

АКАДЕМИЯ НАУК СССР
НАУЧНЫЙ ЦЕНТР БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ
ИНСТИТУТ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИКИ

ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ

**ФТОРОСАН — ПЛАЗМОЗАМЕНИТЕЛЬ
С ФУНКЦИЕЙ ПЕРЕНОСА КИСЛОРОДА
НА ОСНОВЕ ЭМУЛЬСИИ
ПЕРФТОРУГЛЕРОДОВ**



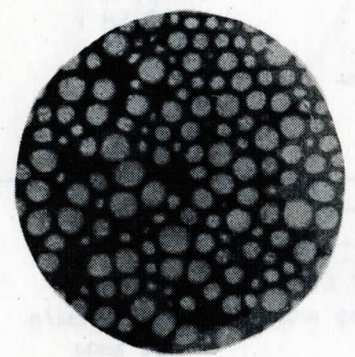
ПУЩИНО • 1983

УДК 615.778.3.

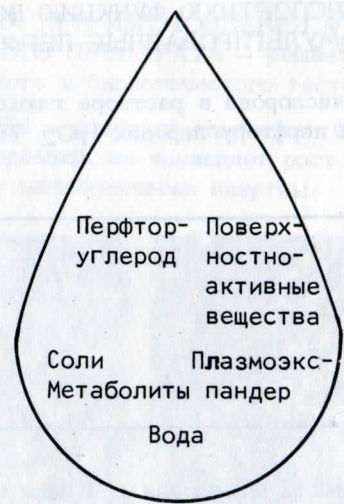
В брошюре представлен информационный материал по экспериментальной апробации плазмозаменителя с функцией переноса кислорода на основе эмульсии перфторуглеродов.



© Научный центр биологических исследований АН СССР в Пушкине, 1983 г.



Электронно-микроскопическая фотография эмульсии "Фторосан". Увеличение 50000.



ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ: ПЕРЕНОС КИСЛОРОДА
ПОДДЕРЖАНИЕ ОБЪЕМА

СОСТАВ И ХАРАКТЕРИСТИКА ФТОРОСАНА

1. Перфтордекалин (ПФД)	15,2 г
2. Перфторпараметилциклогексилперидин (ПМЦП)	7,6 г
3. Проксанол - оксиэтилированный полипропиленгликоль (M.W. 8000)	3,8 г
4. Хлорид натрия	0,6 г
5. Хлорид калия	0,04 г
6. Хлорид магния	0,02 г
7. Бикарбонат натрия	0,15 г
8. Хлорид кальция	0,03 г
9. D-глюкоза	0,18 г
10. Высокомолекулярный плазмо-экспандер (альбумин или оксиэтил-крахмал)	3,0 г
11. Вода для инъекций	до 100 мл

Содержание ионов фтора	$< 3 \cdot 10^{-5}$ М
pH	7,4
Относительная вязкость	$< 3,5$ сП
Осмогичность	360 мосм/л
Средний диаметр частиц эмульсии	0,1 мкм

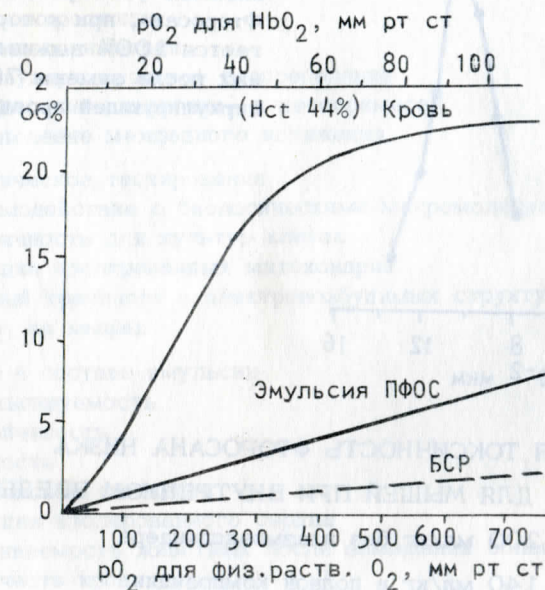
КИСЛОРОДТРАНСПОРТНУЮ ФУНКЦИЮ ВО ФТОРОСАНЕ ВЫПОЛНЯЮТ ЭМУЛЬГИРОВАННЫЕ ПЕРФТОРУГЛЕРОДЫ

Растворимость кислорода в растворе глюкозы, цельной крови и перфторуглеродах (pO_2 760 мм, T 25°C)

Глюкоза 5%	2,4 об %
Кровь (Hct. 45%)	22,0 об %
ПФД	42,0 об %
ПМЦП	40,0 об %

Кислородная емкость Фторосана в 3 раза больше, чем у любого плазмозаменителя.

