

Министерство здравоохранения РФ
Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
Первый московский государственный медицинский университет
имени И.М.Сеченова
Факультет послевузовского профессионального обучения врачей
Кафедра патологии человека

ВОРОБЬЕВ С.И.

**ПЕРФТОРАН
СИНТЕТИЧЕСКИЙ
КРОВЕЗАМЕНИТЕЛЬ
С ГАЗОТРАНСПОРТНОЙ
ФУНКЦИЕЙ**

Учебное пособие

Москва 2013 г.

УДК 615.384

ББК 53.53

С-91

ВОРОБЬЕВ С.И. Перфторан – синтетический кровезаменитель с газотранспортной функцией. Москва, 2013 – 73 с.

Автор:

Воробьев С.И. – доктор биологических наук, лауреат Правительственной премии РФ, академик РАЕН, профессор кафедры патологии человека факультета ППО врачей ГОУ ВПО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова, один из авторов и разработчиков первого отечественного перфторуглеродного кровезаменителя Перфторан.

Рецензенты:

Чучалин А.Г. - д.м.н., профессор, академик РАМН, директор НИИ пульмонологии ФМБА МЗ РФ.

Кутышенко В.П. - д.ф-м.н., профессор, заведующий лабораторией Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН.

Учебное пособие «Перфторан – синтетический кровезаменитель с газотранспортной функцией» является пособием для клиницистов, изучающих применение отечественных перфторуглеродных синтетических кровезаменителей с газотранспортной функцией типа «Перфторан» и «Фторэмульсия III» в медико-биологической области, также предназначено для специалистов, обучающихся в

интернатуре, ординатуре, аспирантуре и на курсах
усовершенствования и специализации.

© С.И.Воробьев, 2013

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	5
1. Физико-химические свойства перфторуглеродных кровезаменителей.....	8
2. Медико-биологические свойства перфторуглеродных кровезаменителей.....	13
2.1. Острая токсичность.....	13
2.2. Хроническая токсичность.....	17
2.3. Выдержки из заключения по изучению канцерогенности.....	27
2.4. Выдержки из заключения по изучению эмбриотоксичности.....	29
2.5. Выдержки из заключения по изучению иммуностропности.....	30
2.6. Выдержки из заключения по изучению мутагенности.....	31
2.7. Выведение перфторуглеродных кровезаменителей из организма.....	32
2.8. Выведение перфторуглеродов из организма после многократного применения перфторуглеродного кровезаменителя.....	38
3. Клинические показания по применению перфторуглеродных кровезаменителей.....	45
3.1. Применение Перфторана у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой.....	49

3.2. Применение Перфторана у больных с поражением сосудов нижних конечностей.....	51
3.3. Применение Перфторана при различной офтальмопатологии.....	52
3.4. Лечение Перфтораном увеитов различной этиологии.....	56
3.5. Применение Перфторана в военной медицине.....	57
4. Тестовые задания.....	63
5. Ситуационные задачи	66
6. Рекомендуемая литература	71

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ПАВ – поверхностно-активные вещества
ПФОС – перфторорганические соединения
ПФМЦП – перфторметилциклогексилпиперидин
ПФОБ – перфтороктилбромид
ПФТБА – перфтортрибутиламин
ПФТПА – перфтортрипропиламин
ПФД – перфтордекалин
 pO_2 – напряжение кислорода
 pCO_2 – напряжение углекислого газа
АВР – артерио-венозная разница
ОЦК – объём циркулирующей крови
СМФ - системы мононуклеарных фагоцитов
КЩС – кислотно-щелочное состояние
ЦВД – центрально-венозное давление
АД – артериальное давление
ЛД₅₀ – летальная доза

Hct – гематокрит

Hb – гемоглобин

M – моль

Введение

Перфторан - кровезаменитель с функцией переноса кислорода на основе перфторуглеродных эмульсий – это препарат, переносящий любой газ, в том числе, кислород и углекислый газ. Перфторуглеродный кровезаменитель Перфторан, разрешенный к клиническому применению, состоит из бинарной смеси перфторорганических соединений.

Перфторуглеродный кровезаменитель Перфторан - это концентрированная эмульсия на основе смеси перфтордекалина и перфторметилциклогексилпиперидина, являющаяся сложной многофазной коллоидной системой, применяемая в медико-биологической области в качестве полифункционального средства, в частности, как газотранспортный заменитель донорской крови для возмещения кровопотери.

Перфторорганические соединения - бесцветные маслянистые жидкости с высокой плотностью, обладающие низким поверхностным натяжением и вязкостью, нерастворимые в воде и трудно растворимые в большинстве органических растворителей. Перфторуглероды были выбраны в качестве основы перфторуглеродных кровезаменителей в связи с тем, что они обладают одновременно как значительной растворяющей способностью по отношению к газам, так и чрезвычайно высокой химической инертностью.

Растворимость газов в перфторуглеродах выше, чем в воде,

приблизительно в 20 раз. При атмосферном pO_2 перфторуглероды, как растворяющие кислород агенты, значительно менее эффективны по сравнению с кровью. Однако с физиологической точки зрения важна не только способность жидкости растворять O_2 , но и способность переносить его к тканям. Во время перфузии изолированных органов при нормальных условиях только 50-60% кислорода, имеющегося в крови, извлекается тканями. В то же время для эмульсии ПФОС эта величина намного выше и достигает 90%. Иными словами, органы в ряде случаев извлекают кислород более эффективно из ПФОС, чем из крови. В крови O_2 образует комплекс с железом в гемоглобине, в результате чего кривая поглощения имеет S-образную форму. В противоположность этому, объем кислорода, растворенного в эмульсиях, возрастает линейно в соответствии с законом Генри (рис. 1.1.). Растворимость газов в эмульсиях ПФОС связана в первую очередь с наличием пустот внутри жидких перфторуглеродов, т.е. с формой и упаковкой молекул ПФОС. Газы внедряются без химического взаимодействия в пустоты, имеющиеся в молекуле перфторуглерода.

Сами ПФОС, как правило, химически чрезвычайно инертны. Исследования последних лет показывают, что химически инертные перфторсоединения могут оказывать непосредственное влияние на биологические системы, и это не может быть объяснено, лишь способностью перфторуглеродов транспортировать газы.

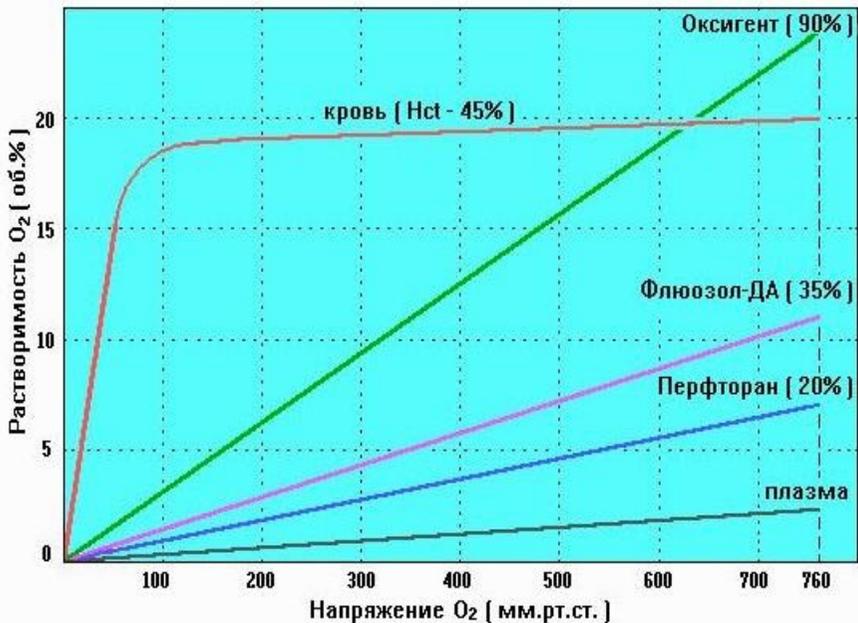


Рис.1.1. Растворимость кислорода в различных кровезамещающих препаратах (при $p_{O_2} = 760$ мм рт.ст, $t^0 = 20$ C⁰):

- кровь при Hct -45% растворяет 20 об.% O₂;
- перфторуглеродная кровезамещающая 90% эмульсия – препарат Оксигент (США) растворяет ~ 24 об.% O₂;
- перфторуглеродная кровезамещающая 35% эмульсия – препарат Флюозол ДА (Япония) растворяет ~ 11 об.% O₂;
- перфторуглеродная кровезамещающая 20% эмульсия - препарат Перфторан (Россия) растворяет ~ 7 об.% O₂;
- плазма крови растворяет 2,3 об.% O₂.

1. Физико-химические свойства перфторуглеродных кровезаменителей.

Применение кровезамещающей эмульсий перфторорганических соединений типа Перфторан во многом определяется их газотранспортной функцией. В частицах эмульсий ПФОС происходит именно физическое, а не химическое, как в молекуле гемоглобина, растворение газа. Основой газотранспорта в эмульсии Перфторан являются перфторсоединения - перфтордекалин и перфторметилцикло-гексилпиперидин в соотношении 2/1. С точки зрения выбора ПФОС, решающим моментом является способность перфторуглеродов сохраняться в диспергированном состоянии и быстро выводиться из организма. Так ПФД - истинный циклический перфтор-углерод, наличие циклической структуры в молекуле ПФД способствует ускоренному выведению из организма (в течение 1 месяца). Однако ПФД не дает стабильные эмульсии с помощью проксанола – поверхностно-активного вещества, поэтому необходимо было добавить новый перфторуглерод ПФМЦП - второго поколения. ПФМЦП имеет две циклические структуры, гетероатом азота и группу CF_3 , именно присутствие гетероатома азота и группы CF_3 позволяет получать на ПФМЦП достаточно стабильные эмульсии.

Использование композиции ПФМЦП с ПФД позволяет уменьшить количество ПФМЦП в Перфторане в 3 раза без существенного ущерба в стабильности и сроках выведения.

Таблица 1.1. Изменение состава и физико-химических свойств в

процессе доработки перфторуглеродного кровезамещающего препарата Фторосан – Перфторан (1983 – 1993 гг.)

