

## ***Кровезаменитель — переносчик кислорода на основе эмульсий перфторорганических соединений: люди, события, факты***

**Профессор Н. И. Афонин**

**Общество специалистов трансфузионной медицины, г. Москва**

### **Вместо предисловия**

По роду своей деятельности мне часто приходится выступать с докладами и лекциями по современным проблемам получения и применения компонентов и препаратов крови, кровезамещающих растворов и препаратов парентерального питания перед слушателями курсов по повышению квалификации, студентами медицинских колледжей, врачами лечебно-профилактических учреждений.

Как правило, среди слушателей всегда находятся люди, интересующиеся судьбой кровезаменителя-переносчика кислорода, в основе которого лежали эмульсии перфторорганических соединений. В свое время события, связанные с созданием этого кровезаменителя оживленно обсуждалась на страницах центральных газет и журналов в многочисленных и, часто, противоречивых публикациях. Да и в последние годы средства массовой информации время от времени напоминают нам о прошлых страстях, кипевших вокруг «голубой крови». Выслушав мои ответы и пояснения, слушатели часто обращались ко мне с предложением, опубликовать мои воспоминания о реальных событиях тех лет, ученых и специалистах, принимавших активное участие в исследованиях по созданию принципиально нового кровезаменителя. Многие при этом добавляли с укором: «Ведь Вы руководили лабораторией, в которой создавался новый кровезаменитель, ежедневно общались с интереснейшими личностями, составлявшими гордость советской науки, кому как не Вам — есть о чем рассказать!». Мои сомнения относительно своевременности и целесообразности моего выступления с воспоминаниями рассеял профессор С. И. Донсков, работавший в это время с писателем В. Н. Ягодинским, над книгой «Наследие и последователи А. А. Богданова в Службе крови». С. И. Донсков предложил мне подготовить материалы по созданию эмульсий ПФС для одной из глав этой книги. Эта талантливо написанная книга в ближайшее время выйдет из печати.

Ободренный вниманием и интересом медицинской аудитории к проблеме создания препаратов на основе эмульсии ПФС в СССР и, откликаясь на просьбы моих коллег поделиться своими воспоминаниями, представляю вниманию читателей журнала очерк, посвященный истории развития исследований по этому интересному направлению.

### **Триумф**

В Центральном ордена Ленина и ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательском институте гематологии и переливания крови Минздрава СССР тот памятный день мая 1978 года был не

совсем обычным. В лаборатории академика АМН СССР Н. А. Федорова в присутствии представительной комиссии проводился показательный эксперимент по полному замещению крови кошки на новый кровезаменитель, обладающий способностью переносить кислород, созданный на основе эмульсии перфторорганических соединений. Это знаменательное и весьма ответственное событие с нетерпением ждали, к нему тщательно готовились. И вот, ответственный момент наступил. К операционному столу подходят: доктор медицинских наук В. Б. Козинер, кандидат медицинских наук В. С. Ярочкин, младший научный сотрудник И. Р. Колонина. Им предстояло провести полное обменное замещение крови кошки новым кровезаменителем. По знаку Н. А. Федорова операция началась. Из одного сосуда кровь через иглу порциями вытекала и собиралась в сосуд, а в другой — через систему для переливания растворов в равном объеме вводился кровезаменитель. Проводилась так называемая острая управляемая нормоволемическая гемодилюция крови, позволившая при сохранении стабильности показателей гемодинамики осуществить полное замещение крови раствором кровезаменителя. По мере увеличения объема замещения крови кошки, на жидкость молочного цвета с голубым оттенком, напряжение в лаборатории нарастало. Смолкли разговоры. Скоро крови почти не остается, вместо крови по сосудам животного циркулирует искусственный заменитель крови. Но кошка жива! Проходит час, другой, беспристрастные приборы фиксируют — кровезаменитель работает, переносит кислород от легких к органам и тканям животного. Состояние дыхания и кровообращения при полной замене крови на кровезаменитель отличные! Эксперимент полностью оправдал надежды ученых. Все поздравляют друг друга с успешным экспериментом, особые поздравления принимают авторы нового препарата — сотрудники лаборатории биологически активных эмульсий. Не скрывали своего удовлетворения увиденным и заказчики этого проекта — представители Минздрава и Минобороны СССР. Новый кровезаменитель убедительно продемонстрировал свои уникальные возможности по возмещению смертельной кровопотери и обеспечению жизнедеятельности организма в экстремальных условиях полного обескровливания.