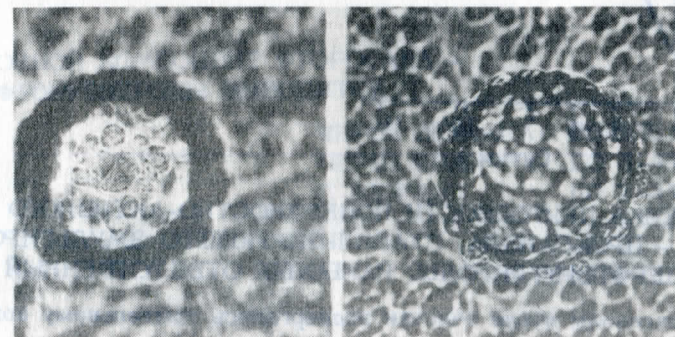
Насыщение кислородом крови, эмульсии ПФОС и белково-солевого раствора



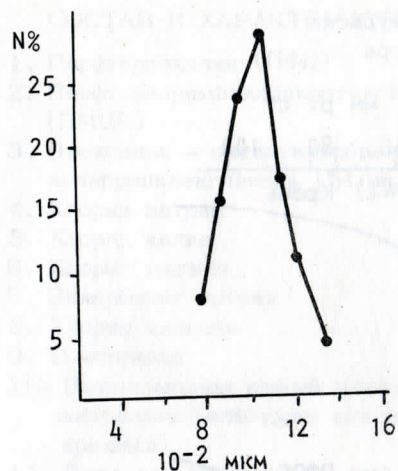
ТОКСИЧНОСТЬ

ОСНОВНАЯ ЗАДАЧА ПРИ ИЗГОТОВЛЕНИИ ФТОРОСАНА - ПОЛУЧЕНИЕ БЕЗВРЕДНОГО ПРЕПАРАТА - решается с помощью системы физико-химического и биологического тестирования

ПЕРФТОРУГЛЕРОДЫ - основной компонент Фторосана не вызывают хромосомных aberrаций, не подавляет рост лимфоидных клеток человека, химически и метаболически инертны.



Рост клеток на поверхности перфторуглеродного шарика. Слева фокусировка на полюсе шарика, справа - на экваторе.



В процессе специального исследования был подобран оптимальный размер частиц эмульсии Фторосана, при котором достигается 100% выживание животных после замены 70% объема циркулирующей крови.

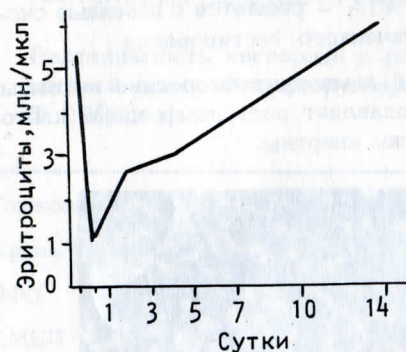
ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ФТОРОСАНА НИЗКА

ДЛЯ МЫШЕЙ ПРИ ВНУТРЕННЕМ ВВЕДЕНИИ

LD₅₀

200 мл/кг без плазмоекспандера
140 мл/кг в полной композиции

ФТОРОСАН не вызывает гемолиза, анафилактических и пирогенных реакций, не тормозит гемопоэз.



Динамика восстановления количества эритроцитов в периферической крови крыс, перенесших кровезамещение фторосаном.

ОЦЕНКА ПРИГОДНОСТИ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНОГО ВЕЩЕСТВА - ПРОКСАНОЛА, СТАБИЛИЗИРУЮЩЕГО ЭМУЛЬГИРОВАННЫЕ ПЕРФТОРУГЛЕРОДЫ, НАИБОЛЕЕ ОТВЕТСТВЕННЫЙ ЭТАП

Проксанолы после очистки подвергались тщательному контролю.

