

АКАДЕМИЯ НАУК СССР  
НАУЧНЫЙ ЦЕНТР БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ  
ИНСТИТУТ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИКИ

ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ

**ПЕРФУЗИОННЫЙ  
И БЕСПЕРФУЗИОННЫЙ МЕТОДЫ  
ЗАЩИТЫ МИОКАРДА С ПОМОЩЬЮ  
ЭМУЛЬСИИ ПЕРФТОРУГЛЕРОДОВ**

ПУЩИНО • 1983



В брошюре представлен информационный материал по экспериментальному обоснованию применения составов на основе эмульсии перфторуглеродов для перфузионной и бесперфузионной защиты миокарда от ишемических повреждений при реконструктивных операциях на сердце.

## ПЕРФУЗОЛЬ - для перфузии коронарных сосудов

Перфторуглерод	8 об%	$\text{NaH}_2\text{PO}_4$	11,4 мг%
Проксанол	2,6 %	$\text{CaCl}_2$	8 мг%
$\text{NaCl}$	804 мг%	$\text{NaHCO}_2$	130 мг%
$\text{KCl}$	375 мг%	Глюкоза	200 мг%
$\text{MgCl}_2$	11,3 мг%	$\text{H}_2\text{O}$	до 100,0

## ФТОРЭМ - для кардиоплегии

Перфторуглерод	10 об%	$\text{NaHCO}_3$	202 мг%
Проксанол	2,6 %	Глюкоза	200 мг%
$\text{NaCl}$	35 мг%	Маннитол	3640 мг%
$\text{KCl}$	37,5 мг%	Преднизолон	9 мг%
$\text{MgCl}_2$	40,6 мг%	Гентамицин	2 мг%
$\text{CaCl}_2$	8 мг%	Новокаин	109,2 мг%

Клиническое применение этих препаратов было впервые осуществлено проф. А.Н.Кайдашом в отделении приобретенных пороков сердца Института хирургии им. А.В.Вишневского в декабре 1981 г.

В настоящем издании кратко представлены информационные материалы о препаратах "Перфузоль" и "Фторэм".

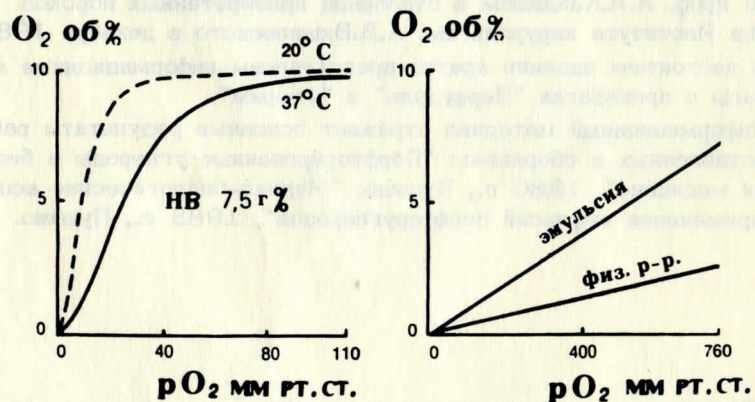
Информационный материал отражает основные результаты работ, представленных в сборниках: "Перфторированные углеводы в биологии и медицине", 1980 г., Пушино; "Медико-биологические аспекты применения эмульсий перфторуглеродов", 1983 г., Пушино.



### ХАРАКТЕРИСТИКА ЭМУЛЬСИИ ПЕРФТОРУГЛЕРОДОВ ДЛЯ ЗАЩИТЫ МИОКАРДА

- |   |                |
|---|----------------|
| 1. Кислородная емкость<br>( $t = +25^{\circ}\text{C}$ , $p_{\text{O}_2} = 760$ мм рт.ст.) | 7,2 об%        |
| 2. Средний диаметр частиц   | 0,08 мкм       |
| 3. Емкость для $\text{CO}_2$ ( $p_{\text{CO}_2} = 760$ )                                  | 60 об%         |
| 4. Содержание ионов фтора   | $10^{-5}$ М    |
| 5. Осмолярность   | 340–360 мосм/л |
| 6. Относительная вязкость   | 2 спузз        |
| 7. Буферная емкость   | 25 м-экв/л     |

При понижении температуры, которое необходимо для защиты миокарда, отдача кислорода, химически связанного с гемоглобином крови, резко ухудшается, возрастает вязкость и гемолиз. Диффузия кислорода, физически растворенного в эмульсии, не зависит от температуры.



А – сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина при понижении температуры.

Б – сравнение кислородной емкости эмульсии перфторуглерода и физиологического раствора.