### **История вопроса**

Лечебные свойства донорской крови незаменимы. Однако при использовании донорской крови врачи подчас сталкиваются с рядом трудностей. Во-первых, существует несколько ее групп. И вводить пациенту нужно кровь с учетом групповой и резус

принадлежности. В противном случае — возникают тяжелые осложнения, нередко приводящие к смертельному исходу. Недаром в настоящее время процедуру переливания крови приравнивали к операции по пересадке чужой ткани, которая не может рассматриваться в качестве абсолютно безопасной как в плане возможного развития иммунологических осложнений, так и существующего риска переноса инфекционных и вирусных заболеваний. Во-вторых, сроки хранения донорской крови ограничены и составляют от 30 до 45 суток с момента ее заготовки в зависимости от состава консервирующего раствора, который был использован при заготовке крови. В-третьих, существует дефицит доноров и, соответственно, не могут быть полностью решены трудности с обеспечением донорской кровью все возрастающих нужд современной медицины. В-четвертых, несмотря на все усилия, предпринимаемые специалистами службы крови, до настоящего времени проблема вирусной безопасности донорской крови окончательно не решена. Таким образом, существует риск переноса вирусов гепатитов В, С, D, E, G, ВИЧ-инфекции, герпеса, цитомегаловируса и других заболеваний с переливаемой кровью. Кроме того, после введения донорской крови возможно развитие иммунологически обусловленных осложнений, а также реакций и осложнений другой природы. Трудности, связанные с применением донорской крови, могут быть преодолены, если медицина получит в свое распоряжение ее заменитель. Но создание полноценного заменителя крови — это задача колоссальной сложности! «Кровь — сок особенного свойства», говорит у Гёте Мефистофель. Особенность крови заключается в том, что она выполняет много разнообразных функций. Кровь не только снабжает ткани организма питательными веществами, содержит антитела, играющие роль защитников организма, не только переносит гормоны, белки, углеводы, электролиты, не только регулирует водно-минеральный обмен, кислотно-щелочное равновесие и уносит от органов конечные продукты обмена веществ, которые выводятся почками, печенью, кишечником, потовыми железами и с выдыхаемым воздухом через легкие. Кровь транспортирует кислород и углекислый газ, с ее помощью осуществляется дыхание. У человека и высших животных процесс дыхания обеспечивается за счет гемоглобина, особого железосодержащего белка, находящегося в эритроцитах. Эритроциты, через полупроницаемые стенки капилляров легочных альвеол соприкасаются с вдыхаемым воздухом, при этом 1 г гемоглобина химически связывает около 1,34 мл кислорода. Из легких эритроциты разносят кислород по всему организму, обеспечивая его жизнедеятельность. В природе не существует соединений, способных заменить в этом отношении гемоглобин, а неоднократно предпринимаемые попытки создать их искусственно и заставить выполнять, так называемую, дыхательную функцию крови не приводили к желаемому результату.

### Начало

Прологом к описанному в начале нашей статьи эксперименту послужили результаты научных исследований, проводившихся в течение нескольких предыдущих лет. В 1966 году американские ученые Л. Кларк и Ф. Голлан продемонстрировали способность перфторуглеродных соединений (ПФС) физически растворять и переносить кислород, в том числе в ставшем потом знаменитом опыте. Живая крыса с привязанным к хвосту грузом, помещалась в сосуд с ПФС насыщенным кислородом. Груз увлекал крысу на дно сосуда. К удивлению присутствующих при эксперименте сотрудников она, будучи, «утопленной» в жидкости, не погибла, но продолжала жить и дышать! Но вдыхала она при этом не воздух, а жидкость. Кислород для поддержания жизни организм крысы получал из заполнившей ее легкие перфторорганической жидкости, в которой было растворено большое количество этого газа. В свое время мы не раз демонстрировали подобный эксперимент, вызывая при этом нескрываемый восторг у сотрудников института. И действительно, было чему удивляться — «сухопутное» млекопитающее, как рыба дышало кислородом, растворенным в жидкости. Если гемоглобин крови химически связывает кислород, то ПФС, в условиях высокого парциального давления кислорода в легких, равном 100 мм. рт. ст., физически растворяют его, проходя через капилляры альвеол легких. После этого открытия, стало очевидно, что открывается фантастическая возможность в разработке синтетических кровезаменителей, обладающих способностью переносить кислород и, тем самым, выполнять одну из основных функций крови. Через три года после проведения экспериментов Л. Кларка и Ф. Голланда Роберт Гейер в своем докладе сообщил о возможном применении ПФС в 18 различных областях медицинской науки. Он проводит серию успешных экспериментов, тотально замещая кровь подопытных животных созданной в его лаборатории эмульсией ПФС.