Компоненты	Белоярцев Ф.Ф. с соавт., 1983 Фторосан	Шибяев Н.В. с соавт., 1984 Фторосан	Воробьев С.И. соавт., 1993 Перфторан
<i>Состав (г):</i>			
перфтордекалин	15,2	15,2	13,0
перфторметилцикло- гексилпиперидин	7,6	7,6	6,5
проксанол 168	3,8	3,8	-
проксанол-268	-	-	4,0
натрия хлорид	0,6	0,597	0,6
калия хлорид	0,4	0,387	0,039
магния хлорид	0,2	0,2	0,019
натрия гидрокарбонат	0,15	0,15	0,065
натрия дигидрофосфат	-	0,014	0,02
хлорид кальция	0,03	0,28	-
глюкоза	0,18	0,2	0,2
альбумин	3,0	3,0	-
вода (мл)	до 100	до 100	до 100
<i>Свойства:</i>			
содержание ионов фтора (М)	$< 10^{-5}$	$< 10^{-5}$	$< 10^{-5}$

средний размер частиц (мкм)	0,10	0,1-0,15	0,03-0,15
осмолярность (мОсм/л)	360	360	280-310
вязкость (сП)	3,0	3,0	2,5
pH	7,4	7,45	7,2-7,8
растворимость O ₂ (pO ₂ -760 мм рт.ст.)	6,0-7,0 об%	6,0-7,0 об%	6,0-7,0 об%
растворимость CO ₂ (pCO ₂ -760 мм рт.ст.)	60 об%	60 об%	60 об%

ОСНОВНЫЕ ИСТОРИЧЕСКИЕ ВЕХИ СОЗДАНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРФТОРУГЛЕРОДНЫХ КРОВЕЗАМЕЩАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ

I. эксперимент - впервые в мире в 1966 году использовалось перфторсоединение - ПФБТГ в качестве среды для транспорта кислорода к изолированному органу и живому организму (Clark L., Gollan F., 1966, США);

II. эксперимент - впервые в мире в 1975 году использовалась кровезамещающая эмульсия FC-47 для кровезамещения экспериментальным животным (Geyer R., 1975, США);

III. клиника - впервые в мире в 1978 году разрешено клиническое испытание перфторуглеродного кровезаменителя Флюозол - ДА 20% на добровольцах (Naito R., 1978 «Green Cross Corporation» Япония);

IV. клиника - впервые в мире в 1996 году разрешено клиническое применение перфторуглеродного кровезаменителя Перфторан на пациентах (Воробьев С.И., Иваницкий Г.Р. соав., 1996 НПФ «Перфторан» РФ).

В таблице 1.1. представлены ранние составы изменённые и доработанные в процессе длительного изучения и применения перфторуглеродного препарата типа Фторосан-Перфторан с 1983 по 1993 гг.

Как видно из таблицы изменена рецептура перфторуглеродного препарата Перфторан:

- в составе уменьшена концентрация бинарной смеси перфторуглеродов с 12 до 10 об.%;

- в составе заменён проксанол-168, на более гидрофобный проксанол-268 с большей молекулярной массой;

- для увеличения стабильности состава увеличено содержание проксанол-268 до 4%;

- использования альбумина в составе в качестве онкотического агента пришлось отказаться ввиду ухудшения физико-химических свойств препарата;

-использования хлористого кальция в составе в качестве агента уменьшающего побочные реакции пришлось отказаться ввиду ухудшения физико-химических свойств препарата;

-и ряд других изменений в составе препарата.

Это способствовало улучшению стабильности и уменьшению вязкости эмульсии, также уменьшению побочных, негативных реакций, увеличению областей применения и уменьшению себестоимости препарата Перфторан.

Окончательный вариант лекарственной формы кровезаменителя Перфторан размещён в таблице 1.2.

Таблица 1.2. Перфторуглеродный кровезаменитель Перфторан

<i>состав:</i>	
перфтордекалин	13,0 г
перфторметилциклогексилпиперидин	6,5 г
проксанол-268	4,0 г
натрия хлорид	0,6 г
калия хлорид	0,039 г
магния хлорид	0,019 г
натрия гидрокарбонат	0,065 г
натрия дигидрофосфат	0,02 г
глюкоза	0,2 г
вода для инъекции	до 100 мл
<i>физико-химические свойства:</i>	
средний размер частиц	~ 30-150 нм
количество частиц в 1 л	1,53 x 10 ¹⁶
содержание ионов фтора	< 10 ⁻⁵ М
осмолярность	280-310 мОсм/л
вязкость	2,5 сП
рН	7,2-7,8
растворимость O ₂ (при pO ₂ -760 мм рт.ст., t- 20°C)	6,0-7,0 об.%
растворимость CO ₂ (при pCO ₂ -760 мм рт.ст., t- 20°C)	60 об.%
ЛД ₅₀	130 мл/кг

--	--

2. Медико-биологические свойства перфторуглеродных кровезаменителей.

2.1. Острая токсичность.

Определение средней смертельной дозы - ЛД₅₀

(ЛД₅₀ определялась по методу Миллера и Гейнера).

Перфторуглеродный кровезаменитель препарат - Перфторан вводили внутривенно (в/в) со скоростью 0,7 мл/мин в дозах 120, 140 и 160 мл/кг. В течение 5 суток регистрировали количество погибших животных и по таблицам находили соответствующие им значения пробитов (таблица 2.1.1.).

По построенному графику зависимости испытанных доз и количества погибших животных (в пробитах) было определено ЛД₅₀ для Перфторана, которое составило 130 мл/кг. В граммах средне смертельная доза Перфторана составляет 35,3 г/кг. Для сравнения, средне смертельная доза реополиглюкина составляет 15,3 г/кг.

Оценка острой токсичности с применением патологоанатомических методов исследований

(исследования проведены Голубевым А.М. с соавт. 1993).

Патологоанатомические исследования с гистологическим, цитохимическим и гистоэнзиматическим анализами органов и тканей проведены при одно- и двукратной замене крови у крыс (60-70% ОЦК) на эм. ПФД/ПФМЦП.

Таблица 2.1.1. Результаты испытаний на острую токсичность перфторуглеродного кровезаменителя Перфторан

Введенная доза (мл/кг)	Количество мышей		Процент гибели мышей	Пробит
	исход	через 5 суток погибло		
120	10	2	20	4,16
140	10	8	80	5,84
160	10	10	100	6,64

При этом было отмечено две группы изменений: изменения, связанные с кровопотерей, возникающие непосредственно в первые 5 суток после трансфузии. Эти изменения обусловлены значительным объемом кровопотери. Морфологические изменения тканей и органов сводятся к обратимым дистрофическим процессам в паренхиме органов, которые ликвидируются на 7-10 сутки. Кроме изменений, отмечаемых светооптически, наблюдаются параллельные сдвиги метаболизма (в частности, изменения активности относится реакция системы макрофагов организма животных, которые активно захватывают перфторорганическое соединение и длительно удерживают его в своей цитоплазме

окислительно- восстановительных ферментов). Ко второй группе изменений. Наблюдения выявили динамику в поведении макрофагов, аккумулирующих ПФОС, которая расценивается нами как защитно-приспособительная реакция, способствующая выведению ПФОС из органов и тканей. Динамика сводится к гранулематозному процессу в некоторых органах (печени, селезенке, лимфатических узлах, надпочечниках) с постепенной заменой макрофагов, содержащих частицы ПФОС, на эпителиальные и лимфоидные элементы и полную регенерацию паренхимы органа. Специальные гистологические окраски на коллагеновую, эластическую ткань в отдаленные сроки эксперимента не обнаружили признаков склероза и цирроза органов. Не выявлены признаки некротических изменений, явлений пролиферации и опухолевого роста. По данным морфологических исследований, через 8 месяцев не выявляются признаки содержания перфторуглеродов в печени, костном мозге, селезенке и других органах. Все это свидетельствует о безвредности эмульсии ПФД/ПФМЦП для организма подопытных животных и перспективности его как газопереносящей среды.

Изменения периферической крови крыс, возникающие после замены 70% крови эмульсией ПФД/ПФМЦП, ликвидируются к концу 2-ой недели после переливания. Нормализация миелограммы происходит через 3 месяца после перфузии, а цитохимических показателей (нейтрофилов костного мозга) - через 5-14 суток после кровезамещения. Изменения периферической крови и костного мозга крыс характеризует процесс репаративной регенерации.

Оценка токсичности с помощью клеточного теста

(совместные исследования проведены в Институте теоретической и экспериментальной биофизики РАН В.В. Архиповым).

Культура лимфоидных клеток человека линии Raji является пролиферирующей. В процессе митотического цикла проявляется активность всех типов ферментов, присущих этим клеткам. Если испытываемый материал содержит агент, который нарушает работу хотя бы одного фермента, то это должно отразиться на размножении клеток и будет выявлено при их подсчете, что позволяет математически выразить степень токсичности материалов.

Источником клеток Raji является человек. Следует отметить, что этот тип клеток относится к клеткам крови, которая первой из тканей вступает в контакт с перфторуглеродной эмульсией и испытывает на себе наиболее высокие концентрации содержащихся в ней компонентов.

Рост клеток Raji не требует создания условий для их адгезии и распластывания на подложке, поскольку они относятся к так называемым «контактнозависимым клеткам». Это имеет принципиальное значение в связи с тем, что адгезивность различных перфторуглеродов неодинакова. Поскольку и некоторые ПАВ также влияют на распластывание клеток, в большинстве случаев подавляя его, поэтому испытание этих материалов на культурах «контактнозависимых клеток» наиболее оправдано.

Исследование 30 образцов перфтордекалина, содержащих менее $5 \times 10^{-5}M$ иона фтора, не обнаружило признаков токсичности. Исследование образцов перфторметилциклогексилпиперидина,

содержащих менее $0,5 \times 10^{-4}$ М иона фтора, не обнаружило признаков токсичности.

Исследование 20 образцов проксанола, имеющего ЛД₅₀ - 14 г/кг, не обнаружило признаков токсичности при их концентрации в питательной среде до 1%.

Исследование 20 образцов кровезамещающей эмульсии Перфторан, приготовленной из вышеуказанных компонентов, не обнаружило признаков токсичности при концентрации в среде до 10% (таблица 2.1.2.).

Таблица 2.1.2. Результаты оценки токсичности Перфторана и его компонентов по данным клеточного теста

Вид материала	Количество образцов	Процент прироста клеток Raji
Контроль (стекло)	10	100 ± 7
ПФД	20	105 ± 8
ПФМЦП	35	102 ± 7
Проксанол	20	95 ± 7
Перфторан	20	95 ± 8

Результаты клеточного теста свидетельствуют об отсутствии у Перфторана и его компонентов токсических эффектов.

2.2. Хроническая токсичность.

Оценка хронической токсичности с применением патоморфологического метода исследования

(совместные исследования проведены в Астраханском медицинском институте А.М. Голубевым, А.Э. Васильевым, С.А. Осиповым).

Изучение хронической токсичности Перфторан было проведено на кроликах и крысах. Препарат вводили плеторически ежедневно 10 дней в дозе 10 мл/кг веса. Для сравнения двум группам животных вводили полиглюкин и солевой состав с 3% донорским человеческим альбумином. Учитывалось изменение внешнего вида животных, их двигательная и пищевая активность, вес и выживаемость. Кроликов забивали воздушной эмболией, а крыс декапитацией. Проводили вскрытие и тщательное патоморфологическое исследование внутренних органов, после чего органы взвешивали и кусочки органов фиксировали в 10% растворе формалина для последующего микроскопического изучения.

После многократного введения Перфторана, полиглюкина и солевого состава с 3% раствором донорского альбумина в органах обнаружено:

1. полнокровие капилляров печени;
2. значительная вакуолизация гепатоцитов паренхимы печени была выявлена у всех животных, которым вводили полиглюкин и Перфторан, и у части животных после введения солевого состава с 3% альбумином;
3. кровоизлияния в альвеолы легких выявлены у отдельных животных как в группе с Перфтораном, так и в группе с полиглюкином;
4. мелкие периваскулярные инфильтраты в легких найдены у отдельных животных как в группе с Перфтораном, так и в группе с

полиглюкином;

5. у всех животных, получивших Перфторан, в печени, селезенке и лимфоузлах встречаются вакуолизированные макрофаги, содержащие ПФОС и небольшие гранулемы из них. Однако по своему строению паренхиматозные органы: сердце, почки, печень, легкие и другие не отличаются от контроля.