### Сравнительная характеристика различных перфузионных жидкостей при низких температурах (20°C)

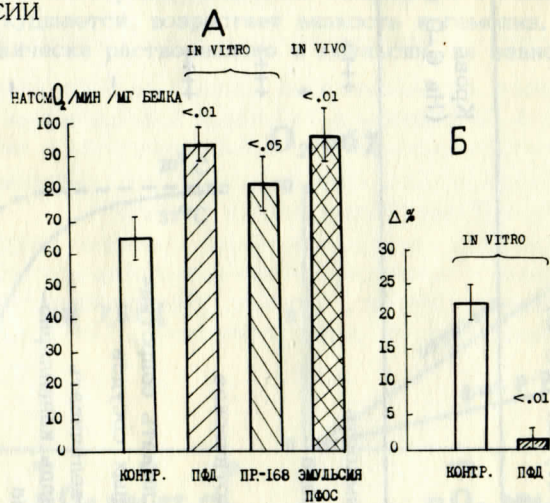
	Кровь (Нв 6–9 г%)	Перфузоль	Коллоидно- солевые растворы
1. Кислородная емкость	+++	+	+
2. Отдача кислорода	+	+++(!)	+
3. Вязкость	+++	+	+
4. Коллоидно-онкогическое давление	+++	+	+
5. Способность снижать сопротивление коронарных сосудов	-	+++(!)	-(!)
6. Способность увеличивать полезную площадь капиллярного массообмена	-	+++(!)	+
7. Опасность гемолиза	++	-	-



Объекты и объем экспериментальных исследований действия перфузоля и фторема на миокард

Объект исследования	Количество экспериментов
1. Изолированные волокна предсердия лягушки	15
2. Изолированные папиллярные мышцы сердца кролика	10
3. Перфузируемое сердце кролика по Лангендорфу	25
4. Перфузируемое сердце собаки	24
5. Сердце собаки после гетеротопической трансплантации	24
Всего:	98

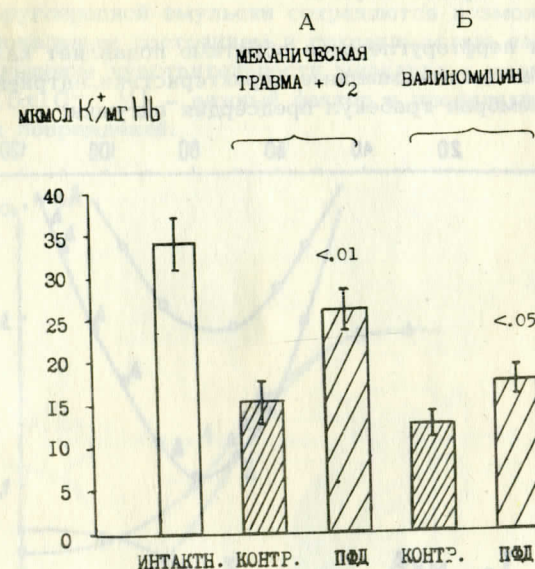
### МЕМБРАННЫЕ ЭФФЕКТЫ ПЕРФТОРУГЛЕРОДНОЙ ЭМУЛЬСИИ



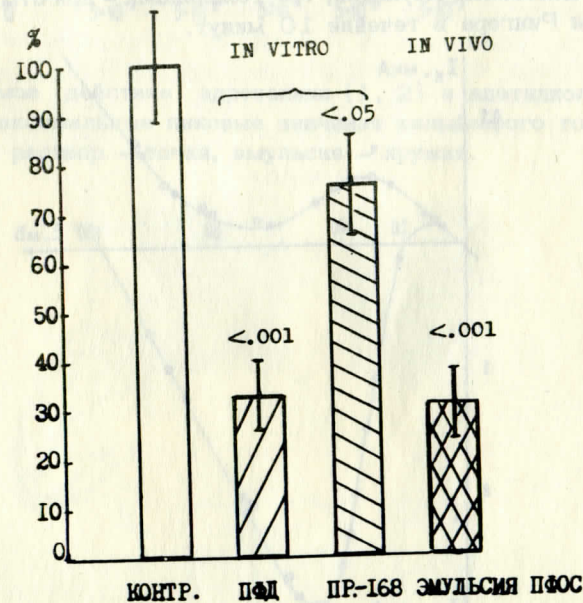
А - повышение скорости фосфорилирующего окисления митохондриями печени крыс - результат модификации доступных гидрофобных участков мембраны эмульсией перфторуглеродов и ее компонентами (перфтордекалин-ПФД, проксанол - ПР-168);

Б - контакт с перфтордекалином снижает скорость деградации мембранных структур митохондрий.

Защита мембран клеток от действия повреждающих агентов



Уменьшение потери  $K^+$  эритроцитами под влиянием перфтордекалина. А - при механической травме; Б - при воздействии валиномицина.