СИСТЕМА АНАЛИЗА ПРОКСАНОЛОВ

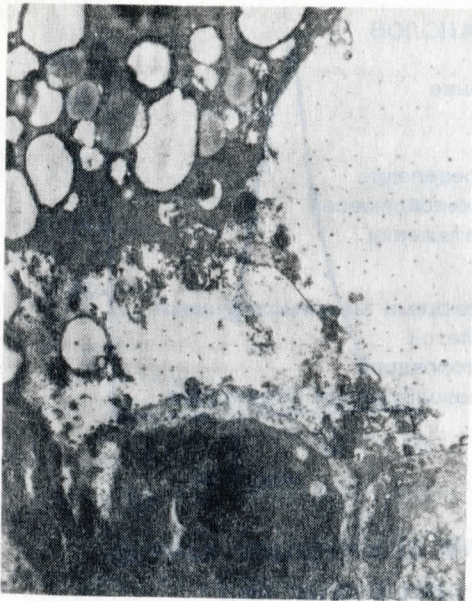
1. Физико-химическое тестирование
 - ИК-спектроскопия
 - Микрокалориметрия
 - Молекулярномассовое распределение
 - Определение альдегидо- и кетопримесей
 - Определение межфазного натяжения
2. Биологическое тестирование
 - Взаимодействие с биологическими макромолекулами
 - Токсичность для культур клеток
 - Функция изолированных митохондрий
 - Ионный транспорт в электровозбудимых структурах
 - LD₅₀ на мышах
3. Оценка в составе эмульсии
 - Эмульгируемость
 - Устойчивость
 - Вязкость
 - Оптическая плотность
 - Функция изолированного сердца
 - Выживаемость животных после замещения больших количеств крови

ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ФТОРОСАНА ИСПОЛЬЗУЮТСЯ ПРОКСАНОЛЫ, КОТОРЫЕ НЕ ПОДАВЛЯЮТ РОСТ ЛИМФОИДНЫХ КЛЕТОК, НЕ ПОВРЕЖДАЮТ КЛЕТОЧНЫЕ МЕМБРАНЫ, НЕ НАРУШАЮТ ЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ И СОКРАТИТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ИЗОЛИРОВАННОГО СЕРДЦА, МАЛОТОКСИЧНЫ: LD₅₀ ДЛЯ МЫШЕЙ 15 Г/КГ

ВЫВЕДЕНИЕ

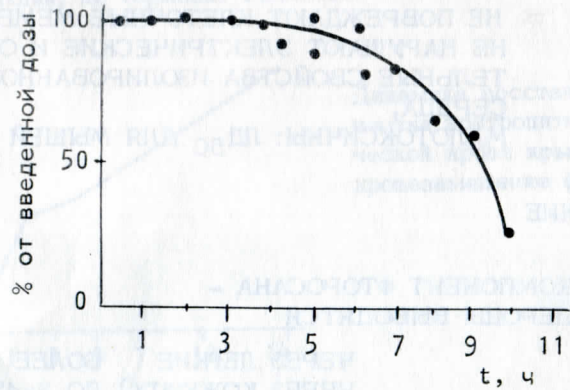
ОСНОВНОЙ КОМПОНЕНТ ФТОРОСАНА - ПЕРФТОРУГЛЕРОДЫ ВЫВОДЯТСЯ

ЧЕРЕЗ ЛЕГКИЕ	БОЛЕЕ 95 %
ЧЕРЕЗ КОЖУ	ДО 3-4%
С ЖЕЛЧЬЮ	ДО 2-3%



Капли фторуглерода, выходящего в просвет альвеол легких. Увеличение 12 тыс. 5-е сутки после введения фторосана.

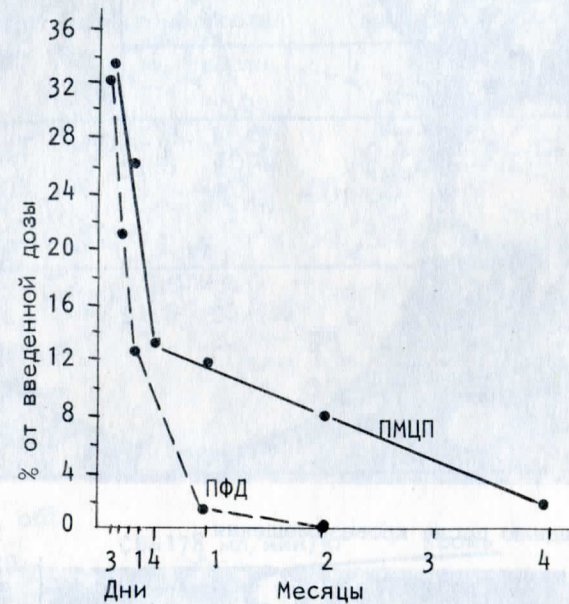
65-70% ВВЕДЕННЫХ В ЭМУЛЬГИРОВАННОМ ВИДЕ ПЕРФТОРУГЛЕРОДОВ ВЫВОДИТСЯ ЗА 4-5 СУТОК



Динамика выведения фторосана из кровотока у крыс при замещении 70% объема циркулирующей крови