В том же 1969 году профессор Зоя Алексеевна Чаплыгина, возглавлявшая лабораторию кровезаменителей Ленинградского научно-исследовательского института гематологии и переливания крови Минздрава РСФСР начала проводить исследования по этому направлению. Руководивший в то время институтом профессор (ныне академик РАМН) В. Н. Шабалин активно поддержал и всемерно способствовал развитию этих работ в институте. В 1972 году в Центральном НИИ гематологии и переливания крови группе сотрудников лаборатории кровезаменителей, в которой в то время проводились интенсивные работы по созданию кровезаменителя — переносчика кислорода на основе полимера гемоглобина, поручается начать исследования по новому для них направлению — созданию эмульсии ПФС. В состав поисковой группы были включены: старший научный сотрудник кандидат химических наук Н. В. Коновалова, младшие научные сотрудники: Н. Л. Иванова и Е. Е. Каллер, два старших инженера: Ю. Д. Апросин и Д. П. Сидяров. Возглавлял лабораторию известный ученый

дважды лауреат Государственной премии СССР профессор Г. Я. Розенберг, под руководством которого в свое время были разработаны и внедрены в промышленное производство важнейшие лечебные средства: сухая донорская плазма, противошоковый препарат Полиглокин, регулятор кислотно-щелочного состояния Лактосол. В результате — в 1975 году группа создает первые образцы «нашей» эмульсии, повторяет опыты Р. Гейера на крысах. Почему речь шла о создании именно эмульсий ПФС, а не об использовании чистых ПФС для получения кровезаменителя? Дело в том, что ПФС в природе не существуют. Они были созданы человеком по образцу и подобию природных углеводов, в которых атомы водорода были замещены на атомы фтора. В результате этого химикам удалось получить вещества с уникальными свойствами. Было установлено, что ПФС являются химически инертными. Они не вступают в реакции с другими веществами. По меткому выражению академика АН СССР И. Л. Кнунянца: «ПФС благороднее благородных металлов». Даже золото, скажем, растворяется в «царской водке» — смеси азотной и серной кислот; стальная проволока, внесенная в сосуд, содержащий фтористый водород самопроизвольно вспыхивает и горит как бенгальская свеча. ПФС не реагируют с кислотами, щелочами, устойчивы к действию самых сильных окислителей, не растворяются в других веществах. ПФС растворяют до 50 объемных % кислорода. Для сравнения напомним, что вода растворяет только 2 объемных %, а эритроциты натуральной крови — 18 объемных % кислорода. Физически ПФС представляют собой бесцветные, маслообразные, не смешивающиеся с водой жидкости с высокой плотностью, практически в 2 раза тяжелее воды. Следовательно, внутривенное введение таких жидкостей неизбежно привело бы к развитию закупорки (эмболии) кровеносных сосудов. Человеку можно внутривенно вводить только водные эмульсии с достаточно малым (не более 0,3 микрона) диаметром частиц. Получение устойчивых водных эмульсий ПФС связано с использованием особых эмульгаторов — синтетического и природного происхождения. Капелька ПФС, несущая растворенный кислород, есть рукотворная модель эритроцита. Тончайшая оболочка из стабилизатора предохраняет ее от слияния с другими частицами эмульсии, в тоже время не препятствует ПФС отдавать растворенный кислород клеткам периферических тканей. Подобные уникальные физико-химические характеристики ПФС не могли не заинтересовать ученых многих стран.

### На крыльях вдохновения

Положительные результаты на начальных этапах изучения свойств ПФС, полученные независимо друг от друга учеными Ленинграда и Москвы, стремительно развивающиеся аналогичные разработки за рубежом, заинтересованность оборонного комплекса СССР в этих исследованиях, привели к пониманию необходимости максимального ускорения работ по данному направлению.

С этой целью в Центральном НИИ гематологии и переливания крови (ЦНИИГПК) в 1976 году было организовано новое отдельное структурное подразделение — лаборатория биологически активных эмульсий. Мне поручили руководить этой лабораторией. Для лаборатории выделяются необходимые штаты, производственные помещения, приобретается современное научное и технологическое оборудование, обеспечивается достойное финансирование проводимых работ.