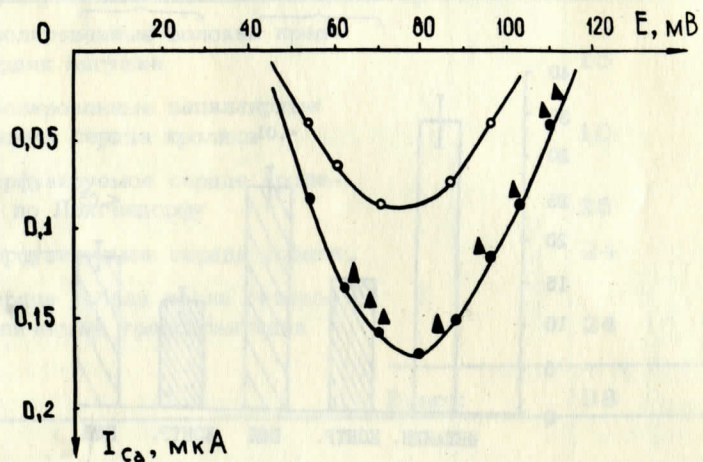


Повышение устойчивости эритроцитов к действию низкого осмотического давления (среда с 75 мМ NaCl) после обработки перфтордекалином (ПФД), проксанолом (ПР-168) или эмульсией (количество гемолизированных клеток в контроле принято за 100%).

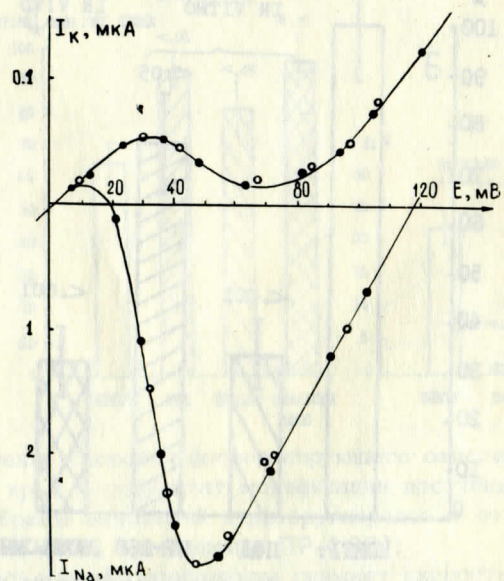


Влияние эмульсии на ионные токи изолированных препаратов сердца лягушки

Эмульсия перфторуглеродов обратимо подавляет кальциевые токи и не изменяет вольт-амперные характеристики натриевых и калиевых токов мембран трабекул предсердия лягушки.

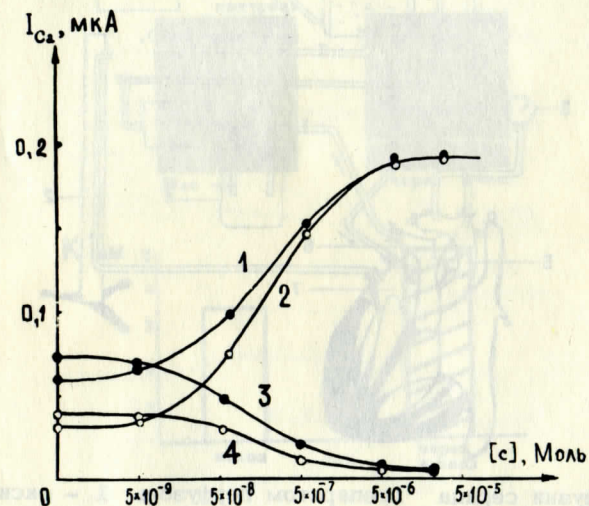


Точками обозначены величина  $\text{Ca}^{2+}$ -токов в растворе Рингера, кружками под действием эмульсии, треугольниками – при отмыве эмульсии раствором Рингера в течение 10 минут.



Точками обозначена величина токов в растворе Рингера, кружками при действии эмульсии перфторуглеродов.

Благодаря сохранению характера реакции кальциевых каналов на высокие дозы адреналина и ацетилхолина ( $5 \times 10^{-5}$  M) в присутствии перфторуглеродной эмульсии сохраняются возможности управления функциональным состоянием и сократимостью сердечной мышцы. Уменьшение чувствительности миокарда к низким дозам адреналина ( $5 \times 10^{-7}$  M) – важный фактор в профилактике пост-аноксических повреждений.



Доза-зависимое действие адреналина (1, 2) и ацетилхолина (3, 4) на максимальные пиковые значения кальциевого тока. Контрольный раствор – точки, эмульсия – кружки.



ПЕРФУЗИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ЭМУЛЬСИЕЙ  
ПЕРФТОРУГЛЕРОДОВ ("ПЕРФУЗОЛЬ")

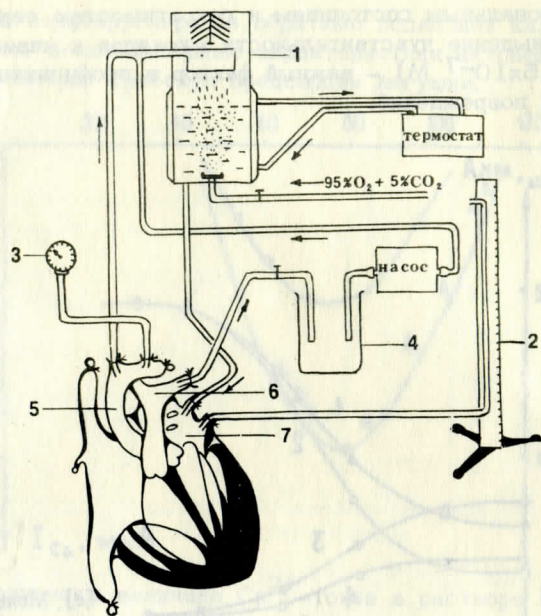


Схема перфузии сердца препаратом перфузолем: 1 - оксигенатор, 2 - аппарат Вальдмана, 3 - манометр, 4 - стакан для забора коронарной крови, 5 - аорта, 6 - легочная артерия, 7 - левое предсердие

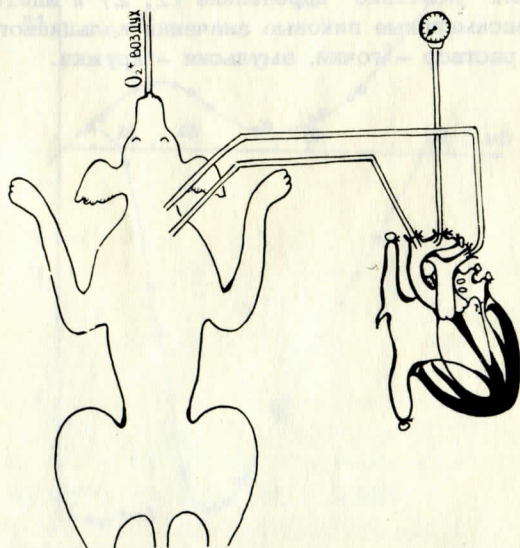
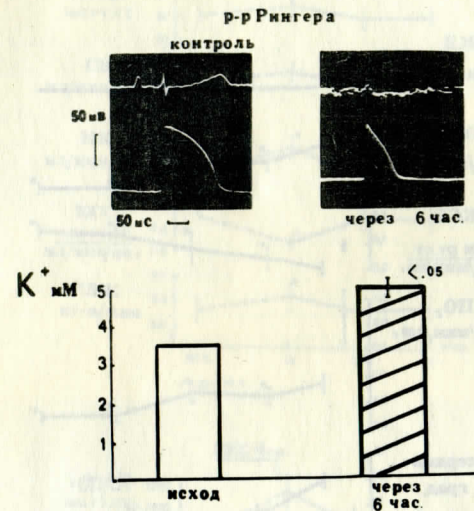
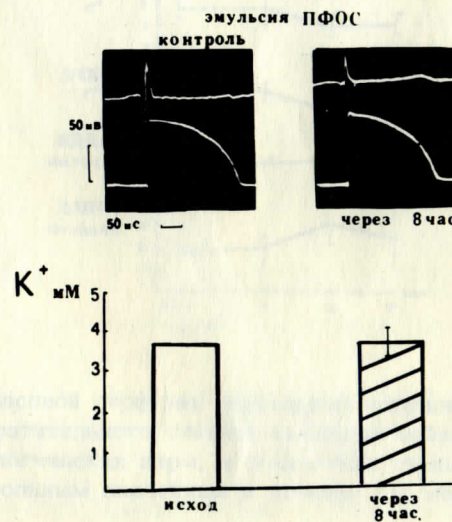


Схема подсадки сердца после консервации перфузолом.

Перфузия сердца кролика сбалансированным раствором Рингера в течение 6 часов приводит к значительному укорочению потенциала действия миокардиальных клеток и уменьшению амплитуды ЭКГ почти до нуля. Увеличенная концентрация  $K^+$  в перфузате свидетельствует о повреждении клеточных мембран.