ДО 35% ПЕРФТОРУГЛЕРОДОВ АККУМУЛИРУЕТСЯ

ПЕЧЕНЬЮ	20-25%
СЕЛЕЗЕНКОЙ	5-9%
КОСТНЫМ МОЗГОМ	1-2%
ЛИМФОИДНОЙ ТКАНЬЮ	0,1-1%
ЛЕГКИМИ	0,1-1%



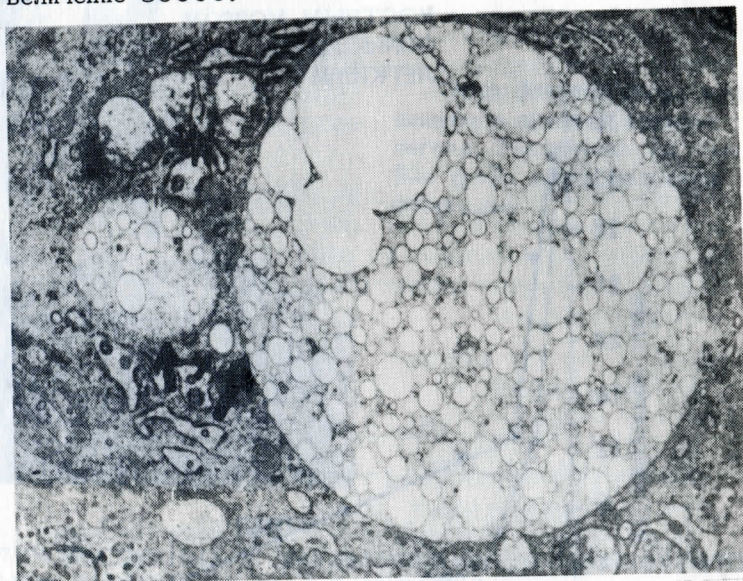
Динамика выведения перфторуглеродов из аккумулирующих их органов

РЕЗУЛЬТАТЫ ВОЗМЕЩЕНИЯ МАССИВНЫХ КРОВОПОТЕРЬ ФТОРОСАНОМ

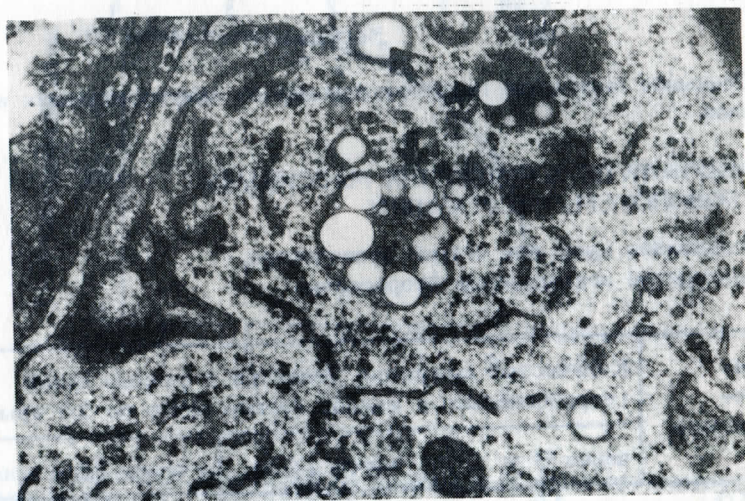
Выживание крыс при острой кровопотере, однократно возмещенной фторосаном

Объем кровезамещения	Количество выживших животных в разные сроки (первоначально в каждой группе взято по 20 крыс)		
	через 8 ч	через 24 ч	через 72 ч
70%	19	19	19
85%	16	12	10
99%	12	0	0

Электронно-микроскопическая фотография купферовских клеток, аккумулировавших перфторуглерод. Увеличение 50000.