В это время нами разрабатывается, а Министерством здравоохранения СССР утверждается, отдельная закрытая программа научно-исследовательских работ, объединившая усилия взрослых коллективов ученых Ленинграда и Москвы. Постепенно, по мере возникновения новых задач, соисполнителями программы по отдельным направлениям и разделам исследований становились десятки институтов и лабораторий различных министерств и ведомств. Координацию работы теперь уже сотен специалистов-химиков, физиков, технологов, инженеров, биологов, врачей, токсикологов осуществляла наша лаборатория, которая решением Минздрава СССР была назначена головной по этому проекту. Результаты исследований организаций, участвовавших в выполнении научно-исследовательских работ по программе, утвержденной Минздравом СССР, регулярно рассматривались в ЦНИИГПК на заседаниях Проблемной комиссии союзного значения по кровезаменителям и препаратам крови. В зависимости от полученных результатов осуществлялось оперативное корректирование сроков выполнения отдельных этапов исследований, подключались новые исполнители, планировались необходимые виды работ. Председателем Проблемной комиссии в то время был директор ЦНИИГПК член-корреспондент АМН СССР (ныне академик РАМН) профессор О. К. Гаврилов, обладавший огромным научным потенциалом, высоким чувством новизны и научной интуицией, который много сил, времени и внимания уделял этому перспективному направлению научных исследований. Неоднократно О. К. Гаврилову и мне приходилось докладывать руководству Минздрава СССР о ходе выполнения программы работ по созданию кровезаменителя.

Перед нами стояла очень серьезная проблема, найти единственно правильное решение в задаче со многими неизвестными. Во-первых, требовалось разработать методы синтеза и очистки ПФС и поверхностно-активных веществ (ПАВ) различных классов. Осуществить их наработку и очистку для проведения первичных физико-химических и биологических исследований. Во-вторых, из большого числа вновь синтезированных ПФС и ПАВ предстояло осуществить выбор наиболее перспективных кандидатов для создания на их основе эмульсий, отвечающих нашим задачам. В-третьих, необходимо было разработать рецептуру и лабораторную технологию получения стабильных эмульсий, способных храниться длительное время. В-четвертых, требовалось решить вопрос о способе стерилизации эмульсий. В-пятых, предстоя-



ло провести многочисленные физико-химические и медико-биологические эксперименты для подтверждения функциональной эффективности и безопасности эмульсий ПФС для животных и человека. В следующей задаче планировалось подобрать, если это будет возможным, для готовой эмульсии гемодинамический компонент из числа применяющихся в клинических условиях кровезаменителей или создать новый препарат для этой цели.

Объединение усилий ученых различных специальностей многих научных коллективов приносило заметные плоды. Ведущие институты АН СССР и Минхимпрома под руководством Героя Социалистического Труда академика И. Л. Кнунянца осуществили синтез целого ряда новых ПФС, отработали методы их выделения и тонкой очистки. Большой вклад в решение сложнейших задач по этому направлению внесли ученые: Института элементарноорганических соединений АН СССР — К. Н. Макаров, Л. Л. Гервиц, Н. С. Мирзабекянц; Государственного института прикладной химии (ГИПХ) Минхимпрома СССР — И. Л. Серушкин, Б. Н. Максимов, В. С. Асович; Пермского филиала ГИПХ — В. Ф. Заболотских, В. С. Шайдуров; Кирово-Чепецкого химического комбината В. С. Симоненко и другие. Одновременно в Научно-исследовательском институте органических полупродуктов и красителей Минхимпрома СССР под руководством заведующего отделом кандидата химических наук Г. И. Быстрицкого и старшего научного сотрудника кандидата химических наук Ц. М. Гельфер разрабатывалась технология синтеза, производства и очистки поверхностно-активных веществ (ПАВ) на основе блоксополимеров окиси этилена и окиси пропилена. На Харьковском предприятии по производству бактериальных и вирусных препаратов Минздрава СССР работами по производству и очистке фосфолипидов яичного желтка руководил главный инженер Ю. П. Темиров. Группа ученых кафедры коллоидной химии химического факультета Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова под руководством доцента кандидата химических наук З. Н. Маркиной изучали физико-химические свойства новых ПФС и ПАВ. В Ленинградском НИИ гематологии и переливания крови (ЛНИИГПК) в лаборатории кровезаменителей над этой проблемой успешно трудилась группа сотрудников под руководством опытного ученого кандидата химических наук И. Н. Кузнецовой. После смерти профессора З. А. Чаплыгиной руководство этой лабораторией осуществляла талантливая ученица Зои Алексеевны — кандидат медицинских наук Л. Д. Седова, много лет и сил посвятившая разработке кровезаменителей. ЛНИИГПК к этому времени возглавил профессор Е. А. Селиванов — крупный ученый и большой энтузиаст проблемы кровезаменителей, который руководил в институте работами по другому перспективному направлению — созданию кровезаменителя-переносчика кислорода на основе молифицированного гемоглобина. Прекрасно представляя сложность работы по этим направлениям, Е. А. Селиванов постоянно контролировал ход

научно-исследовательских работ по эмульсиям ПФС в институте, помогал устранять периодически возникавшие трудности, всемерно поддерживал своих сотрудников.