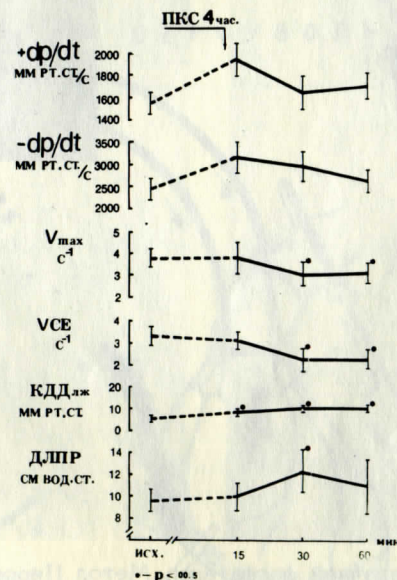
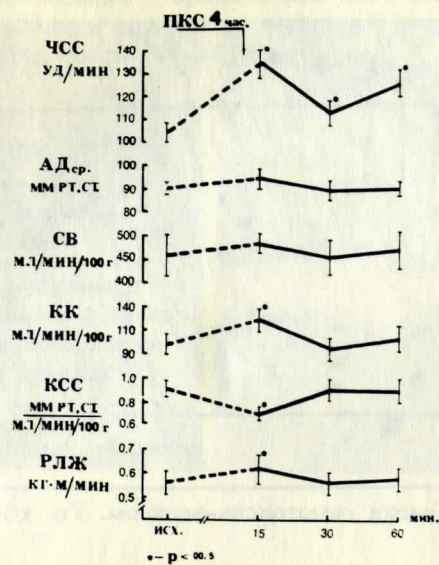
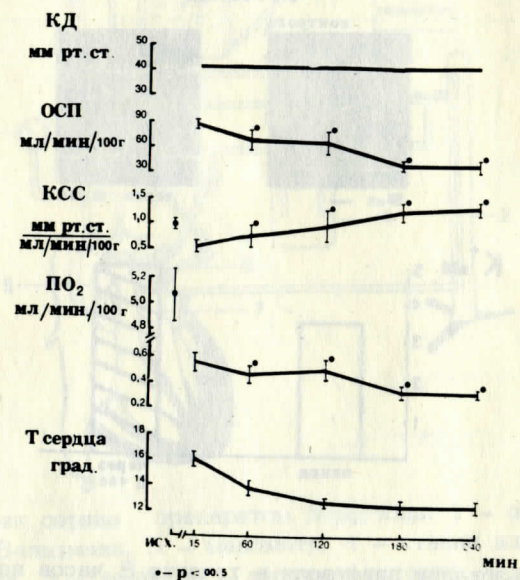
При использовании перфузоля в течение 8 часов потенциал действия почти не изменяется, амплитуда ЭКГ уменьшается незначительно. Концентрация в  $K^+$  в перфузате не изменяется.





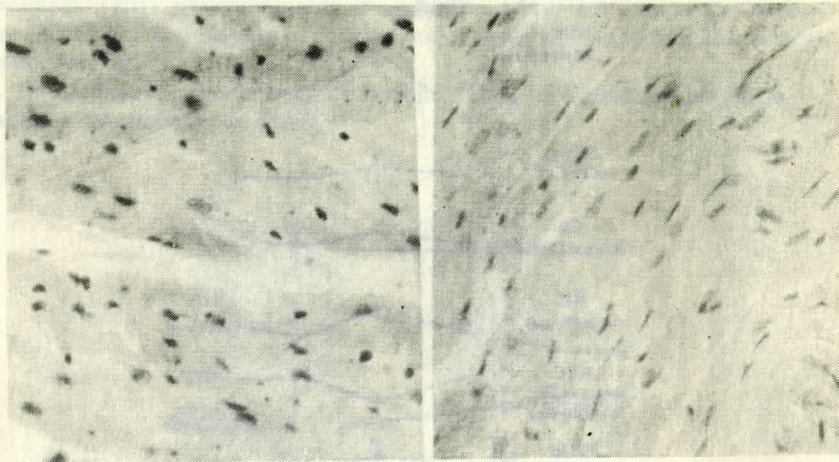
Коронарная перфузия сердца собаки перфузоном при постоянном давлении (КД) обеспечивает: сохранение объемной скорости перфузии (ОСП) и коронарного сосудистого сопротивления (КСС) в пределах нормы.

Потребление миокардом кислорода ( $PO_2$ ) снижается по мере падения температуры сердца.

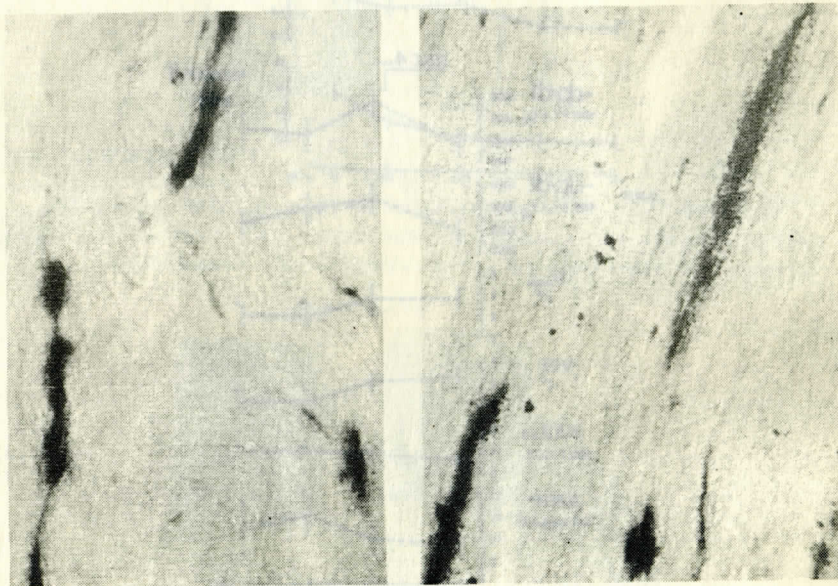


После 4-х часовой перфузии коронарных сосудов перфузоном показатели сократительного статуса миокарда собаки остаются в пределах физиологических норм, а показатели гемодинамики возвращаются к контрольным значениям в течение 30 минут.