Через неделю после кровезамещения

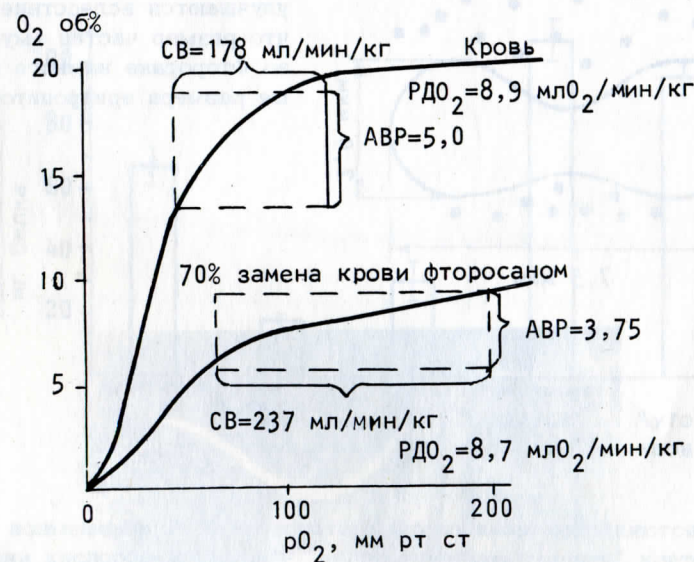


Через 3 месяца после кровезамещения

ПОСЛЕ ВЫВЕДЕНИЯ ПЕРФТОРУГЛЕРОДОВ В ОРГАНАХ НЕ ОБНАРУЖИВАЕТСЯ ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ И ДИСТРОФИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ

Выживание собак при различных вариантах трансфузионной терапии с использованием Фторосана. (объем эксфузии крови составлял 50 мл/кг)

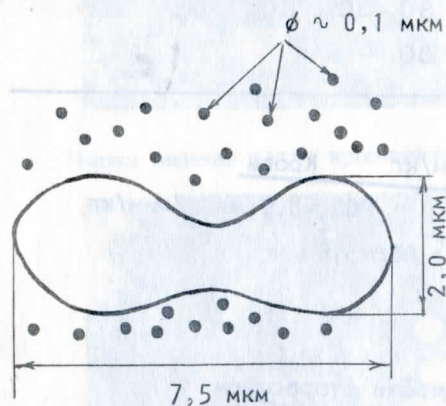
Вид кровезаменителя	Содержание гемоглобина		Объем инфузии (мл/кг)			Всего собак	Исход в течение 12 сут	
	до	после	1 ч	2 сут	3 сут		умерло	выжило
1 группа	15,3 ±1,5	3,8 ±0,4				13	2	11
Фторосан			50	30	30			
Полиглюкин			30	30	30			
2 группа	15,6 ±1,6	4,0 ±0,4				9	6	3
Полиглюкин			30	30	30			
Реополиглюкин			30	30	30			
Рингер-лактат			30					



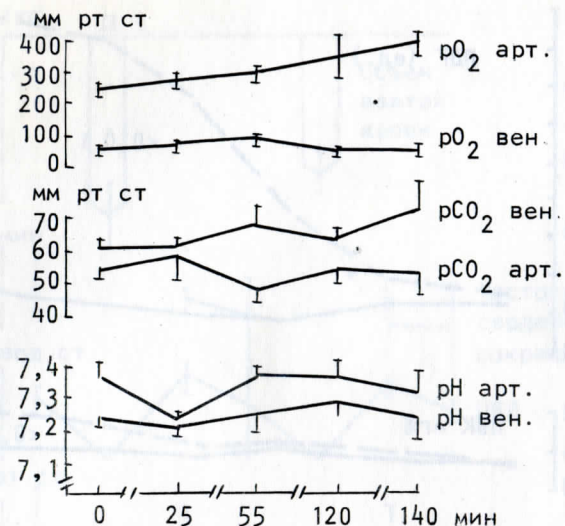
Реальная доставка кислорода ($RDO_2 = SV \times AVR_{O_2}$) при замене Фторосаном более 70% объема циркулирующей крови поддерживается на уровне нормы при условии возрастания сердечного выброса (СВ) и повышении pO_2 в артериальной крови

При массивном кровезамещении Фторосаном для поддержания повышенного pO_2 в артерии необходимо обогащать вдыхаемый воздух кислородом