Без задержки новые компоненты будущего кровезаменителя и экспериментальные образцы эмульсий ПФС передавались из лаборатории биологически активных эмульсий ЦНИИГПК во многие крупнейшие научные центры страны, где они подвергались химическим, физическим, биологическим, токсикологическим и медицинским исследованиям. В проведении этих работ принимали участие известные российские ученые: Е. Н. Мешалкин, Е. Е. Литасова, В. С. Сергиевский, Т. И. Нароушвили (Новосибирский НИИ патологии кровообращения); А. Л. Кривошапкин, Т. В. Семеньева (Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии); А. П. Савинов (Волгоградский медицинский институт); В. Е. Платонов, Н. В. Попкова (Новосибирский институт органической химии СО АН СССР); Л. А. Седова, Н. Н. Пятовская, Н. И. Кочетыгов (ЛНИИГПК); П. А. Протопопов (Волгоградский политехнический институт); Н. А. Онищенко (Институт трансплантации органов и тканей); В. Д. Захаров (МНТК — Микрохирургия глаза) и многие другие. В процессе решения этой проблемы, сложнейшей по задачам и наукоемкой по огромному объему выполняемых исследований, учеными различных специальностей вырабатывались Медико-технические требования к эмульсиям ПФС как основы будущего кровезаменителя-переносчика кислорода. Необходимость и важность этих исследований для судьбы кровезаменителя можно продемонстрировать на следующем примере. Серьезный недостаток эмульсий, который доставлял нам много забот, состоял в том, что ПФС задерживались в организме экспериментальных животных на весьма длительный период. Из кровеносного русла выводились не все количество введенных в виде эмульсий ПФС, значительная их часть оседала в органах — печени, селезенке, легких и т. д., причем надолго — от 8 суток до полутора и более лет. Правда, в результате тщательных патоморфологических исследований мы установили, что никаких патологических изменений в этих органах не наблюдалось. Однако установленный факт кумуляции ПФС в органах наводил на тревожные размышления, неизвестно было, что может случиться в отдаленные сроки, скажем, через 10–15 лет после введения эмульсии. Дальше — больше. При проведении этих работ выяснилось: длительно удерживаются в организме стабильные эмульсии. А для эмульсии стабильность являлась одним из важнейших требований, ведь предполагалось готовый препарат хранить годами и желательно при комнатной температуре. Другие классы ПФС — напротив, быстро выводились из организма, но при этом образовывали нестабильные эмульсии, частицы которых спустя несколько часов после их получения начинали укрупняться и оседать на дно пробирки. Проблема была решена путем сочетания ПФС с противоположными свойствами: с коротким периодом выведения, но дающие неста-

бильные эмульсии, с долго задерживающимися в организме, но образующие стабильные эмульсии.

Огромный объем научно-исследовательских работ по апробации эмульсий ПФС был выполнен в лабораториях ЦНИИГП под руководством ведущих ученых с мировым именем таких, как: академик АМН СССР Н. А. Федоров, профессора: Н. А. Горбунова, Г. И. Козинец, М. Н. Хохлова, Н. М. Неменова, П. С. Васильев, Г. В. Сукиян, С. И. Донсков, Т. В. Полушина.

Выдающийся вклад в решение проблемы создания кровезаменителя — переносчика кислорода на основе эмульсий ПФС внесли сотрудники лаборатории биологически активных эмульсий ЦНИИГП: В. К. Алексеева, Ю. Д. Апросин, О. К. Алешина, Н. Н. Доронина, Д. П. Сидяров, Е. В. Терешина, О. С. Смелова, О. П. Плетенева, О. Б. Павлова-Вережкина, Ю. Р. Рыболовлев, Т. К. Пуяткина, Л. В. Новопашина, Е. В. Лазаренко, О. Э. Оксинайд, Н. Н. Контуганов, У. У. Ахьянов, Ю. А. Константинов, В. Е. Козырев, С. М. Панченко, И. В. Романовская и другие.