Таким образом, после многократного введения кроликам Перфторана в дозе 10 мл/кг веса ни у одного животного не выявлено каких-либо патологических изменений, которые можно связать с действием препарата. Зарегистрированная нами вакуолизация паренхимы печени наблюдалась как после многократного введения Перфторана, так и после вливания полиглюкина. Вакуолизация гепатоцитов является физиологической реакцией органа на массивное плеторическое введение кровезаменителя. Другие отмеченные изменения выявлены у единичных животных независимо от переливания раствора, и, по всей видимости, являются последствием продолжительной агонии животных во время забоя.

Морфологическая характеристика органов, накапливающих перфторуглероды.

Учитывая, что субмикронные частички Перфторана задерживаются в органах, было проведено специальное морфологическое изучение состояния органов, накапливающих перфторуглероды, на более 100 беспородных крысах.

Изучены патоморфологические изменения органов, накапливающих перфторуглероды, в различные сроки, а также

динамика накопления и характер изменений в восстановительном периоде после массивного кровезамещения Перфтораном.

Описание органов дается в порядке уменьшения содержания накопленного ПФОС.

Печень опытной партии крыс уже через несколько часов до 7 суток с момента кровезамещения выглядела бледной, на разрезах строение стерто, сосуды малоокровны. Масса органа увеличилась, а затем начинала снижаться, возвращаясь к контрольному уровню на третьей-четвертой неделе. Весовые индексы у животных, получавших эмульсии ПФТБА и ПФМЦП, были более высокими, чем у крыс, получавших Перфторан. Гистологически: помимо общего малокровия, гепатоциты в первые сутки после кровезамещения выглядели набухшими, с нечеткими клеточными мембранами и бледно окрашивающимися ядрами. Выражена диффузная дископлексаия печеночных долек. У контрольных животных, кроме этих изменений, была выражена вакуольная клеточная дистрофия и фокальный некроз отдельных клеток. Реакция на гликоген в гепатоцитах была резко ослаблена, а реакция на липиды - положительна в клетках печеночных долек. Активность окислительных ферментов НАД-Н2 и НАДФ-Н2 диафораз, СДГ, ЛДГ была угнетена, а эстеразная активность повышалась. На 7 день после кровезамещения, а в контроле - на 14 активность ферментов в почечных клетках возвращалась к уровню интактных животных. Активность ЛДГ после восстановления умеренно повышалась до 14 суток, а затем снижалась до исходного уровня. Пластический каркас сосудов, коллагеновая строма порталных трактов и ретикулярный каркас синусоидов, исследованные в различные сроки, были

идентичны в опытной и интактной группах животных. При исследовании погибших крыс опытной группы уже через 4 часа в цитоплазме отдельных Купферовских клеток, гепатоцитов и макрофагов перипортальной соединительной ткани были обнаружены крупные бесцветные вакуоли. Количество клеток с вакуолизированной цитоплазмой увеличивалось до 3-х суток, прошедших после однократного переливания кровезаменителя. Увеличивался также и размер фагоцитов. Они на этом этапе в 1,5-2 раза превышали размер гепатоцитов, имели овальную или округлую форму и маленькое, часто сплющенное эксцентричное ядро. Клетки-фагоциты (КФ) на этом этапе в цитоплазме содержали одну или две крупных бесцветных вакуоли. При окраске КФ на липиды, полисахариды, нуклеопротеиды, суммарный белок, цитоплазматические вакуоли не окрашивались. В местах их расположения активность всех исследуемых нами ферментов была отрицательной во все сроки с момента кровезамещения. Кроме Купферовских клеток и макрофагов, отдельные мелкие вакуоли были обнаружены перинуклеарно в цитоплазме гепатоцитов после применения Перфторана. Эти включения, также как и вакуоли КФ, не окрашивались при проведении гистохимических реакций. На 10-14 день эксперимента вакуоли в гепатоцитах не обнаруживались, в то время как КФ образовывали гранулемы, сосредотачиваясь вблизи сосудов и стромы портальных трактов. Описанные нами гранулемы имеют различный клеточный состав в разные сроки кровезамещения. Со временем количество их уменьшается, и у крыс сроком в 10 месяцев встречаются единичные гранулемы.

Селезенка опытной группы выглядит бледнее обычной, хотя

рисунок ее на разрезах сохранен. Масса органа увеличивается подобно печени к трем суткам и после этого длительно удерживается на повышенном уровне. Гистологически: в первые 7 суток не резко выражена гиперплазия Б-зависимых зон лимфатических фолликулов, синусоиды малокровны. Синусы селезенки, начиная с первых же часов, заполнены одиночными крупными клетками, содержащими бесцветные крупные вакуоли. Эти клетки по своему внешнему виду схожи с КФ печени. Имеется одинаковая направленность гистохимических реакций. Одиночные КФ селезенки к 7-10 суткам начинают складываться в гранулемы, которые, как и в печени, проходят ряд клеточных превращений. Постепенно количество их уменьшается. Специальные окраски на коллагеновую и эластическую ткань никаких признаков фиброза и эластоза не выявили. Вокруг клеточных гранул с течением времени (1 месяц) развивается полиморфноклеточная инфильтрация, состоящая из лимфоидных, макрофагальных элементов и отдельных полинуклеаров. При окраске на аргирофильные волокна вокруг длительно существующих гранул образуется сеть аргирофильных волокон, которые обнаруживаются также и между отдельными клетками, составляющими гранулему.

Костный мозг. В первые сутки после кровезамещения костный мозг опытных крыс выглядит гиперплазированным. В последующие сутки среди элементов появляются незрелые формы миелоидного ряда и недифференцированные клетки, а также большое количество мегакариоцитов. Наряду с обычным для костного мозга клеточным составом, мы обнаружили типичные КФ с крупно вакуолизированной бесцветной цитоплазмой. В первые 10 суток они

располагались одиночно, а затем образовывали клеточные скопления. Через 3 месяца таких скоплений не наблюдается.

Лимфатические узлы опытных крыс были увеличенными и спаянными между собой. Гистологически: в первые 7-10 суток не резко выражена гиперплазия лимфатического аппарата. Синусоиды малокровны. В синусах мозгового слоя обнаруживаются крупно вакуолизированные КФ. На 10- 14 день вокруг них отмечается полиморфноклеточная инфильтрация, а клетки фагоциты образуют гранулемы. В течение последующих 1-2-х месяцев они, подобно гранулемам в селезенке, проходят стадии превращений и количество их уменьшается.

Легкие, как у опытных, так и у контрольных крыс выглядели воздушными, розового цвета, иногда с небольшими участками ателектазов. Сосуды в первые 5 суток после кровезамещения малокровны. Гистологически: альвеолы воздушны, бронхи со свободным просветом, некоторые с гофрированной стенкой. У более старых по возрасту крыс имелись перибронхиальные скопления лимфоидной ткани. Эластический каркас сосудов и ретикулярный - межальвеолярных перегородок - сохранен во все сроки исследования животных. Активность окислительно-восстановительных ферментов - высокая как в опытной, так и контрольной группах. В первые 14 суток мы постоянно находили в просвете альвеол и среди альвеолоцитов крупные мелко вакуолизированные клетки с бесцветной цитоплазмой. Они были расположены поодиночке и небольшими группами. После 14 суток и до 2-х месяцев отмечались лишь единичные КФ легких.

Надпочечники у опытных крыс по внешнему виду не отличались

от интактных и контрольных. Гистологически: в первые 7 суток наблюдалась различно выраженная делипоидизация клеток коры с повышением активности окислительных ферментов. Среди клеток сетчатой и пучковой зоны с первых же суток встречается большое количество крупно вакуолизированных КФ, расположенных одиночно. Через 14 суток количество их резко уменьшается, хотя оставшиеся образуют типичные гранулемы, похожие на такие же в печени и селезенке. На дальних сроках (8 месяцев, 1 год) явлений гранулематоза мы не обнаружили.

Вилочковая железа после переливания кровезаменителей имела обычное дольчатое строение с хорошо выраженными слоями. Среди тимоцитов коркового слоя, особенно периферических отделов, в первые сутки наблюдались множественные крупные клетки с вакуолизированной бесцветной цитоплазмой. К 14 суткам КФ вилочковой железы образовывали небольшие гранулемы, которые впоследствии бесследно исчезали.

В коже у крыс опытной группы только в одном случае были обнаружены КФ, расположенные среди волокон ретикулярного слоя. Коллагеновый, эластический и ретикулярный каркас кожи на всех сроках исследования и в контроле, и в опыте не изменены.

Эндокринные железы опытной группы: щитовидная и поджелудочная железы имели сходное с контролем строение. В период до 14 суток среди клеток островков Лангерганса поджелудочной железы и фолликулярного эпителия щитовидной железы находили одиночные крупные вакуолизированные клетки с бесцветной цитоплазмой. В более поздние сроки такие клетки не обнаруживались.

Среди эндотелиальных клеток мелких вен и артерий миокарда, а также почечных клубочков встречались единичные крупно вакуолизированные бесцветные клетки, отсутствующие у животных контрольной группы.

Оценивая полученные данные, необходимо, прежде всего, выделить те из них, которые являются неспецифическими для эффектов после кровезамещения Перфтораном. К ним относятся малокровие органов; умеренная белковая паренхиматозная дистрофия гепатоцитов; гиперплазия лимфатического аппарата селезенки и лимфатических узлов; временное снижение активности окислительных ферментов, которые наблюдались как в опытной, так и в контрольной группах в первые 7-10 дней после кровезамещения. Увеличение массы печени и селезенки после перфузии является, напротив, специфическим признаком кумуляции ПФОС в этих органах, учитывая высокий удельный вес перфторуглеродов. По нашим данным, масса печени и селезенки увеличивается до максимума в течение 3-5 суток, а затем постепенно начинает снижаться. Что же касается объемных соотношений клеток фагоцитов, содержащих ПФОС в сравнении с другими паренхиматозными клетками печени и селезенки, методами стереологии, установлено уменьшение содержания КФ в печени и селезенке.

При использовании Перфторана в качестве кровезамещающего средства наблюдается процесс кумуляции фторуглеродов макрофагами многих органов. Основное значение в распределении клеток-фагоцитов, содержащих ПФОС, имеет строение кровеносной и макрофагальной систем данного органа. Различные по

химическому строению ПФОС различно захватываются гепатоцитами печени. Повторное введение эмульсий ПФОС вызывает процесс суммарного аккумуляирования фторуглеродов с вовлечением большого количества макрофагов. С течением времени и в зависимости от химической структуры ПФОС их количество в организме подопытных животных уменьшается, не вызывая при этом патологических изменений.

Заключение по патоморфологическим методам исследования.

