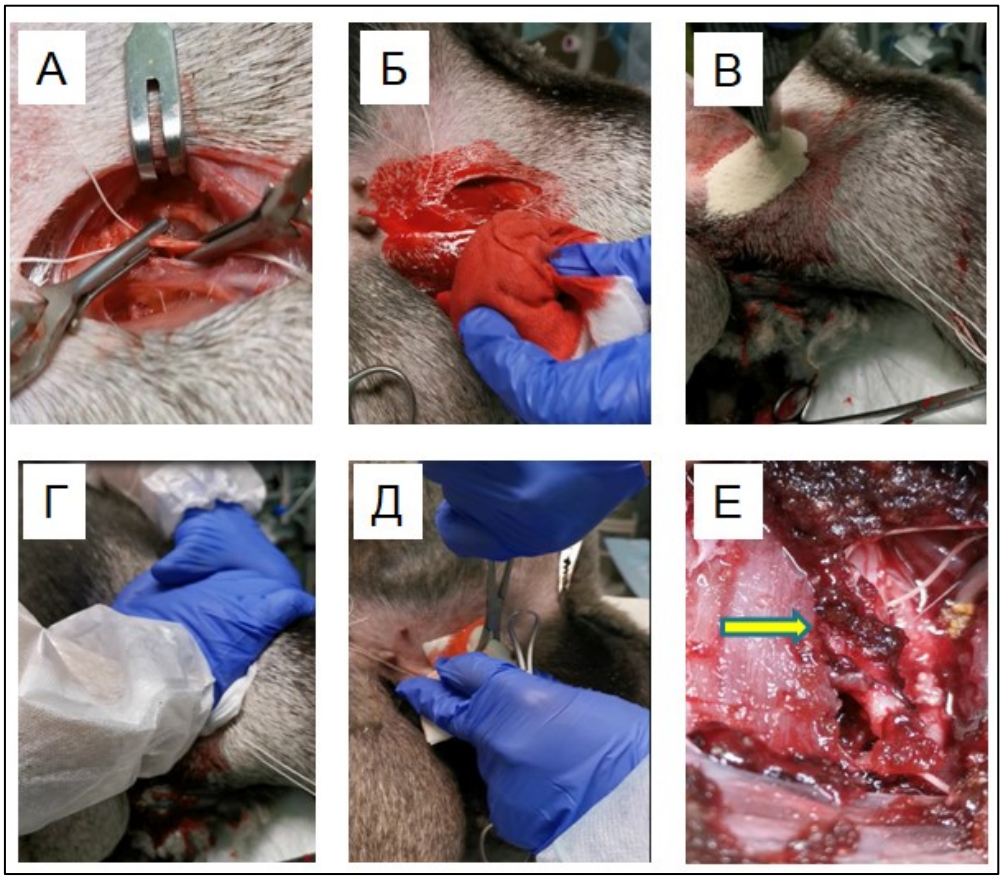

Рисунок 11 – Оценка гемостатической активности образцов МГС в эксперименте *in vivo*. А-Д – основные этапы эксперимента. Е – оценка состоятельности гемостаза после извлечения МГС; стрелкой отмечен образовавшийся тромб

На рисунке 11 последовательно отражены все стадии выполнения острого эксперимента по изучению гемостатической активности МГС на животных. Результаты проведенных экспериментов представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Оценка эффективности МГС в эксперименте *in vivo* (n – число экспериментов)

Наименование МГС	**Первичный гемостаз, %**	**Необходимость применения 2-го изделия, %**	**Вторичный гемостаз, %**	**Кровотечение после маршевой пробы, %**	**Окончательный гемостаз, %**	**Объём кровопотери в пересчете на массу тела, мл/кг**
«Celox» бинт, n=4	75	25	75	25	50	9,60±1,43
«Гепоглос» бинт, n=4	0	50	25	100	0	14,30±6,60
«Гемоспас Био» бинт, n=5	60	20	100	20	80	7,90±1,30
«Celox» гранулы, n=3	67	33	100	33	100	Показатель для гранул не оценивался
«Гепоглос» гранулы, n=3	0	100	0	100	0	
«Гемоспас Био» гранулы, n=3	67	33	100	0	100	
«Образец № 1» гранулы, n=3	67	33	100	0	100	
«Образец № 2» гранулы, n=3	0	100	0	100	0	

При исследовании МГС в форме бинтов установлено, что образцы «Гемоспас Био» и «Celox» сопоставимы по всем изученным показателям. Для МГС «Celox» отмечена более высокая частота достижения первичного гемостаза (75 % против 60 % для «Гемоспас Био», p=0,5952). Для образца «Гемоспас Био» в форме бинта отмечена более высокая частота вторичного гемостаза (100 % против 75 % для «Celox», p=0,4444) и окончательного гемостаза (80 % и 50 % соответственно, p=0,1667). Во всех случаях различия между образцами были статистически не значимы, что свидетельствует об их сопоставимой эффективности.