Миокард. Окраска гематоксин-эозином. Ув. x500



Активность щелочной фосфатазы. Метод Пирса. Ув. x500

4-х часовая коронарная перфузия сердца собаки перфузолом не вызывает резких нарушений морфофункционального состояния миокарда. Активность оксиредуктаз /1/: НАД-Н<sub>2</sub>, НАДФ-Н<sub>2</sub> диафораз, сукцинатдегидрогеназы не отличается от контроля. Активность щелочной фосфатазы изменяется несущественно /П/ (А.М.Голубев, А.Васильев).

Операции, выполненные с применением постоянной перфузии коронарных артерий препаратом - перфузолем (срок пережатия аорты 35-125 мин)

Протезирование аортального клапана	15
Протезирование митрального и аортального клапанов	8
Протезирование митрального и аортального клапанов + комиссуротомия и аннулопликация трехстворчатого клапана	5
Всего:	28 операций

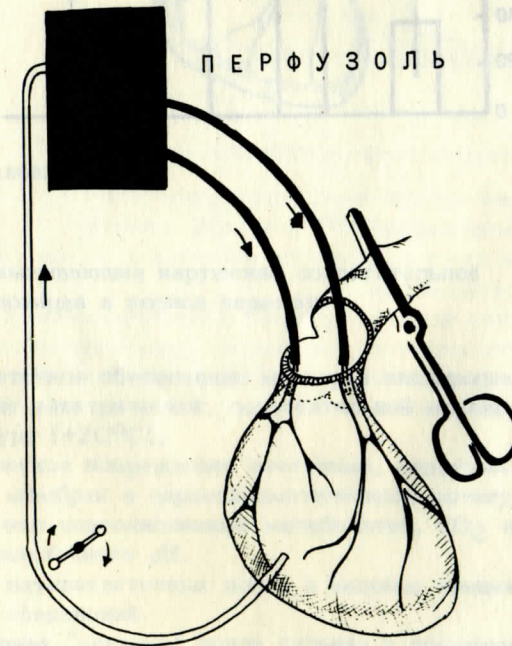
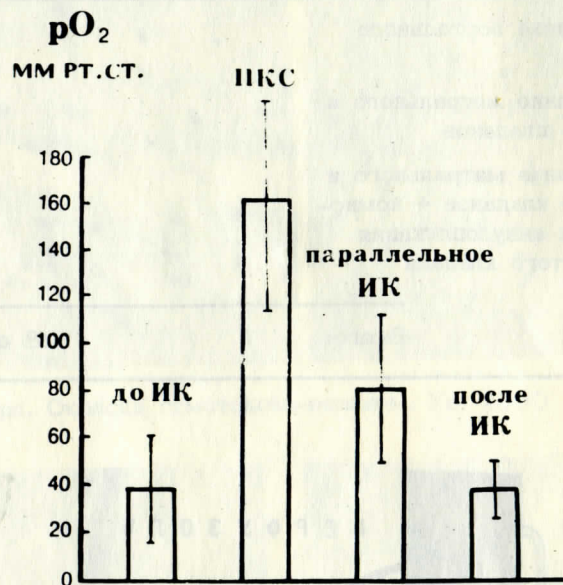


Схема коронарной перфузии при операциях на сердце



Перфузия коронарных сосудов (ПКС) перфузоном обеспечивает высокое содержание кислорода в ткани миокарда на внутрисердечном этапе операции (мониторный контроль  $pO_2$  (И.Н.Ландау); больные с приобретенными пороками сердца).