Плеторическое введение эмульсии ПФД/ПФМЦП крысам и кроликам не вызывает существенных изменений периферической крови и костного мозга животных. После плеторического введения эмульсии ПФД/ПФМЦП количество эритроцитов и лейкоцитов в течение месяца наблюдений достоверно не отличалось от таковых контрольных животных (которым в той же дозе вводили белково-солевой раствор) и интактных крыс. На 10 сутки у контрольных животных отмечался тромбоцитоз (число тромбоцитов в 1 мкл крови увеличилось по сравнению с исходным на 45%). В остальные сроки наблюдения содержания тромбоцитов колебалась в пределах нормы.

Изменения гематологических и цитохимических показателей крыс при повторных замещениях крови эмульсией ПФД/ПФМЦП аналогично таковым при однократном кровезамещении этой эмульсией.

Морфологическая оценка стандартного теста на острую и хроническую токсичность фторуглеродной эмульсии ПФД/ПФМЦП показала отсутствие повреждающего действия на центральную

нервную систему и паренхиму жизненно важных органов. Отмечаемая нами гиперплазия лимфоцитов «В»-зависимых зон в органах иммуногенеза, вероятнее всего, связана с введением в организм в составе эмульсии альбумина. Макрофагальная реакция и следующая за этим кумуляция элементах системы мононуклеарных фагоцитов частиц ПФОС наиболее выражена через 10 суток. Проявление большого количества «пенистых» макрофагов с частицами ПФОС в лёгких является признаком выведение фторуглеродов с выдыхаем воздухом.

2.3. Выдержки из заключения по изучению канцерогенности

(исследования проводились в Институте проблем онкологии им. Р.Е. Кавецкого АН УССР и Институте теоретической и экспериментальной биофизики РАН).

Опыты проведены на белых беспородных мышах и крысах обоего пола развонок вивариев этих институтов. В эксперименте использовано 680 крыс (7 групп) и 890 мышей (9 групп). Наблюдения за животными составили для крыс в среднем 150 недель, для мышей - 132 недели. Использовано три пути введения препарата - подкожный, внутрибрюшинный и внутривенный (включая и кровезамещение).

Оценка возможной канцерогенности кровезаменителя Перфторан проводилась с учетом следующих параметров: эффективное число, латентный период и частота развития опухолей, вероятность возникновения опухолей, мультицентричность опухолевого роста (коэффициент множественности).

Сопоставление контрольных и опытных групп мышей,

находившихся в эксперименте, не выявило достоверных различий в частоте опухолей между указанными группами. При многократном введении солевого раствора, по сравнению с интактным контролем, сокращен латентный период, что оказалось статистически достоверным ($p < 0,001$). Тенденция к сокращению латентного периода отмечалась в исследуемой группе при введении максимальных доз (20 мл/кг) Перфторана. Анализ морфологических данных, полученных на этих мышах, не выявил различий в локализации, гистоструктуре и степени злокачественности новообразований между контрольными и опытными группами. Преобладали аденокарциномы молочной железы. Сопоставление групп мышей, находившихся в эксперименте в ИПО АН УССР, также не выявило достоверных изменений в частоте опухолей и характере новообразований между контрольными и опытными группами. Сопоставление контрольных и опытных крыс, находившихся в эксперименте в ИБФ АН СССР, не выявило достоверных различий в частоте развития опухолей между указанными группами. Наметилась тенденция к увеличению коэффициента множественности у контрольных крыс, получавших многократно внутривенно солевой компонент Перфторана. Отмечено преобладание злокачественных (недифференцированный рак) опухолей легких в этой же контрольной группе крыс (11,6% от общего числа опухолей) и в группе крыс с кровезамещением (15,78%). Отсутствовали достоверные различия в частоте возникновения опухолей у крыс, содержащихся в ИПО АН СССР. Во всех группах преобладали опухоли молочной железы. Таким образом, отсутствие достоверных различий по исследованным

показателям между контрольными и опытными группами крыс и мышей, содержащимися в ИПО АН СССР и ИБФ АН СССР, дает основание для заключения об отсутствии канцерогенного действия Перфторана. Опухоли, развившиеся у животных в контрольных и опытных группах, можно рассматривать как спонтанные.

2.4. Выдержки из заключения по изучению эмбриотоксичности

(исследования проводились в лаборатории тератогенеза НИИ технологии и безопасности лекарственных средств).

Проведенные исследования показали, что перфторуглеродный кровезаменитель Перфторан при определенных условиях введения (ежедневное введение в дозе 25 мл/кг в течение 5-10 дней, т.е. общая доза составляет 125-250 мл/кг) оказывает эмбриотоксическое действие на нелинейных крыс.

Эмбриотоксический эффект Перфторана при его однократном введении будет проявляться в большей дозе, чем максимальная терапевтическая (25 мл/кг), испытанная в настоящих исследованиях. Однако, можно полагать, что величина дозы, которая будет оказывать тератогенный эффект при однократном введении, вряд ли будет более, чем в 5-6 раз превышать дозу 25 мл/кг (от автора, т.е. общая доза однократного введения, составляющая тератогенный эффект, будет составлять 125-150 мл/кг).

Применение Перфторана во время беременности может быть допустимо только по витальным показаниям со стороны матери, и врач обязан учитывать, что существует риск нарушения развития

плода.

2.5. Выдержки из заключения по изучению иммуотропности

(исследования проводились в Астраханском мединституте).

Проведенные исследования показали, что кровезамещающее средство на основе перфторуглеродов препарат - Перфторан обладает активизирующим влиянием на гуморальное звено иммуногенеза. Анализируя полученные данные, можно допустить, что вероятной причиной стимуляции антителообразования как иммунных, так и не иммунных животных является, с одной стороны, пролиферация клеток-предшественников в антителообразующие клетки, с другой стороны, активация макрофагального звена иммуногенеза. Изменение количественного состава ядродержащих клеток латентных органов под влиянием Перфторана также свидетельствует о миграции клеточных элементов из костного мозга в места активного антителообразования, где реализуется их регуляторное влияние на антителопродукцию. Что касается клеточного звена иммуногенеза, то, по данным исследований, препарат не оказывает существенного влияния на клеточный иммунитет.

2.6. Выдержки из заключения по изучению мутагенности

(исследования проводились в НИИ по биологическим испытаниям химических соединений).

Проведено изучение потенциальной мутагенной активности

препарата Перфторан с помощью системы методов, составляющих стандартную систему испытаний в соответствии с утвержденными Фармакологическим комитетом «методическими рекомендациями по проверке мутагенных свойств у новых лекарств».

Изучена способность Перфторана индуцировать генные мутации у бактерий в условиях метаболической активации *in vitro* и *in vivo*, аберрации хромосом в клетках костного мозга мышей и в лимфоцитах периферической крови человека, а также доминантные летальные мутации в зародышевых клетках мышей. Ни в одном из использованных методов препарат не обнаружил мутагенного эффекта. Это ведет к заключению об отсутствии мутагенных свойств у исследованного препарата.

2.7. Выведение перфторуглеродных кровезаменителей из организма.

Для успешного применения перфторуглеродных эмульсий частицы эмульсии не должны слишком быстро выводиться из кровотока и не должны задерживаться в органах слишком долго. Основная масса перфторуглеродов, введенных в организм в составе эмульсий, выводится за счет выдыхания через легкие при испарении. Интенсивный фагоцитоз частиц эмульсии ПФОС осуществляется клетками ретикуло-эндотелиальной системы легких, преимущественно альвеолярными макрофагами, а также печени, селезенки, костного мозга (Голубев А.М. с соавт., 1983). Захват частиц ПФОС приводит к образованию в таких клетках многочисленных фагосом, которые в дальнейшем перемещаются в апикальную часть альвеолярных макрофагов, граничащую с

альвеолярными просветами (рис. 2.7.1.), с последующим выбросом в них фагосом путем экзоцитоза, так и, по-видимому, путем разрушения апикальной части клеток (Шибаяев Н.В., 1983). Так как перфторорганические соединения не подвергаются биологическому разложению в связи с их химической инертностью, то их можно определить в тканях и крови достаточно точно. Длительность аккумуляции перфторуглеродов в организме, как известно, зависит в основном от их физико-химических свойств. Так, например, перфтордекалин (ПФД), входящий в состав Перфторана, являясь истинным циклическим перфторуглеродом, не имеющий гетероатомов азота и кислорода, покидает полностью организм в течение месяца. Другой перфторуглерод, входящий в состав Перфторана – перфторметилциклогексилпиперидин (ПФМЦП), имеющий в молекуле две циклические структуры и группу CF_3 с гетероатомом азота, полностью покидает организм крысы в течение 18-24 месяцев, без каких-либо структурных нарушений органов (таблица 2.7.1., таблица 2.7.2.). Как показывает хроматографический анализ, к концу 24-го месяца в организме остаются лишь следы ПФМЦП после введения перфторуглеродной эмульсии Перфторан (ПФД/ПФМЦП), перфтордекалин же выводится раньше. Присутствие циклического перфторуглерода с гетероатомом азота (ПФМЦП) в смеси с перфтордекалином вызвано необходимостью создания более стабильной эмульсии.

Таблица 2.7.1. Содержание ПФМЦП в органах крысы после 50 - 60% кровезамещения препаратом Перфторан

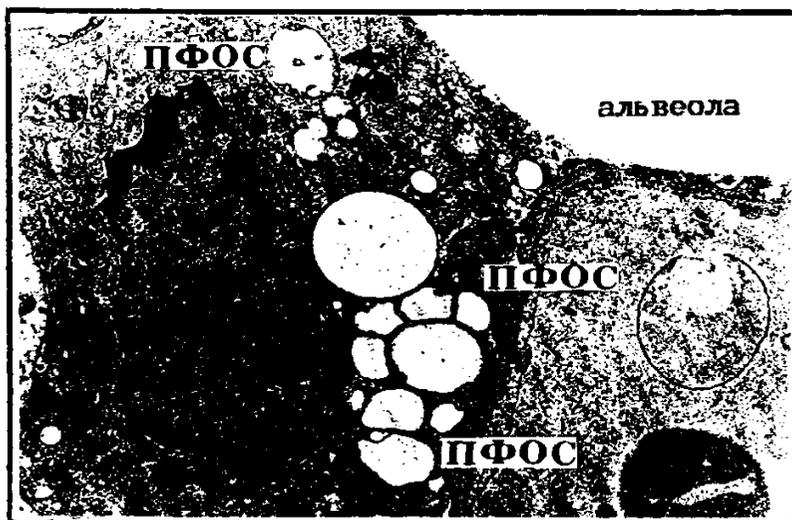
Органы	Содержание ПФМЦП мг/г в органах в определённые сроки (дни, месяцы)					
	14 дни	1 мес.	6 мес.	13 мес.	18 мес.	24 мес.
Печень	6,7	3,42	1,22	0,14	След. *	нет
Селезенка	1,4	6,40	3,90	0,14	след.	нет
Костный мозг	9,8	след	след	нет	нет	нет
Лимфоузлы	нет	0,48	след	нет	нет	нет