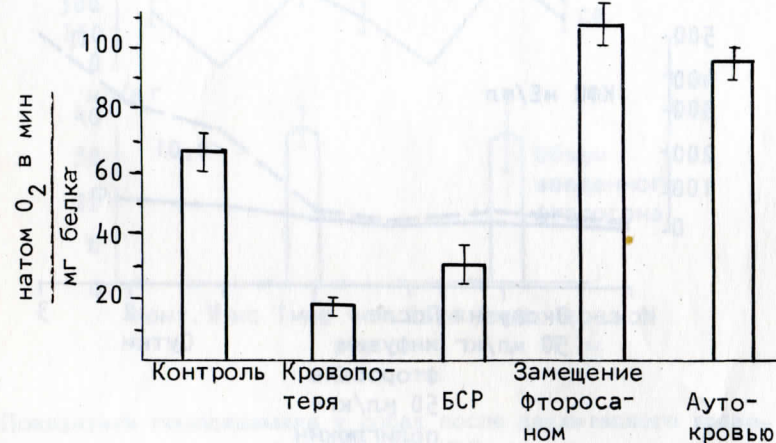
Необходимое содержание кислорода в воздухе	pO_2 артерии мм рт.ст.	Величина кровезамещения в процентах от объема циркулирующей крови	Количество кислорода в об%, доставляемого гемоглобином (НВ) и Фторосаном (Фт)	
			НВ	Фт
40%	200	30-45	2,6	1,3
60%	260	50-65	2,0	2,0
100%	350	70-95	1,6	2,5



Доставка кислорода и капиллярной массообмен улучшаются вследствие того, что размер частиц эмульсии во Фторосане намного меньше размера эритроцитов

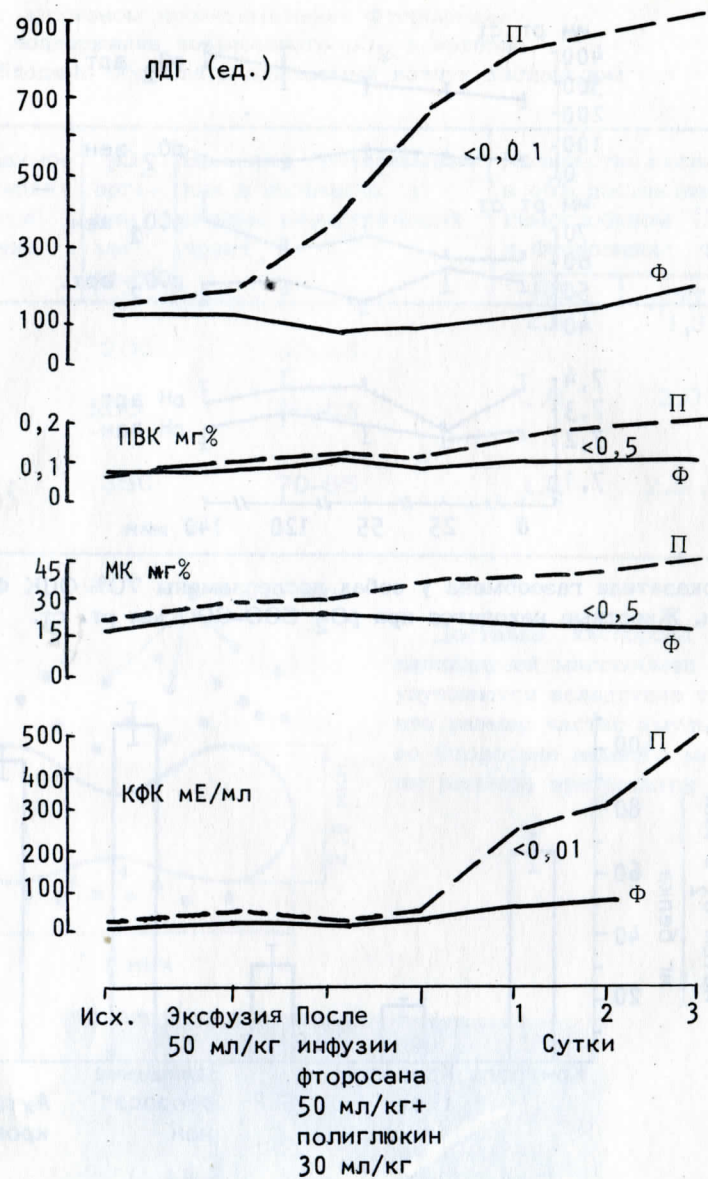


Показатели газообмена у собак после замены 70% ОЦК Фторосаном. Животные находятся при pO_2 500-600 мм рт. ст.