В те годы в состав лаборатории входило несколько групп сотрудников различных специальностей: химики, биологи, токсикологи, врачи, инженеры, работа которых проводилась по единому плану, который предусматривал одновременное выполнение многосторонних исследований фундаментального и прикладного уровней. Подобное целевое планирование позволяло в короткие сроки решать серьезные научные и организационные проблемы. Сотрудниками лаборатории в период 1976—1989 гг. был выполнен огромный объем научно-исследовательских работ, получены важнейшие результаты по различным направлениям. Так, решая задачу создания системы эмульгаторов для получения стабильных эмульсий ПФС, нами проводились уникальные исследования по изучению коллоидно-химических характеристик новых ПАВ и ПФС. В этих кропотливых экспериментах были испытаны сотни образцов эмульгаторов и ПФС различных классов. Предстояло отобрать из большого числа новых соединений, синтезируемых в нескольких организациях страны, только те образцы, которые отвечали бы, по крайней мере, двум основным требованиям: первое — образование устойчивых эмульсий ПФС и, второе — отсутствие токсических эффектов в опытах на животных. Одновременно исследовали: кинетику насыщения кислородом эмульсий ПФС; динамику окислительных процессов в тканях лабораторных животных при полном замещении крови эмульсией ПФС; состояние кровообращения и кислородного снабжения организма в условиях полного замещения крови; кинетику выведения ПФС из органов животных; оценивали безопасность компонентов кровезаменителя для человека по константе их биологической активности; процессы кроветворения у животных после острой кровопотери, замещенной кровезаменителем переносчиком кислорода и т. д. Даже далеко не полное перечисление проводившихся в нашей лаборатории работ, показывает насколько обширными и многоплановыми были исследования.

Образно выражаясь, над созданием кровезаменителя — переносчика кислорода работала вся страна! Сложился уникальный межотраслевой коллектив ученых — сотрудников многих ведущих научных организаций, объединенных одной целью — создать кровезаменитель-переносчик кислорода. В результате к 1979 году совместными усилиями ученых Ленинградского и Центрального НИИ гематологии и переливания крови была разработана оригинальная технология производства водной тонкодисперсной (размер частиц 0,1—0,3 мкм) эмульсии смеси ПФС (перфтордекалин и перфтортрипропиламин), стабилизированной двухкомпонентным эмульгатором (проксанол П-268 и фосфолипиды яичного желтка).

В начале 70-х годов эмульсии получали с помощью ультразвука. Однако впоследствии было установлено, что при воздействии ультразвуковых колебаний происходило выделение свободных ионов фтора, обладающих токсическим действием. К тому же возможность получения промышленных партий эмульсий ПФС с использованием ультразвуковой технологии представлялась маловероятной. Последующие поиски привели к использованию механических миксеров — гомогенизаторов, способных развивать высокие давления в реакционной камере. Исходная смесь ПФС вместе с раствором ПАВ подвергалась многоступенчатой гомогенизации: прибор впрыскивал ее порциями под высоким давлением, порядка 500—600 атм. — через микроскопические отверстия в камеру, где и происходило образование эмульсии. Из камеры эмульсию направляли в специальную центрифугу для отделения более крупных частиц, которые не должны были попасть в готовый продукт, иначе они резко ухудшали его физико-химические и биологические свойства. Таким способом мы добивались того, что размеры частиц готовой к применению эмульсии находились в тех параметрах, о которых сказано выше. Готовую эмульсию стерилизовали и разливали по флаконам. Опыты показали, что эмульсия не выдерживает высоких температур — выше 110 °С, а стерилизация, как известно, проводится при более высоких температурах и при повышенном давлении. Надо отметить, что нам пришлось много поработать над выбором способа стерилизации эмульсии, прежде чем был найден выход из этого сложного положения. Была разработана новая технология, которая позволяла проводить весь процесс получения эмульсии в единой стерильной замкнутой системе под высоким давлением. Одновременно использовались и традиционные методы стерильной фильтрации и пастеризации, что обеспечивало получение стерильной эмульсии с заданными физико-химическими характеристиками.

Созданный нами препарат получил название «Перфукол». С этого времени перфукол поступил на широкие доклинические испытания, во время которых нужно было подготовить многочисленные экспериментальные материалы для представления их в Фармакологический Комитет Минздрава СССР с целью получения разрешения на проведение клинических испытаний препарата.