где *) - следовые количества менее 0,05 мг/г ткани

Таблица 2.7.2. Выведение ПФМЦП из органов крысы после введения перфторуглеродного препарата Перфторан

У с л о в и я введения	Время после введения	Содержание ПФМЦП в органах в % от общей дозы введенного ПФОС
50%-60%	3 дня	33,2±1,92
	14 дней	18,1±1,99
	1 месяц	11,5±1,74
	2 месяца	9,5±0,32

кровезамещения Перфтораном	6 месяцев	2,9±0,21
	13 месяцев	1,25
	18 месяцев	0,5
	24 месяца	следы* менее 0,05 мг/г ткани
Плеторическое введение Перфторана в дозе 10 мл/кг	7 дней	18,8
	1 месяц	10,0
	3 месяца	5,4
	6 месяцев	2,4
	12 месяцев	1,1
	18 месяцев	0,85
	24 месяца	следы* менее 0,05 мг/г ткани



←————→ 5 мкм

Рис.2.7.1. Ультраструктурная организация клеток лёгких, аккумулирующих ПФОС - перфторсоединения. Выведение ПФОС происходит через лёгкие, видны участки с крупным скоплением ПФОС у границы с альвеолой. Интенсивный фагоцитоз частиц эмульсии ПФОС как чужеродных частиц осуществляется клетками ретикуло-эндотелиальной системы легких, преимущественно альвеолярными макрофагами. Захват частиц ПФОС фагоцитами приводит к образованию многочисленных фагосом, которые в дальнейшем перемещаются в апикальную часть альвеолярных макрофагов, граничащую с альвеолярными просветами, с последующим выбросом в них фагосом путем экзоцитоза, так и, по-видимому, путем разрушения апикальной части клеток. Весь процесс выведения ПФОС из организма связан с гранулематозной реакцией. Процесс гранулематоза, способствующий выведению перфторсоединений, в дальнейшем не приводит к формированию в органах склероза или гиалиноза [8, 26].

Таблица 2.7.3. Выведение перфторуглеродов (ПФМЦП/ПФД) и проксанола (в составе препарата Перфторан) из кровеносного русла и саркоплазматических мембран кардиомиоцитов кролика в % от общей дозы введенного ПФОС и ПАВ в составе Перфторана, полученные анализом интегральной интенсивности ¹⁹F-ЯМР спектров и спектрофотометрически

Условия введения	Время после введения (час)	Содерж. ПФОС в крови (%)	Содерж. ПАВ в крови (%)	Содержан . ПФОС в мембран. (мкг/мг белка)
Плеторическое введение Перфторана в дозе 20 мл/кг	исход	100	100	-
	1	95	20	2,1
	2	-	1,5	-
	4	-	1,0	-
	6	-	0,5	4,1
	12	70	0,3	6,0
	24	50*	0,3	10,5
	72	20	нет	5,2

где *) - значение, близкое к периоду полувыведения

ПФД, являясь истинно циклическим перфторуглеродом, достаточно

быстро выводится, но не имеет стабильных эмульсий. ПФМЦП - наоборот, стабилен, но период полного выведения длинный. Поэтому была создана смесь из этих 2 перфторуглеродов в соотношении 2/1, где 2 части составляет ПФД и 1 часть составляет ПФМЦП. Смесь из этих ПФОС и явилась основой для газопереноса

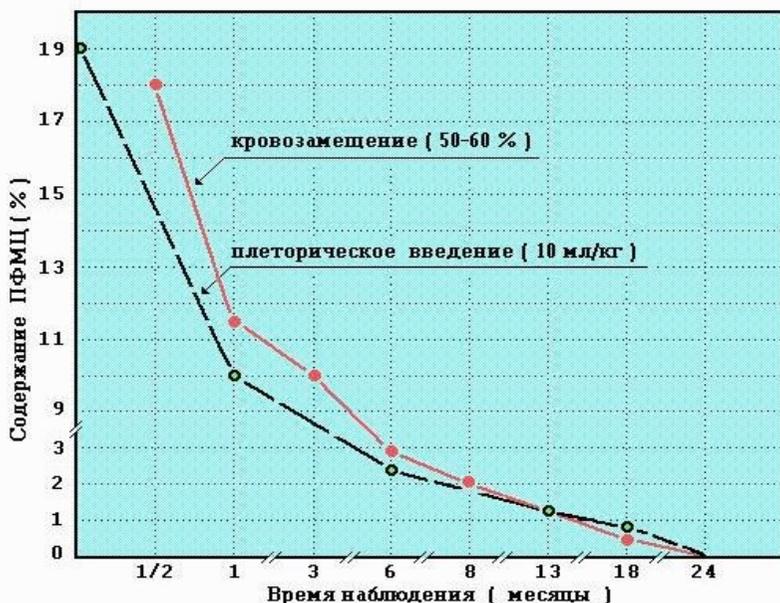


Рис. 2.7.2. Выведение ПФМЦП в составе эмульсии ПФД/ПФМЦП из органов крысы после кровозамещения (50-60%) и плеторического введения (10 мл/кг) перфторуглеродного препарата Перфторан.

в перфторуглеродном кровезаменителе - препарате Перфторан. Время циркуляции перфторуглеродной эмульсии Перфторан в кровеносном русле во многом зависит от среднего размера частиц эмульсии и от вида эмульгатора.

Так, коммерческий препарат Перфторан со средним размером

частиц 0,07 мкм, эмульгированный блок-сополимером окиси этилена и пропилена (проксанолом-268) с Mw-8000Д, где полиоксипропиленовый (гидрофобный) блок составляет 20%, введенный в дозе 20 мл/кг, имеет период полувыведения из кровеносного русла кролика 24 часа (таблица 2.7.2.). В отличие от ПФОС, проксанол выводится из организма почками в течение суток. Так, уже через 2 часа после введения Перфторана (концентрация проксанола 4%) содержание ПАВ в крови не превышает 1,5% от всей введенной дозы и в дальнейшем держится на уровне 0,5-0,3% в течение суток.

Как показала морфо-функциональная оценка органов и тканей, после введения эмульсий Перфторан каких-либо патологических изменений ультраструктуры органов и тканей не выявлено.

2.8. Выведение перфторуглеродов из организма после многократного применения перфторуглеродного кровезаменителя.

В клинической практике введение кровезамещающих перфторуглеродных эмульсий типа Перфторан или Фторэмульсии III не ограничивается однократной инъекцией. При повторном (многократном) внутривенном введении эмульсий, находящиеся в органах аккумулированные ранее ПФОС могут оказывать влияние на распределение и скорость выведения вновь введенных в составе эмульсий перфторуглеродов. Так в экспериментах по изучению токсичности больших доз эмульсии перфтордекалина (ПФД) для

кролика было обнаружено, что предварительно введенный и аккумулированный в органах перфторметилциклогексилпиперидин (ПФМЦП) полностью блокировал токсический эффект эмульсии ПФД, изменяя скорость выведения из организма (Образцов В.В. с соавт., 1994). В случае многократного применения эмульсии можно предположить, что при повторном и тем более многократном введении таких кровезамещающих средств, перфторуглероды, аккумулированные ранее в органах могут оказывать влияние на фармакокинетику и фармакодинамику перфторуглеродных эмульсий, вводимых повторно. Такое влияние может быть реализовано, по крайней мере, двумя различными механизмами.

Во-первых, субмикронные частицы эмульсии, попадая в клетки ретикуло-эндотелиальной системы (РЭС), способны модифицировать ответ этих клеток в отношении частиц повторно вводимой эмульсии. Следует подчеркнуть универсальный характер такого механизма, имея в виду его справедливость для любых субмикронных корпускулярных систем, липосом, латекса, жировых эмульсий. В основе этого механизма взаимодействия последовательно вводимых в организм эмульсий ПФОС лежит ряд физико-химических законов, контролирующих уникальные свойства эмульсий ПФОС и, в частности, их взаимодействие друг с другом. Эмульсии ПФОС в термодинамическом смысле являются нестабильными системами, в которых увеличение среднего диаметра частиц при хранении частично происходит по законам оствальдова созревания (Ostwald riping). Укрупнение частиц эмульсии происходит не только в результате

коалесценции и коагуляции, но и частично путем молекулярной диффузии ПФОС через водную фазу из частиц меньшего диаметра в частицы большего. Скорость укрупнения частиц эмульсии, ее стабильность в этом случае критически зависит от растворимости ПФОС в воде. В частности, эмульсия ПФД, растворимость которой в воде составляет $9,9 \times 10^{-9} \text{M}$, стабильна несколько дней, в то время как эмульсия ПФТБА (растворимость в воде $\sim 10^{-12} \text{M}$), может храниться в течение нескольких лет.

В приведённых исследованиях (Образцов В.В. с соавт., 1994) показано, что последовательно вводимые в организм различные эмульсии ПФОС оказывают воздействие на фармакокинетику и фармакодинамику как предварительно введенной, так и вводимой эмульсии. Более того, скорость выведения ПФОС с выдыхаемым воздухом также должна изменяться при введении в организм эмульсии другого перфторуглерода. Предполагаем, что наблюдаемый эффект не связан с взаимодействием частиц эмульсии с клетками РЭС, поскольку последовательное введение эмульсии одного и того же ПФОС, по-видимому, не изменяют фармакокинетику вторично вводимой эмульсии.

В первой серии экспериментов животным с ранее аккумулированным в органах медленно выводящимся ПФМЦП вводили эмульсию ПФД в дозе 10 мл/кг. Скорость выведения последней из кровотока, оказалось значительно выше, чем скорость выведения такой же дозы эмульсии у нативного животного. Период полувыведения эмульсии ПФД из кровотока на фоне аккумулированного ПФМЦП составляет 12 ч, в то время как период полувыведения у нативного животного составляет 20 часов. Таким образом, на фоне находящегося в органах ПФМЦП эмульсия ПФД значительно быстрее покидает кровоток.

Исследуя динамику выведения ПФД из кровотока с помощью ^{19}F – ЯМР - спектроскопии через сутки циркуляции эмульсии ПФД, в кровотоке обнаруживается незначительное количество ПФМЦП, экстрагируемого из органов животного. Таким образом, наблюдается проникновение ПФМЦП из органов в кровеносное русло и растворение его циркулирующем там ПФД. Однако этот процесс достаточно медленно развивается во времени и концентрация экстрагированного из органов ПФМЦП незначительна – 4мг/ мл крови.

Через 7-10 дней после предварительного введения эмульсии ПФД регистрировали количество ПФД в крови. В этот период времени ПФД в кровеносном русле не обнаружено. Если на этом фоне ввести эмульсию ПФМЦП, то аккумулярованный в органах ПФД не оказывает существенного влияние на скорость выведения эмульсии ПФМЦП из кровотока. Однако в кровеносном русле с первых минут введения эмульсии ПФМЦП определяется значительное количество ПФД, достигая 15 мг/мл. Предполагаем, что в такой ситуации происходит быстрая экстракция ПФД из органов в кровотоки и растворение его в ПФМЦП.