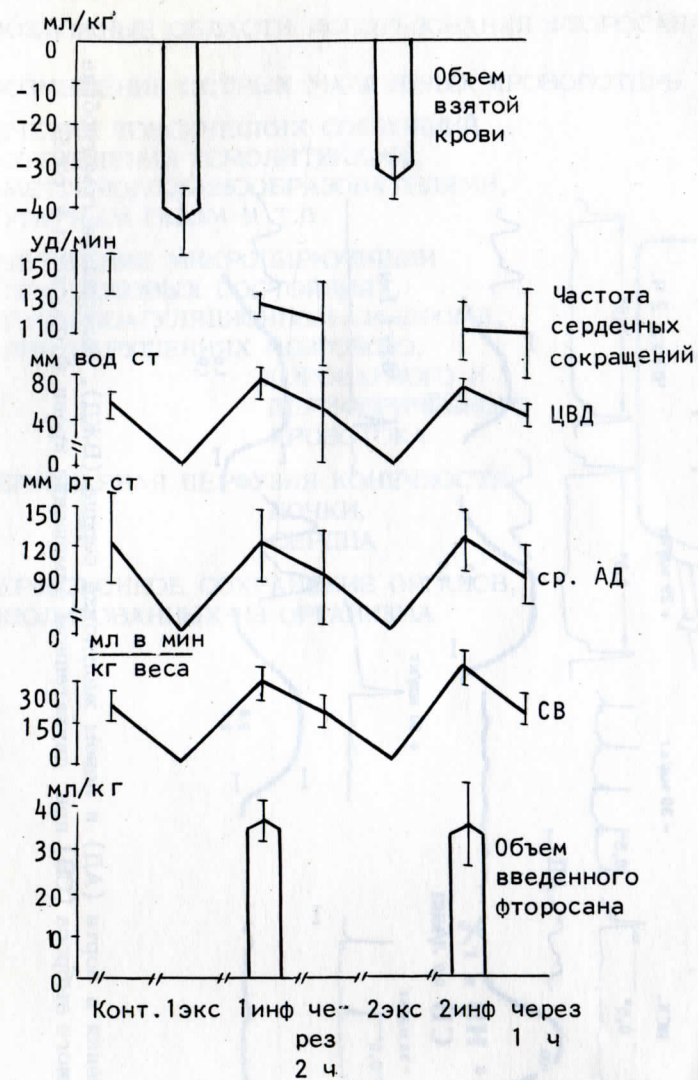


При возмещении 70% кровопотери Фторосаном сохраняются митохондрии кислород-зависимые "энергетические станции" клеток

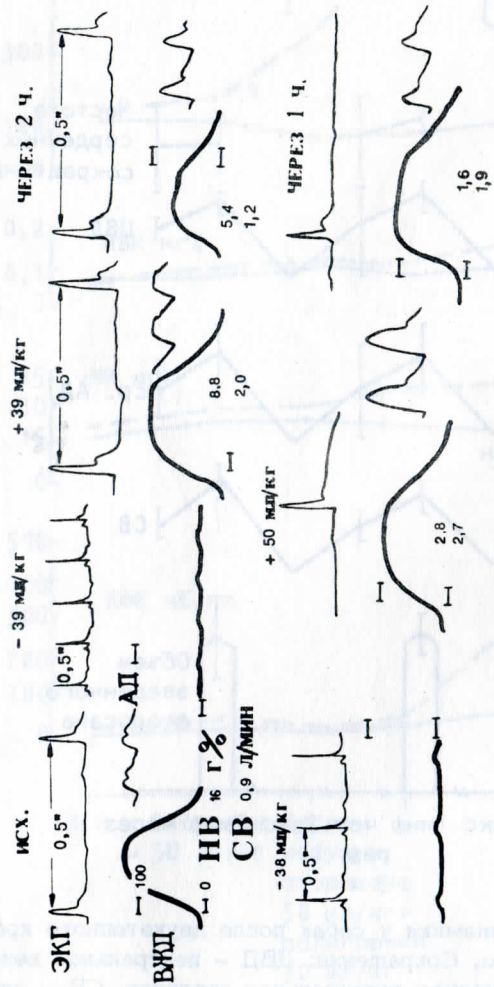
Приведены скорости потребления кислорода в состоянии 3 митохондриями печени крыс после невозмещенной кровопотери и кровезамещения белково-солевым раствором (БСР) Фторосаном и аутокровью.