При сравнении объема кровопотери после применения бинтов «Гемоспас Био» и «Celox» статистически значимых различий выявлено не было. Объем кровопотери в пересчете на единицу массы тела животного составил 7,90±1,30 и 9,60±1,43, соответственно (p>0,05).

При сравнении эффективности бинтов «Гемоспас Био» и «Гепоглос» отмечена более высокая частота достижения вторичного гемостаза (100 % и 25 % соответственно, p=0,0476) и окончательного гемостаза (80 % и 0 % соответственно, p=0,0397). Бинт «Celox» в сравнении с МГС «Гепоглос» также проявил бо̀льшую эффективность на всех стадиях эксперимента.

При сравнении объема кровопотери после применения бинтов «Гемоспас Био» и «Гепоглос», а также «Celox» и «Гепоглос» статистически значимых различий выявлено не было (p>0,05).

Сравнение образцов по дополнительным параметрам показало, что образцы «Гемоспас Био» и «Celox» были сопоставимы по размерам (7,5*150 см), в то время как образец «Гепоглос» при сопоставимой ширине был короче (8,0*100 см). Все образцы были упакованы в виде Z-складчатой формы. По субъективным оценкам бинт «Гемоспас Био» был более мягким и тонким, легче размещался в ране и «заполнял» карманы раневой полости. Бинт «Celox» был более толстым и жестким, труднее размещался в ране – часть бинта (15–20 см) фактически размещалась поверх раны. Бинт

«Гепоглос» был наиболее жестким из всех изученных образцов, и его жесткость значительно возрастала после контакта с кровью, что затрудняло как его размещение, так и последующую компрессию на область раны. Кроме того, после контакта с кровью на поверхности бинта «Гепоглос» отмечено формирование гелеобразной массы, которая не препятствовала продолжению истечения крови из поврежденной артерии, однако ухудшала состояние раны, поскольку с трудом удалялась тампонами и салфетками и затрудняла визуализацию места повреждения.

Полученные результаты для МГС **в форме бинтов** позволили сделать следующие выводы:

– эффективность образцов «Гемоспас Био» и «Celox» в форме бинтов была сопоставима по показателям частоты достижения гемостаза и по показателям объема кровопотери;

– эффективность образцов «Гемоспас Био» и «Celox» была выше, чем образца «Гепоглос» как по показателям частоты достижения гемостаза, так и по показателям объема кровопотери;

– по результатам оценки удобства применения (субъективно) было отмечено, что образец «Гемоспас Био» был более тонким и мягким по сравнению с бинтами «Celox» и «Гепоглос», что облегчало процесс его послойного размещения в ране. Бинт «Гепоглос» был наиболее жестким из всех исследованных образцов, и его свойства после контакта с кровью затрудняли выполнение манипуляций в области повреждения артерии.

При исследовании МГС в форме гранул установлено, что образцы «Гемоспас Био», «Celox» и «Образец № 1» сопоставимы по всем изученным показателям, частота первичного гемостаза для них составила 66,7 %, окончательного – 100 %. У МГС «Celox» в одном случае отмечали рецидив кровотечения после проведения маршевой пробы, для образцов «Гемоспас Био» и «Образец № 1» подобных рецидивов не фиксировали. Применением гранул «Гепоглос» и «Образец № 2» не удалось достичь ни первичного, ни

окончательного гемостаза ни в одном из случаев. В ходе проведения эксперимента было отмечено, что МГС «Гемоспас Био», «Образец № 1» и «Образец № 2» в форме гранул после контакта с кровью легко формируют комок, что облегчает извлечение гемостатика из раны при выполнении хирургической обработки. МГС «Celox» также хорошо комкуется, но при попытке извлечения из раны комки легко рассыпаются, что затрудняет её очистку. Гранулы «Гепоглос» при контакте с кровью образуют гелеобразную массу, не фиксирующуюся в области повреждения и не способствующую образованию тромба.

Полученные результаты позволяют сформировать соответствующие выводы в отношении МГС в **форме гранул**:

– образцы «Гемоспас Био», «Образец № 1», «Celox» сопоставимы по эффективности и обеспечивают 100 % наступление окончательного гемостаза;

– применение гранул «Гепоглос» и «Образец № 2» не позволяет достичь первичного и окончательного гемостаза ни в одном из случаев;

– в отношении удобства применения отмечено, что гранулы «Гемоспас Био», «Образец № 1», «Образец № 2» хорошо комкуются, следовательно, упрощая последующую обработку раны. Гранулы МГС «Celox» при образовании комка быстрее рассыпались, что несколько усложняло последующие манипуляции. Образец МГС «Гепоглос» в процессе применения образует трудно извлекаемую гелеобразную массу.

Таким образом, для изучаемых объектов были предварительно определены следующие показатели – время коагуляции, динамическое время коагуляции, гемостатическая активность *in vivo*, которые характеризуют эффективность применяемых МГС. Имея данную информацию, мы получили возможность выявить взаимосвязь физико-химических показателей изучаемых образцов со скоростью и качеством развития гемостатического эффекта.