Наблюдается и обратный процесс – быструю экстракцию ПФОС из кровеносного русла в органы, в которых находится аккумулированный ранее ПФМЦП. Крысам внутривенно вводили рентгеноконтрастный перфтороктилбромид (ПФОБ) в дозе 10 мг/мл. Максимальное контрастирование паренхиматозных органов наступает спустя 5-6 часов после введения эмульсии ПФОБ. Если ввести такую же дозу эмульсии ПФОБ животным, в органах которых аккумулирован предварительно введенный ПФМЦП, то максимальное контрастирование паренхиматозных органов наблюдалось уже через 0,5-1 час после инъекции. Такой быстрый эффект контрастирования по сравнению с контролем можно объяснить только быстрой экстракцией ПФОБ из кровотока другим перфторуглеродом – ПФМЦП, аккумулированным в органах. Кроме взаимного распределения между аккумулированными в органах и повторно введенными в кровоток ПФОС, наблюдается также изменения скорости их выведения из организма с выдыхаемым воздухом. Введенный в кровеносное русло ПФМЦП быстро и в значительных количествах экстрагирует аккумулированный в органах ПФД в кровоток, в концентрациях последнего в кровеносное русло достигает значительной величины – 15 мг/мл. Казалось бы, что при таком высоком содержании ПФД в крови должна возрасти концентрация ПФД в выдыхаемом воздухе. В контроле ПФД выводится из организма кролика с выдыхаемым воздухом с постоянной скоростью. Однако при введении животным эмульсии ПФМЦП на фоне введенного ПФД концентрация последнего в кровотоке

возрастает, а скорость выведения с выдыхаемым воздухом падает. Эффект уменьшения скорости выведения ПФД с выдыхаемым воздухом после внутривенного введения эмульсии ПФМЦП оказался неожиданным. Возможно, что введенная эмульсия ПФМЦП, усиливая экстракцию ПФД из органов, в том числе и из легких, способствует уменьшению концентрации перфтордекалина, растворённого в липидных компонентах альвеолярных стенок и сурфактанта, что приводит, по-видимому, к уменьшению концентрации ПФД в выдыхаемом воздухе.

Приведенные выше оценки показывают, что при смешивании эмульсий ПФОС диффузия молекул ПФД в капли эмульсии ПФМЦП будет быстрее, чем обратный процесс – диффузия молекул ПФМЦП в капли эмульсии ПФД.

Хотя законы оствальдова созревания выведены для простых систем, по-видимому, работают и в условиях организма. Так перфтордекалин, чья эмульсия была введена в организм предварительно, появляется в кровеносном русле в первые часы после инъекции эмульсии ПФМЦП. Также быстро ПФОБ начинает накапливаться в печени животного, которому предварительно введена эмульсия ПФМЦП. В отличие от «водорастворимых» ПФД и ПФОБ слабо растворимый в воде ПФМЦП, который находится в органах после предварительного введения эмульсии, появляется в кровеносном русле через сутки после введения эмульсии ПФД. В соответствии с теорией, эмульсия ПФМЦП демонстрирует одинаковую кинетику накопления вне зависимости от того, вводится ли эмульсия в первый раз или на фоне введенной эмульсии ПФД.

По-видимому, ни клеточные мембраны, ни цитоплазма, ни другие факторы не являются препятствием для диффузии молекул ПФОС из одних частиц эмульсии в другие в организме, т.е. диффузия молекул ПФОС через водную фазу организма при повторном введении эмульсий ПФОС происходит быстрее, чем поглощение ее частиц клетками РЭС.

Представляет интерес оценить значение наблюдаемого явления при многократном введении известных перфторуглеродных сред. В отличие от описанных выше экспериментов (Образцов В.В. с соавт., 1994), в этом случае мы имеем более сложную картину, поскольку все применяемые в клинике препараты: Флюозол-ДА 20% (Япония), Оксигент (США), Перфторан (Россия) представляют собой смесь двух ПФОС, сильно различающихся по растворимости в воде.

В случае повторного введения в организм эмульсии Перфторан, перфторуглеродная фаза которой представлена смесью ПФД и ПФМЦП (с периодом полувыведения из организма 7 и 90 дней, соответственно), получим, что доля перфторуглеродной фазы эмульсии Перфторан, способная к ускоренному накоплению в органах, при повторном введении составляет 33%.

Для Флюозола-ДА 20%, перфторуглеродная фаза которого представлена из смеси ПФД и ПФТПА (перфтортрипропиламина) составляет 35%. Для эмульсии Оксигент, состоящую из смеси ПФОБ и ПФДБ (перфтордецилбромид), доля перфторуглеродной фазы, способной к ускоренному исчезновению из кровеносного русла, при повторном введении приближается к теоретическому пределу –50%.

Таким образом, аккумулированные в органах и введенные повторно ПФОС оказывают взаимное существенное влияние как на процесс распределения в организме, так и на механизмы выведения перфторуглеродов.

Заключение по выведению перфторуглеродов из организма после повторного введения по патоморфологическим методам исследования

(исследования проводились Голубевым А.М. с соавт. 1993).

Исследование элементов системы малонуклярных фагоцитов, накапливающих частицы ПФОС (ПФД/ПФМЦП) после введения массивных доз фторуглеродных эмульсий, показало, что в органах, длительно кумулирующих фторуглерод, возникает гранулематозная реакция, способствующая выведению этих веществ из организма и рассматриваемая нами как защитноприспособленческая. Морфологическое исследование органов, кумулирующих ПФОС, приближает нас к пониманию механизма выведения фторуглерода, что вероятно, связано со сменой клеточных популяций макрофагов в гранулёмах с последующим выведением клеток, несущих мельчайшие частицы ПФОС по главному пути выведения – лёгким.

Восстановление клеточного состава крови крыс после кровезамещения эмульсией ПФД/ПФМЦП происходит к 10-14 суткам. Костного мозга – к концу месяца.

Таким образом, изменения гемопоза и цитохимических показателей крыс после повторного кровезамещения эмульсией ПФД/ПФМЦП в целом аналогичны таковым при однократном замещении крови эмульсиями ПФОС.

3. Клинические показания по применения перфторуглеродных кровезаменителей.

Перфторуглеродные кровезаменители с газотранспортной функцией применяются как противошоковое, противоишемическое и кардиопротекторное средство при:

- острой и хронической гиповолемии (травматическом, геморрагическом, ожоговом и инфекционно-токсическом шоке, черепно-мозговой травме, операционной и постоперационной гиповолемии и т.д.);
- нарушении микроциркуляции и периферического кровообращения (изменении тканевого метаболизма и газообмена, гнойно-септическом состоянии, инфекции, нарушении мозгового кровообращения, отравлении, жировой эмболии и т.д.);
- противоишемической защите донорских органов (для предварительной подготовки донора и реципиента);
- кардиоплегии (использование в качестве кардиоплегического состава и в аппарате искусственного кровообращения);
- для регионарного и местного применения (при регионарной перфузии, лаваже легких, промывании гнойных ран, брюшной

и других полостей и т.д.).

Сравнительный анализ применения кровезаменителей Перфторан и Геленпол (на основе модифицированного гемоглобина).

Таблица 3.1. Клинический анализ применения кровезамещающих газотранспортных препаратов Перфторан (на основе перфторорганических соединений) и Геленпол (на основе модифицированного гемоглобина) [15]

ПОКАЗАТЕЛИ	ПЕРФТОРА Н	ГЕЛЕНПО Л
Газотранспортная функция	+++	++
Гемодинамический эффект	++	+++
Гемопоз	-	++
Кислотно-основное состояние крови	+	-
Иммунологическая реактивность организма	++	-
Процессы перекисного окисления липидов	++	+
Микроциркуляция и реологические свойства крови	+++	-
Свертывающая система крови	-	+

применение Перфторана предпочтительнее при кровопотере
применение Геленпола предпочтительнее при анемии

Сравнительный анализ применения перфторуглеродного кровезаменителя Перфторан и донорской крови.

Таблица 3.2. Сравнительный анализ по некоторым физико-химическим и медико-биологическим параметрам перфторуглеродного кровезаменителя Перфторан и донорской крови.

ПОКАЗАТЕЛИ	ПЕРФТОРАН	Д О Н О Р С К А Я К Р О В Ъ
Время хранения	годы (3)	недели (4)
Средний размер	нанометры (70)	микрометры (7)
Площадь газообмена в 100 мл	тысячи кв.м (1.2)	десятки кв.м (7)
Вязкость крови	снижает	повышает
Микроциркуляция и реология крови	улучшает	не оказывает
Резистентность эритроцитов	повышает	не оказывает
Устранение жировой эмболии	устраняет	не оказывает

Тромболитическое действие	активизирует	снижает
Фибринолитическая активность	активизирует	снижает
Определение инфицированности	нет	необходимо

Перфторуглеродные кровезаменители имеют следующие преимущества перед донорской кровью:

- исключается необходимость определения группы крови и резус фактора;
- исключается проблема передачи инфекций через инфузии: вирусного гепатита, ВИЧ и других;
- нет запрета и противопоказаний на переливание по социальным и религиозным мотивам;
- возможна организация промышленного производства, стерилизации и длительного хранения для ликвидации чрезвычайных ситуаций и военных конфликтов.

3.1. Применение Перфторана у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой.

Исследования проводились в Военно-медицинской академии г. Санкт-Петербурга. Приводится фрагмент отчета по клиническому испытанию препарата Перфторан.

Пострадавшим (25 человек) с тяжелым или крайне тяжелым

состоянием с диагнозом: травматический шок II-III степени и острая кровопотеря, вводили Перфторан через 8-10 часов после травмы, внутривенно капельно в дозе 800 мл на больного. Объем трансфузий в первые сутки составлял $0,3 \pm 0,1$ л эритроцитарной массы, в группе с Перфтораном в те же сроки трансфузия крови и ее компонентов не осуществлялась.

Применение Перфторана в комплексе интенсивной терапии способствовало улучшению микроциркуляции в легких, о чем свидетельствует уменьшение альвеолярного мертвого пространства (АМП). Отмечено, что существенное улучшение микроциркуляции в легких под влиянием инфузии Перфторана наблюдалось у пациентов с наиболее тяжелыми нарушениями газообмена, повышенной угрозой ее необратимой декомпенсации. Так, у 16 пострадавших, получивших Перфторан, PO_2 через 8 часов после травмы составляло $117,6 \pm 10,1$ мл/мин. м^2 , АМП перед инфузией Перфторана было $30,9 \pm 8,0\%$, через 20 мин. после нее – $15,5 \pm 7,8\%$, через 24 часа после травмы – $15,6 \pm 5,3\%$ ($p < 0,05$ в сравнении с контролем). Использование Перфторана в качестве плазмозамениителя с газотранспортной функцией после выведения пострадавшего из состояния шока также способствовало улучшению тканевого дыхания (рост АВР) (таблица 6.3.1.).