При кровезамещении Фторосаном активность лактатдегидрогеназы и креатинкиназы, содержание пировиноградной и молочной кислот в крови собак выгодно отличаются от таковых при кровезамещении полиглюкином



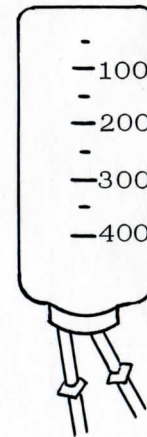
Показатели гемодинамики у собак после двухэтапного кровезамещения Фторосаном. Сокращения: ЦВД - центральное венозное давление, ср. АД - среднее артериальное давление, СВ - сердечный выброс



Динамика ЭКГ, давления в аорте (АД) и левом желудочке сердца (ВЖД), содержания гемоглобина (НВ) и величины сердечного выброса (СВ) при двухэтапном замещении крови фторосаном у собак

ВОЗМОЖНЫЕ ОБЛАСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФТОРОСАНА

1. ВОЗМЕЩЕНИЕ ОСТРЫХ МАССИВНЫХ КРОВОПОТЕРЬ
2. ЛЕЧЕНИЕ ТОКСИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ ОТРАВЛЕНИЙ ГЕМОЛИТИКАМИ, МЕТГЕМОГЛОБИНООБРАЗОВАТЕЛЯМИ, УГАРНЫМ ГАЗОМ И Т.П.
3. УЛУЧШЕНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ ШОКОВЫХ СОСТОЯНИЯХ, ГИПЕРКОАГУЛЯЦИОННОМ СИНДРОМЕ, ПРИ НАРУШЕНИЯХ МОЗГОВОГО, КОРОНАРНОГО И ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО КРОВОТОКА
4. РЕГИОНАРНАЯ ПЕРФУЗИЯ КОНЕЧНОСТИ, ПОЧКИ, СЕРДЦА
5. ПЕРФУЗИОННОЕ СОХРАНЕНИЕ ОРГАНОВ, ИЗОЛИРОВАННЫХ ИЗ ОРГАНИЗМА



ВОЗМОЖНЫЕ ОБЛАСТИ И ПОДЪЕЗДЫНН ФТОРОСАН

1. ВОЗМОЖНЫЕ ОБЛАСТИ И ПОДЪЕЗДЫНН ФТОРОСАН

2. ВОЗМОЖНЫЕ ОБЛАСТИ И ПОДЪЕЗДЫНН ФТОРОСАН

ОТРАЖАЮЩИЙ ПЕРИОДИЧЕСКИ

МЕТРИЧЕСКИЕ ПОДЪЕЗДЫНН

СТАТИЧЕСКИЕ ПОДЪЕЗДЫНН

3. ВОЗМОЖНЫЕ ОБЛАСТИ И ПОДЪЕЗДЫНН ФТОРОСАН

ПРИ ПОДЪЕЗДЫНН

ПРИ ПОДЪЕЗДЫНН

ПРИ ПОДЪЕЗДЫНН

ПРИ ПОДЪЕЗДЫНН

ПРИ ПОДЪЕЗДЫНН

ПРИ ПОДЪЕЗДЫНН

4. ВОЗМОЖНЫЕ ОБЛАСТИ И ПОДЪЕЗДЫНН ФТОРОСАН

ПРИ ПОДЪЕЗДЫНН

ПРИ ПОДЪЕЗДЫНН

ПРИ ПОДЪЕЗДЫНН

ПРИ ПОДЪЕЗДЫНН

ПРИ ПОДЪЕЗДЫНН



ФТОРОСАН - ПЛАЗМОЗАМЕНИТЕЛЬ С ФУНКЦИЕЙ ПЕРЕНОСА
КИСЛОРОДА НА ОСНОВЕ ЭМУЛЬСИИ ПЕРФТОРУГЛЕРОДОВ
Информационный материал

Подготовлено в Институте биологической физики АН СССР

Подписано в печать 19.09.83 г. Уч.-изд.л. 1,0.

Тираж 295 экз. Заказ 3701Р. Изд. № 404. Цена 12 к.

Отпечатано с оригинала-макета на ротапринтере в Отделе
научно-технической информации Научного центра
биологических исследований АН СССР в Пушкине