За рубежом разработки кровезаменителя продвигались еще стремительней. Появилась информация о создании японской фармацевтической компанией «Грин Кросс Корпорэйшн» препарата Флюосол-ДА, который в апреле 1978 года был перелит в медицинском центре г. Фукусима 65-летнему пациенту, оперированному по поводу рака предстательной железы. Больной потерял много крови, а в больнице не оказалось достаточного количества донорской крови нужной группы. Впервые искусственный препарат должен был заменить утраченные при кровопотере эритроциты, а не вообще дефицит крови пациента. В течение часа — пока в урологическое отделение больницы не доставили совместимую эритроцитную массу — литр препарата Флюосол-ДА, введенный в сосудистое русло обеспечивал снабжение органов большого кислородом. После этого Флюосол-ДА был перелит еще восьми японским пациентам и одному гражданину США, который потерял много крови, но отказался от переливания донорской крови по религиозным убеждениям. Для спасения жизни ему пришлось перелить три литра Флюосола-ДА. В 1979 году количество больных, которым переливали этот препарат, насчитывало уже около 200 человек! Число зарубежных стран и научных центров, в которых активно проводятся исследования по созданию аналогичных препаратов, неудержимо росло. Разработки щедро финансировались из государственных фондов, а также за счет частных компаний и фирм, хотя, справедливости ради, хочу сразу подчеркнуть, что эти исследования так и не вышли за рамки лабораторных поисков. Соответственно резко выросло количество научных и научно-популярных статей в ведущих специализированных зарубежных журналах. Нет публикаций только из лабораторий СССР. Почему? Дело в том, что в СССР исследования так или иначе, связанные с разработкой кровезаменителей — переносчиков кислорода на основе эмульсии ПФС и модифицированного гемоглобина до 1979 года проводились в закрытом режиме. И только после обращения Ученого Совета и руководства ЦНИИГПК в Минздрав СССР с соответствующей просьбой нам разрешили публиковать результаты работ, посвященных изучению физико-химических и биологических свойств эмульсий ПФС и их компонентов. Технологические аспекты нашей работы оставались закрытыми для публикаций в открытой печати. С 1979 года статьи советских ученых по упомянутым направлениям работ начали активно появляться на страницах отечественных, а затем и зарубежных журналах. На III Советско-Американском симпозиуме «Переливание крови, ее компонентов, кровезаменителей и предупреждение гепатита», прошедшем в ЦНИИГПК 4—5 июня 1984 года отдельное заседание было посвящено кровезаменителям с функцией переноса кислорода. В своих докладах профессора — Г. Мосс (США) и Г. Я. Розенберг дали оценку современного состояния работ по кровезаменителю — переносчику кислорода на основе модифицированного гемоглобина. Академик АМН СССР Н. А. Федоров рассказал об особенностях га-

зообмена у животных после замещения кровопотери эмульсией ПФС. Мой доклад был посвящен вопросам развития исследований в СССР по разработке кровезаменителя переносчика кислорода на основе эмульсии ПФС.

В 1979 году работы по созданию кровезаменителя на основе ПФС начали проводить в Институте биологической физики (ИБФ) АН СССР. Несколько лет коллектив лаборатории под руководством профессора Ф. Ф. Белоярцева и директора ИБФ члена-корреспондента АН СССР Г. Р. Иваницкого активно трудился над созданием эмульсии ПФС.

В газетах и журналах тех лет регулярно появлялись многочисленные публикации о работах, проводившихся в ЦНИИГПК и ИБФ по созданию кровезаменителя на основе эмульсий ПФС, вызывая тем самым у сотрудников этих институтов настроение соперничества. «Голубая кровь» — так окрестили журналисты эмульсию ПФС в своих публикациях, которые часто содержали противоречивую информацию, от восторженных репортажей до полного скептицизма.

#### Будни

В 1984 году Фармакологический Комитет Минздрава СССР разрешил проведение клинических испытаний двух оригинальных эмульсий ПФС: перфукол — разработанный в ЦНИИГПК и ЛНИИГПК и перфторан — созданный в ИБФ АН СССР. К сожалению, в процессе проведения клинических испытаний были выявлены побочные отрицательные эффекты у обоих препаратов, которые не возможно было установить на этапе их экспериментального изучения. Зарубежные исследователи также потерпели серьезную неудачу. В начале министерство здравоохранения Японии не разрешило широкое применение Флюосола-ДА в клинике и потребовало провести дополнительную проверку результатов уже проведенных клинических испытаний. Затем Комитет по продуктам питания, лекарствам и переливанию крови США запретил применение Флюосола-ДА в клиниках США. Основанием для такого решения послужила малая кислородная емкость и побочные реакции, выявленные в условиях клинических испытаний Флюосола-ДА. Не был принят этот препарат и в таких странах, как Канада, Италия, Голландия, Бельгия и других, куда он был представлен Японией. Более того, в этих странах было принято решение, запрещающее изготовление таких препаратов для продажи.

Таким образом, первые препараты, проходившие клинические испытания, перфторан и перфукол в СССР и Флюосол-ДА в Японии и США, обладали рядом серьезных недостатков, характерных для всех эмульсий первого поколения. В связи с этим клинические испытания этих препаратов были прекращены, а перед авторами была поставлена задача: продолжить работу по их совершенствованию.