Таблица 3.1.1. Влияние инфузии Перфторана на артерио-венозное различие – АВР (мл/л) по кислороду

	В Р Е М Я	Опытная группа Перфторан (n = 25)	Контрол. гр. оптимизиро в. ИТ* (n = 64)	Контрол. гр рутинная ИТ (n = 32)
1	8 часов после травмы	35,8 ± 4,4	25,7 ± 2,1	25,2 ± 3,0
2	после инфузии Перфторана	34,0 ± 4,6	-	-
3	24 часа после травмы	48,7 ± 4,8	34,8 ± 2,4	28,6 ± 4,0

где *) ИТ - интенсивная терапия

Таким образом, делают вывод авторы, применение Перфторана при тяжелой сочетанной травме в раннем постшоковом периоде после выведения из состояния шока и выполнения срочных и неотложных оперативных вмешательств способствует оптимизации функции внешнего дыхания за счет улучшения микроциркуляции в легких.

3.2. Применение Перфторана у больных с поражением сосудов нижних конечностей.

Исследования проводилась в Институте хирургии им. А.В. Вишневского. Приводится фрагмент отчёта член-корр. АМН А.В.Покровского, проф. А.Н.Кайдаша, ст. научного сотрудника О.А.Крастина, клинического ординатора В.Н.Рублева.

У 20 больных препарат Перфторан вводили в дозе 5-8 мл/кг. Все

больные (кроме одного) отмечали потепление в пораженных конечностях. Изучение КЩС крови выявило в группе с Перфтораном достоверное увеличение pO_2 капиллярной крови на 20,3%, pCO_2 pH и BE не изменялись. В контрольной группе с реополиглюкином увеличение pO_2 не отмечалось. После введения Перфторана отчетливо снижался уровень молочной кислоты (МК) в крови (с $13,71 \pm 0,94$ до $7,28 \pm 1,06$ мг%), что свидетельствует об усилении процессов аэробного окисления за счет усиления доставки O_2 ишемизированным тканям. В контроле снижение уровня МК было слабо выражено (с $15,37 \pm 1,62$ до $13,25 \pm 1,92$ мг%). В группе с Перфтораном мышечный кровоток увеличился в покое на 43,6%, после нагрузки на 136,7%. В контроле после введения реополиглюкина мышечный кровоток увеличился на 25,8%, после нагрузки - на 57,8%. Инфузия Перфторана приводила к увеличению кровотока почти в 2 раза по сравнению с контролем. По данным реовазографии в группе с Перфтораном повышался реографический индекс (РИ) на голеньях – 30,7%, на стопах – 15,2%. В контроле повышение РИ происходило в меньшей степени: на голеньях - на 25,9%, на стопах - на 3,8%. Примечателен тот факт, что если после введения реополиглюкина у больных с IV степенью ишемии не отмечалось никакого улучшения кровотока, то после введения Перфторана регистрировался отчетливый прирост кровотока ишемизированного участка как до, так и после нагрузки. В контрольной группе увеличение микроциркуляции происходит в меньшей степени как в покое (на 24,1%), так и после нагрузки (на 43,3%). В группе с Перфтораном увеличение микроциркуляции выражено в большей степени как в покое (на 61,2%), так и после

нагрузки (на 50,7%).

Таким образом, отмечают авторы, Перфторан при однократной инфузии в дозе 5-8 мл/кг достоверно улучшает оксигенацию ишемизированных участков и может быть использован для лечения больных с тяжелыми формами ишемии нижних конечностей.

3.3. Применение Перфторана при различной офтальмопатологии.

Совместные исследования, проведенные с сотрудниками МНТК «Микрохирургия глаза» доктором медицинских наук О.М.Моисеенко и В.А.Средняковым показали, что фракционное введение Перфторана приводит к быстрому и стойкому восстановлению вегетативного гомеостаза. Применение перфторорганических соединений при различных офтальмологических заболеваниях позволило решить ряд проблем, возникающих при отслойке сетчатки, кровоизлияниях в среде глаза, увеитах различной этиологии, неподдающихся лечению традиционными способами.

Клинико-морфологические эффекты, отмеченные при переливании Перфторана в офтальмологии, невозможно объяснить только его газотранспортными функциями, реологическими свойствами и длительностью его пребывания в крови.

Трансфузия Перфторана у офтальмологических больных была выполнена в малых дозах 1-2 мл/кг веса на 110 пациентах по поводу оперированной отслойки сетчатки (1 группа), кровоизлияниями в глаз (2 группа), увеитами различной этиологии (3 группа), с целью изучения влияния малых доз Перфторан на вегетативную нервную систему у пациентов с различными офтальмологическими

заболеваниями.

Полученные данные свидетельствуют о том, что после фракционного (дозами) введения Перфторана происходило довольно быстрое выравнивание вегетативного гомеостаза с его устойчивой регуляцией.

Обследования, проведенные через 2 месяца, показали, что устойчивое сохранение вегетативного гомеостаза было отмечено у 32 пациентов (80%). У 8 пациентов показатели вегетативного гомеостаза практически не отличались от исходного уровня. Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о том, что фракционное введение Перфторана у пациентов с офтальмопатологией приводило к быстрому и стойкому восстановлению вегетативного гомеостаза, а длительность полученного эффекта у 80% пациентов достигала 2 месяца.

У пациентов 1-й группы в исходном состоянии отмечалось легкое напряжение регуляции ВНС (вегетативной нервной системы), в то время как показатели реактивности находились на верхней границе нормы. После переливания первой дозы Перфторана показатели индекса напряжения и реактивности отделов ВНС колебались в пределах нормальных величин на протяжении всего периода наблюдений и не претерпевал каких-либо изменений.

У пациентов 2-й группы с повышением реактивности ВНС нормализация происходила к 3-м суткам после переливания повторной дозы Перфторана и стойко удерживалась до 20 дней. Через 2 месяца у 10 пациентов (66%) ИН (индекс напряжения) и ИН % (отклонение индекса напряжения) оставались на нормальном уровне, и лишь у 5 пациентов практически не отличались от

исходных данных.

У пациентов 3-й группы показатели реактивности достигали нормальных пределов, также как и у пациентов 2-й группы к 3-м суткам, и удерживались на этом уровне до 20 дня исследований. Через 2 месяца после переливания Перфторан у 10 пациентов (77%) показатели реактивности отделов ВНС составляли нормальную величину. У трех пациентов ИН и ИН% практически полностью вернулись к исходному уровню.

Таким образом, из полученных данных видно, что у пациентов с гипер- и гипореактивностью ВНС переливание Перфторана способствуют восстановлению ВНС длительностью до 2 месяцев. Учитывая, что выравнивание реактивности ВНС происходит у пациентов как с гипер -, так и с гипореактивностью можно предположить, что малые дозы Перфторана, введенные фракционно, повышают адапционные свойства ВНС. Этим можно объяснить положительный лечебный эффект. Так у пациентов с кровоизлияниями в различные отделы глаза в сроки от 1 до 1,5 месяцев отмечалась полная резорбция крови, повышение остроты зрения с $rg. certae$ до 0,6. Воспалительный процесс удалось купировать у 50 пациентов из 52. В течение последующих 12 месяцев наблюдения рецидивов увеита не отмечено. Острота зрения у пациентов, оперированных по поводу отслойки сетчатки, восстановилась с 0,05 до 0,4.

Сокращение сроков выздоровления и реабилитации пациентов с различными формами офтальмопатологии позволяет предположить, что Перфторан воздействует на вегето-эндокринные процессы организма. Вегетативная нервная система, имея свои

окончания практически во всех органах и тканях, обеспечивает нервные и гуморальные механизмы регуляции функциональных систем, включая глаз, посредством ацетилхолина или норадреналина. Взаимодействие различных отделов ВНС с гипоталамо-гипофизарно-эндокринной системой, ее влияния на процессы катаболизма в организме, реактивность нервной системы, достаточно известны.

Проведенные исследования позволяют рекомендовать фракционное переливание малых доз Перфторана больным с тяжелыми формами патологии глаза, а также в качестве препарата для предоперационной подготовки у пациентов с высоким операционным риском.

3.4. Лечение Перфтораном увеитов различной этиологии.

В МНТК «Микрохирургии глаза» впервые используется в комплексном лечении воспалительных заболеваний глазного яблока перфторуглеродный препарат Перфторан.

Проблема лечение увеитов привлекает особое внимание офтальмологов. Это обусловлено хроническим и рецидивирующим течением заболевания, тяжестью исходов и недостаточной эффективностью терапии. При особо тяжелых формах заболевания слепота на оба глаза достигает 10%, а инвалидность по зрению – около 30%.

Наблюдения проводились на 52 пациентах (60 глаз). Лечение Перфтораном проводили с целью выявления лечебного эффекта при лечении увеитов, как инфекционно-аллергического происхождения (1 группа), так посттравматические (2 группа) и

послеоперационные увеиты (3 группа). Срок наблюдения за пациентами продолжался от 6 месяцев до 1 года.

Исследования, проведенные совместно с кандидатом медицинских наук О.М. Моисеенко показали, что у больных 1-ой группы, увеальный процесс удалось купировать во всех случаях. Острота зрения повысилась до 0,1-0,7. Поле зрения расширилось в среднем на 10 градусов, уменьшилась величина абсолютных скотом у пациентов с длительным течением увеитов. Функции сетчатки улучшились, исчезли явления содружественной реакции парного глаза.

Субъективное улучшение состояния глазного яблока (стихание боли, уменьшение слезотечения) больные 2-й группы отметили уже во время 1 трансфузии Перфторан. Биомикроскопически на следующий день после трансфузии уменьшалось раздражение глазного яблока, стихание воспалительного процесса. Клиническое успокоение глаз наступало через 4-5 недель. В отдаленные сроки наблюдения рецидивов увеального процесса не наблюдалось. Острота зрения повысилась от 0,07 до 0,2. Гемофтальм рассосался во всех случаях.

Проведенный курс лечения эмульсией Перфторан позволил отложить проведение срочной энуклеации, предупредить грубый фиброз ретробульбарной клетчатки, замедлил процесс атрофии поврежденных мягких тканей орбиты.

У пациентов 3-й группы признаки воспалительного процесса удалось купировать во всех случаях, кроме одного. У больных с артификацией острота зрения повысилась до 0,4-0,8.

Таким образом, клинические исследования показали высокую

эффективность лечения увеитов различной этиологии перфторуглеродной эмульсией Перфторан.

3.5. Применение Перфторана в военной медицине.

Исследования препарата Перфторан проведены в Военно-медицинской академии г. Санкт-Петербурга под руководством академика РАМН Г.А.Софронова сотрудниками академии М.Д.Ханевичем, Т.П.Васильевой, Т.Г.Крыловой.

Эффективная реализация строго канонизированных принципов военно-полевой хирургии невозможна без наличия широкого ассортимента трансфузионных средств различного назначения. Несомненно. Кровезаменители с газотранспортной функцией могли бы занять лидирующее положение в их перечне.

Сегодня медицинская служба Вооруженных Сил РФ – единственная в мире, располагающая подобными средствами, отсутствующими на снабжении медицинских служб других государств.