## ФАРМАКОХОЛОДОВАЯ КАРДИОПЛЕГИЯ ПРЕПАРАТОМ "ФТОРЭМ"

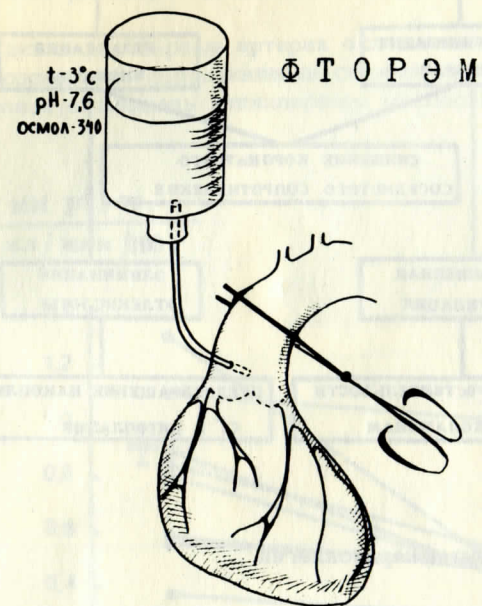
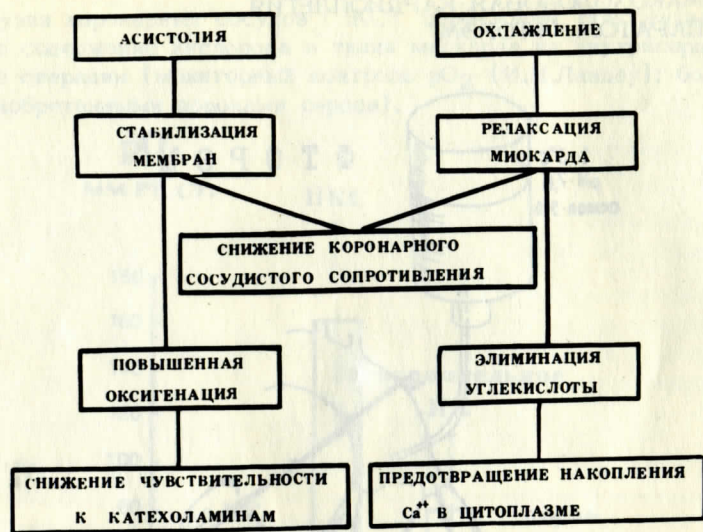


Схема кардиоплегии

Факторы, вызывающие нарушение сократительной функции миокарда в период пережатия аорты:

1. Недостаточное обеспечение миокарда кислородом, несмотря на прекращение электрической, сократительной активности и низкую температуру ( $+20^{\circ}C$ ).
2. Аноксическое повреждение клеточных, лизосомальных, митохондриальных мембран и саркоплазматического ретикулума.
3. Накопление недоокисленных метаболитов,  $CO_2$  и снижение внутри- и внеклеточного pH.
4. Потеря внутриклеточных ионов и падение концентрации богатых энергией соединений.
5. Избыточная "закачка" ионов кальция в постишемическом периоде.
6. Расстройства капиллярного кровотока в миокарде.
7. Освобождение эндогенных катехоламинов.
8. Развитие отека миокарда.





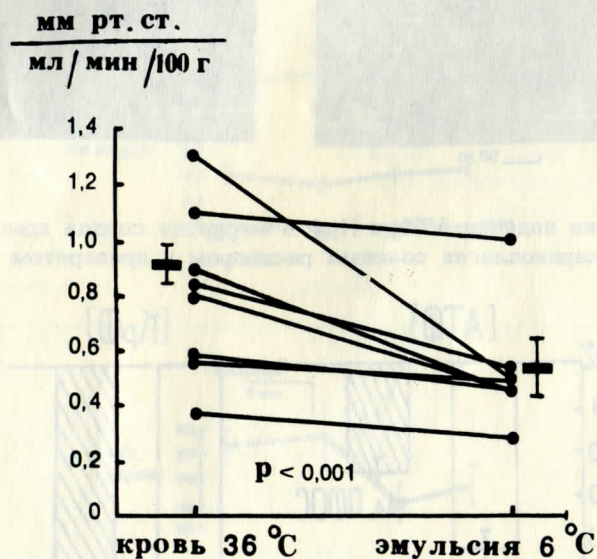
#### Основные компоненты кардиopleгии

#### Эффекты эмульсии перфторуглеродов на миокард

1. Замедление потери внутриклеточного  $K^+$ .
2. Торможение входа  $Ca^{2+}$  в клетку.
3. Снижение чувствительности миокарда к низким дозам катехоламинов и ацетилхолина
4. Уменьшение частоты аритмии в восстановительном периоде
5. Замедление развития ацидоза в остановленном миокарде.
6. Увеличение степени релаксации миофибрилл.
7. Уменьшение тканевого отека.

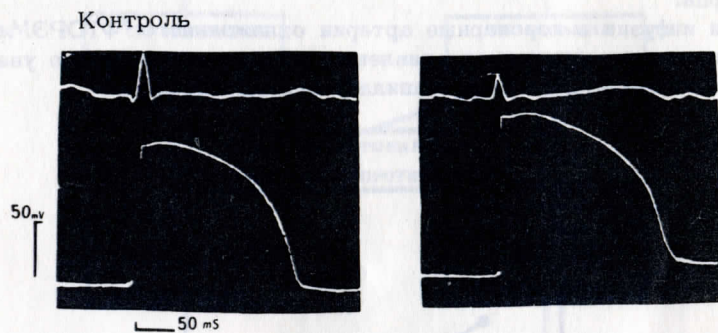
Быстрая асистолия достигается за счет добавления новокаина или солей хлористого калия. Применение охлажденного кардиopleгического раствора сочетается с наружным охлаждением миокарда.