Постепенно, параллельно с развитием в стране пресловутых процессов перестройки, ускорения и гласности, закончившихся развалом СССР, снижалось финансирование науки вообще и по нашему на-



правлению, в частности. Перестроечные процессы коснулись и некоторых ведущих институтов, в которых проводились исследования по кровезаменителям — переносчикам кислорода. ЦНИИГПК был преобразован во Всесоюзный гематологический научный центр. Многие научные направления, успешно развивавшиеся до этого в ЦНИИГПК, стали не соответствовать научному профилю Центра. Как следствие — в 1989 году состоялась передача из Гематологического центра научной тематики по созданию эмульсий ПФС, а также по разработке препаратов парентерального белкового питания, оборудования и штатов этих лабораторий во Всесоюзный НИИ технологии кровезаменителей и гормональных препаратов Минмедпрома СССР. Из Гематологического центра в этот институт вместе с руководителями перешла и часть сотрудников названных лабораторий. Однако проблема эмульсий ПФС не получила должного понимания у тогдашнего руководства Минмедпрома, а значит и необходимой финансовой поддержки. Впрочем, в скором времени и сам Минмедпром перестал существовать.

В 1990 году ИБФ АН СССР был разделен на два самостоятельных института: Институт биофизики клетки под руководством профессора Е. Е. Фесенко и Институт теоретической и экспериментальной биофизики под руководством члена-корреспондента АН СССР Л. М. Чайлахяна. Участь раздела не обошла стороной и лабораторию медицинской биофизики бывшего ИБФ, где до этого успешно проводились работы по созданию перфторана. Ее штаты были разделены между двумя новыми институтами. Сократилось финансирование. Исследования по созданию эмульсий ПФС в нашей стране постепенно замирали. Впрочем, печальная участь забвения ожидала и кровезаменитель-переносчик кислорода на основе модифицированного гемоглобина, а также и другие кровезамещающие препараты.

Проблема кровезаменителей в глазах тогдашних руководителей министерств здравоохранения и медицинской промышленности, по-видимому, представлялась не актуальной. На состоявшемся в 1991 году в г. Кирове III Всесоюзном съезде гематологов и трансфузиологов (последнем в СССР) докладов по всему спектру кровезаменителей уже не было. Повестка съезда была заполнена сообщениями гематологов. В предыдущие годы такого пренебрежительного отношения к кровезаменителям, имеющим важнейшее значение для здравоохранения мирного времени, а тем более в условиях возникновения чрезвычайных ситуаций, нельзя было представить, как говорят, даже в дурном сне. Может быть, это было правильно? Может быть, нашему здравоохранению уже не нужны были больше современные отечественные кровезаменители, а препара-

ты следует покупать за рубежом? Вряд ли это так. Сложившиеся обстоятельства привели к крайне негативным последствиям. Из этого важного для страны научного направления ушли люди, многие годы успешно и результативно проводившие исследования по созданию гемокорректоров противошокового и дезинтоксикационного действия, солевых растворов и препаратов парентерального питания.

В 1992 году нашей уже совсем небольшой группе научных сотрудников, пришлось вновь поменять место работы. Директор Института клинической и экспериментальной иммунологии Минздрава России академик РАМН В. Н. Шабалин согласился с предложением о продолжении работ по изучению эмульсий ПФС в этом институте.

### Вместо эпилога

Перфторан выпускается созданным в 1991 году в г. Пущино, Московской области одноименным акционерным обществом «Перфторан», генеральный директор С. Ю. Пушкин. Препарат разрешен для клинического применения.

В Москве, в институте геронтологии под руководством доктора биологических наук Е. В. Терешинной и в Санкт-Петербургском НИИ гематологии и трансфузиологии (бывший ЛНИИГПК) под руководством доктора биологических наук И. Н. Кузнецовой продолжают проводить исследования по изучению свойств эмульсий ПФС.

Зарубежные препараты на основе эмульсии ПФС не получили разрешения на клиническое применение. В некоторых странах продолжают исследования по созданию и изучению эмульсий ПФС.

### Справка

Сотрудниками лаборатории биологически активных эмульсий опубликовано свыше 250 научных статей.

По результатам проведенных исследований 9 сотрудников нашей лаборатории защитили кандидатские диссертации, среди них: Апросин Ю. Д., Сидяров Д. П., Терешина Е. В., Ахсянов У. У., Контуганов Н. Н., Логинова Л. Н., Панченко С. М., Плетенева О. П., Путятин Т. К. Позднее Е. В. Терешина защитила и докторскую диссертацию.

При выполнении плановых научно-исследовательских работ по программе создания кровезаменителя-переносчика кислорода на основе эмульсии ПФС, только сотрудниками нашей лаборатории было получено свыше 20 авторских свидетельств СССР на изобретения, что явилось признанием новизны и оригинальности, проведенных нами работ.