Как известно, донорская кровь, её препараты, искусственные трансфузионные среды относятся к числу медицинских средств стратегического резерва. Поэтому становится понятным интерес военных врачей к препарату Перфторан, как средству с газотранспортными свойствами. Несмотря на то, что Перфторан мало известен (а поэтому, по-видимому, и не доступен) широкой медицинской общественности. Тем не менее по результатам его клинического исследования в Военно-медицинской академии, главном клиническом госпитале им. Н.Н. Бурденко, в некоторых, в том числе и полевых, лечебных учреждениях Министерства

Обороны ВС РФ. Совсем не последним побудительным мотивом было соображение, что принятие на снабжение и внедрение Перфторана в военно-медицинскую практику послужило бы серьезным стимулом развития нового направления в военной трансфузиологии – трансфузионных средств с газотранспортной функцией. Действительно, реальное их внедрение в военно-медицинскую практику означало бы принципиально новый шаг в организации трансфузиологической помощи в Вооруженных Силах, поскольку позволило бы снизить потребность в донорской крови, повысить эффективность лечебных мероприятий на этапах медицинской эвакуации в мирное и военное время в условиях дефицита крови и кровезаменителей.

В клинике военно-полевой хирургии ВМА под руководством профессора И.А. Ерюхина оценивалась эффективность Перфторана при лечении тяжелой сочетанной травмы. Как было установлено, применение Перфторана в раннем постшоковом периоде тяжелой травматической болезни (первые сутки после повреждения) после выведения из состояния шока и выполнения срочных и оперативных вмешательств способствовало оптимизации функции внешнего дыхания за счёт улучшения микроциркуляции в лёгких. Использование у данного контингента пострадавших в те же сроки Перфторана сопровождалось улучшением тканевого дыхания. Отказ от гемотрансфузий в первые сутки после травмы у пострадавших, находящихся в отделении реанимации и имеющих субнормальные показатели содержания эритроцитов, гемоглобина и величины гематокрита, с введением 800 мл Перфторана на фоне проведения оптимизированной интенсивной терапии острой

дыхательной недостаточности не сопровождалось ухудшением насосной функции сердца, не нарушило развёртывание комплекса нормальных срочных компенсаторных процессов в системе газообмена.

Авторы подчёркивают, что при использовании препарата необходимо тщательно соблюдение рекомендуемого инструкцией способа его применения, в частности, проведения пробы по типу биологической с учётом возможных побочных реакций. В целом же применение Перфторана в ранние сроки у раненых с травматическим шоком создаёт резерв времени для подбора одногруппной крови или плазмы, а также для эвакуации раненых.

Опыт клинического использования Перфторана при массивной кровопотере на модели желудочно-кишечных кровотечений (работы в ВМА проводятся под руководством профессора М.Д. Ханевича) свидетельствует, что инфузия Перфторана больным с гастродуоденальным кровотечением тяжелой и крайне тяжелой степени оказывает быстрый положительный эффект на центральную и периферическую гемодинамику, в значительной степени улучшают газотранспортную функцию крови и нормализуют её кислотно-основное состояние. *Применение Перфторана даёт возможность в два раза сократить расход донорской крови.* Складывается впечатление, что предварительные инфузии Перфторана увеличивают клинический эффект последующих инфузий крови.

Полученные данные позволили сформулировать наиболее общие принципы применения Перфторана в хирургии.

В Военно-медицинской академии разработана технология

местной оксигенации с помощью Перфторан при огнестрельных ранениях и открытых переломах длинных костей конечностей. Эти исследования выполнены в клинике военной травматологии и ортопедии под руководством профессора В.М. Шаповалова. Как установлено, постоянная перфузия Перфтораном зоны перелома в течении 10 суток (со скоростью 2 мл/мин) обеспечивала сохранение жизнеспособности тканей в зоне огнестрельных ран и открытых переломов у раненых и пострадавших, оптимизировала течение раневого процесса и остеорепарации, снижала частоту инфекционных осложнений (в среднем на 22%), улучшала анатомические и функциональные результаты лечения, сокращала сроки медицинской реабилитации в среднем на 60 суток.

На кафедре военной токсикологии и медицинской защиты и в клинике военно-полевой терапии выполнен комплекс исследований (работы В.В. Шилова и других сотрудников), свидетельствующих об эффективности использования Перфторан в схеме лечения острых отравлений липофильными ксенобиотиками. При этом реализация терапевтических эффектов Перфторан, проявляющихся в предупреждении токсификации ядов, профилактике экзотоксического шока, в уменьшении выраженности эндотоксикоза, обеспечивается несколькими механизмами: за счёт газотранспортных свойств препарат, его способности улучшать реологические свойства крови и, кроме того, стимулировать функцию системы естественной детоксикации организма.

В клинике военно-полевой терапии А.В. Язенком под руководством профессора А.Е. Сосюкина предпринята попытка использование Перфторан (в эксперименте и клинике) при лечении

острой лучевой болезни. Введение Перфторан достоверно уменьшало выраженность токсемии. Также отчётливо благоприятный эффект оказывал Перфторан на реологические свойства крови. В работе оценивались такие интегральные показатели эффективности Перфторана, как выживаемость и средняя продолжительность жизни животных. В опытах на мышах показано, что при всех вариантах назначения Перфторан у животных значительно увеличивалась выживаемость (на 25-40%) при дозах облучения от 6,5 до 7,5 Гр. Даже при воздействии абсолютно смертельной дозы ионизирующего излучения существенно возрастала продолжительность жизни крыс.

Весьма демонстративным оказались наблюдения больных с онкологическими заболеваниями, которым Перфторан назначался в процессе лучевой терапии.

Приведённые данные представляют собой один из фрагментов научного обоснования перспективности использования Перфторана в военно-полевой практике. Несомненная эффективность Перфторана как кровезаменителя с газотранспортной функцией и вследствие этого возможность решения актуальных вопросов трансфузиологии в современной военной медицине послужили основными аргументами для положительных решений: приказом начальника Главного военно-медицинского управления МО РФ Перфторан принят на снабжение медицинской службой Вооруженных Сил РФ.

4. Тестовые задания.

.....

6. Рекомендуемая литература.

1. Архипов В.В. Манцигин Ю.А. Клеточный тест на токсичность перфторированных органических соединений. // Перфторорганические соединения в биологии и медицине. Сб. – Пущино. - 2001. – с. 95-97.
2. Афонин Н.И., Алабовский В.В., Доронина Н. И. Антиаритмическое действие эмульсии фторуглеродов. // Бюллет. экспер. биологии и медицины. – 1982. - № 7 60-61.
3. Белоярцев Ф.Ф., Кайдаш А.Н., Исламов Б.И. и др. Медико-биологические аспекты применения эмульсий перфторуглеродов: Сб. – Пущино - 1983. - с.116-127.
4. Воробьев С.И. Создание перфузионной среды с газотранспортной функцией для противоишемической защиты изолированного сердца. // Москва. – Автор. канд. дисс. 1990.
5. Воробьев С.И. Использование субмикронных перфторуглеродных эмульсий, стабилизированных проксанолом в биологии и медицине. // Москва. - Автореф. док. дисс. – 1994.
6. Воробьев С.И., Иваницкий Г.Р., Мороз В.В., Светлов В.Н., Моисеенко О.М., Лебединская О.В., Ивашина А.И. Газотранспортные препараты на основе перфторуглеродных эмульсий. // Вестник интенсивной терапии. 1996. - №2-3. – с. 15-21.
7. Воробьев С.И. Перфторан – плазмозаменитель с газотранспортной функцией. // Препринт. – Москва. – 1997. – 48с.
8. Голубев А.М., Белоярцев Ф.Ф., Васильев А.Э. и др. Реакция биологических систем при замещении крови эмульсиями фторуглеродов. - Астрахань. - 1993.
9. Иванов К.П. Современные проблемы дыхательной функции крови и газообмена в легких. // Физиологический журнал. - 1992. - N 78 - т.11. - с.11-26.
10. Инструкция по Перфторану. Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика

И.П.Павлова.

11. Кузнецова И.Н., Гербут К.А., Лягушкина Л.В. Изменение массопереноса газов крови в условиях гипоксии при инфузии эмульсии перфторуглеродов. // Физиологический журнал. - 1986. - N 2. - т. LXXII. - с.231-238.
12. Маркина З.Н., Бовкун О.П., Цикурина Н.Н. и др. Физико-химические свойства перфторуглеродов, применяемых для получения тонкодисперсных устойчивых эмульсий масло-вода. // Перфторированные углероды в биологии и медицине: Сб. - Пущино. - 1980. - с.58-67.
13. Мороз В.В., Крылов Н.Л., Иваницкий Г.Р., Кайдаш А.Н., Онищенко Н.А., Симанов В.А., Воробьев С.И. Применение Перфторана в клинической медицине. // Анестезиология и реаниматология. – 1995. -№6. – с. 12-17.
14. Образцов В.В., Шехтман Д.Г., Сологуб Г.Р. и др. Индукция микросомальных цитохромов в печени крыс после внутривенного введения животным эмульсии перфторорганических соединений. // Биохимия. - 1985. - т.50. - N 7. - с.1220-1227.
15. Софронов Г.А., Селиванов Е.А., Ханевич М.Д. Вестник Российской Военно-медицинской академии, 1999, №2, 62-65.
16. Селиванов Е.А., Софронов Г.А., Ханевич М.Д. Кровезаменители переносчики кислорода: настоящее и будущее. // Физиологически активные вещества на основе перфторуглеродов в экспериментальной и клинической медицине. // Науч. конф. СПб. – 1999. – с. 72-77.
17. Сухоруков В.П., Рагимов А.А. и др. Перфторан – перфторуглеродный кровезаменитель с газотранспортной функцией. Пособие для врачей. Издание 2-е. М. 2008.
18. Clark L., Gollan F. Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at a atmospheric pressure. // Science. - 1966. - v.152. - p.p.1752-1755.
19. Chen H.S., Yang Z.H. Perfluorocarbon as blood substitute in clinical applications and in war casualties.// Biomater Artif Cells Artif Organs. – 1988. – 16. - 403-409.
20. Mitsuno T., Tabuchi S., Ohyanagi M., Sugiyoma T. Intake and retention of perfluorochemical substance of Fluosol-DA (FDA) in res human. // Proceedings of the 5 th Intern. Symp. on OxygenCarrying Colloidal Blood Substitutes. - Mainz, March 1981.p.220.
21. Geyer R. Bloodless rats through the use artificial blood substitutes. // Fed. proc. - 1975. - v.34. - p.p.1499-1505.

22. Moore R.F. Physical of a new syntnetic oxygen. // Biomater. Artif. Cells and Artif. Organs. - 1988. - v.16. - N 1-3. - p.p.443-445.
23. Naito R. Further studies on the use of "Fluosol" preparations developed since Stockholm symposium - 1977. // IV intern. Sympos. on Perfluorochemical Blood Substitutes. - Kyoto, 1978. - p.p.33-45.
24. Riess J., Cornelus C., Krafft M. et al. Fluorocarbon emulsion stabilisation and particle size control usiding mixed fluorocarbon. // Физиологическая активность фторсодержащих соединений: Сб. Пуццино. – 1995. – с. 67-73.
25. Sloviter H., Petkovic M., Ogoshi S., Yamada H. Dispersed fluorochemicals as substitutes for erythrocytes in whole animals. // Fed. proc. - 1969. - v.28. - N 2. - p.453 (abstr.1099).
26. Шибает Н.В. автореферат канд. диссертации. М. 1983.