При инфузии в коронарные артерии охлажденного "ФТОРЭМа" коронарное сосудистое сопротивление снижается, что резко увеличивает полезную площадь капиллярного массообмена.

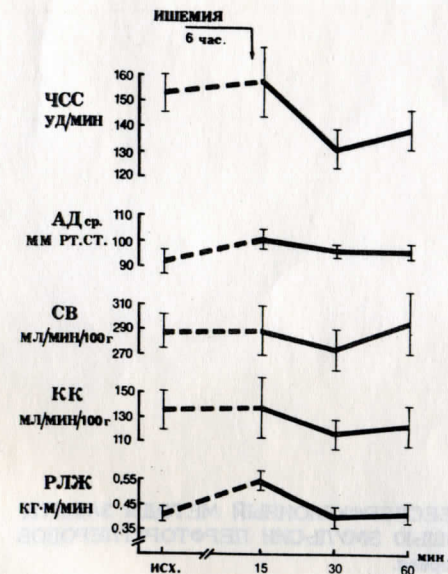
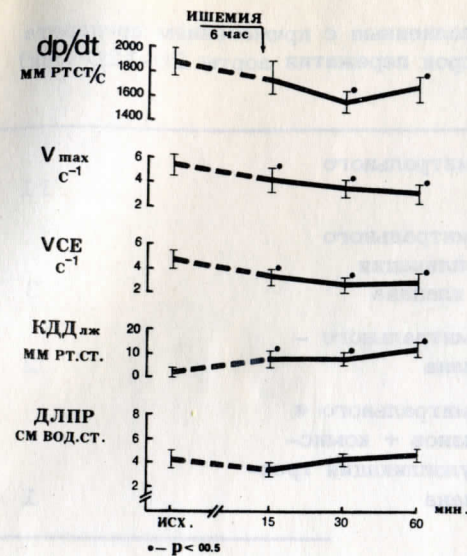
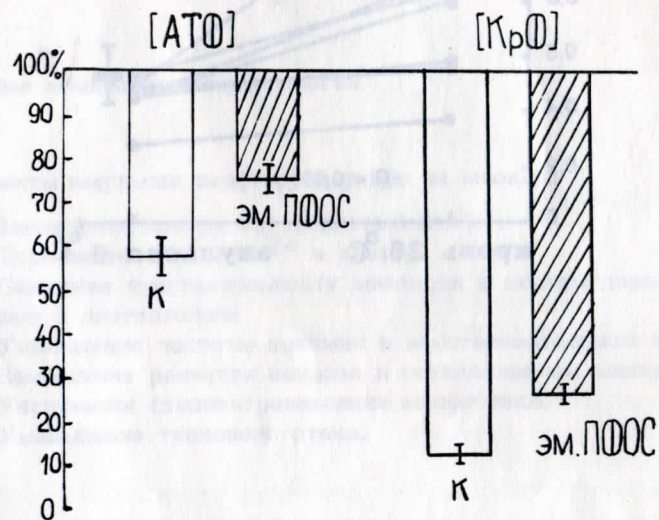




Потенциал действия клеток миокарда кролика через 6 часов после фармакохолодовой кардиоплегии препаратом "ФТОРЭМ"



Сравнение падения АТФ и КрФ в миокарде сердца крыс через час после кардиоплегии солевым раствором и препаратом "ФТОРЭМ"



Через 6 часов кардиоплегии эмульсией перфторуглеродов показатели сократительного статуса миокарда сердца собаки остаются в пределах физиологических норм, показатели гемодинамики не отличаются от контрольных значений.



Операции, выполненные с применением препарата  
"ФТОРЭМ" (срок пережатия аорты 20-120 мин)

---

Протезирование митрального клапана	11
Протезирование митрального клапана + аннулопликация трехстворчатого клапана	3
Протезирование митрального - аортального клапана	2
Протезирование митрального и аортального клапанов + комис- суротомия и аннулопликация трех- створчатого клапана	1

---

Всего: 17 операций

---

ПЕРФУЗИОННЫЙ И БЕСПЕРФУЗИОННЫЙ МЕТОДЫ ЗАЩИТЫ  
МИОКАРДА С ПОМОЩЬЮ ЭМУЛЬСИИ ПЕРФТОРУГЛЕРОДОВ  
Информационный материал

Подготовлено в Институте биологической физики АН СССР

Подписано в печать 20.09.83 г. Уч.-изд.л. 1,1.

Тираж 295 экз. Заказ 3699Р. Цена 13 к. Изд. № 402.

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