

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ПУЩИНСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФИРМА "ПЕРФТОРАН"
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФИРМА "ФТОР"

П Е Р Ф Т О Р А Н

ПЛАЗМОЗАМЕНИТЕЛЬ
С ГАЗОТРАНСПОРТНОЙ ФУНКЦИЕЙ



Perftoran
Ftor

Издание
к выпуску подготовил

доктор биологических наук

Воробьев
Сергей Иванович

СОДЕРЖАНИЕ

Основная информация		стр.
	1. Характеристика препарата	3
	2. Химический состав	3
	3. Показания к применению	5
	4. Противопоказания	6
	5. Побочные эффекты	6
	6. Взаимодействие с другими лекарствен- ными препаратами	6
	7. Дозировка и способ введения	7
	8. Меры предосторожности	8
	9. Срок годности препарата и рекомендации по хранению	8
	10. Упаковка	9
	11. Название и адрес фирмы — изготовителя	9
Фармакология		
	А. Эффективность применения	10
	1. Газотранспортные свойства	10
	2. Реологические свойства	19
	3. Мембранотропные свойства	20
	4. Иммунотропные свойства	22
	5. Противоишемические свойства	22
	Б. Безопасность применения.	22
	1. Острая токсичность	22
	2. Хроническая токсичность	23
	3. Результаты изучения канцерогенности . .	24
	4. Результаты изучения эмбриотоксичности.	26
	5. Результаты изучения мутагенности	26
	6. Результаты изучения иммунотропности . .	27
	7. Фармакокинетика	27
	8. Выведение из организма	28
	9. Фармакодинамика	31

Клинические результаты	1. Использование эмульсии Перфторан в нейрохирургии	32
	2. Использование эмульсии Перфторан в трансплантологии	34
	3. Влияние эмульсии Перфторан на систему газообмена у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой	36
	4. Применение эмульсии Перфторан у больных с поражением сосудов нижних конечностей	38
	5. Применение эмульсии Перфторан при нарушении микроциркуляции, тканевого газообмена и метаболизма	39
Библиография	43

ОСНОВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

1. ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТА.

Перфторан — препарат, представляющий собой 10 об.% субмикронную эмульсию на основе перфторорганических соединений (ПФОС) с газотранспортной функцией.

Перфторан обладает полифункциональным действием:

- улучшает газообмен и метаболизм на уровне тканей;
- повышает кислородный транспорт крови;
- является мембраностабилизатором;
- улучшает кровоток и периферическую микроциркуляцию;
- восстанавливает центральную гемодинамику;
- обладает отчетливым протекторным действием на миокард;
- обладает сорбционными и диуретическими свойствами;
- является блокатором медленно входящих кальциевых токов.

2. ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ.

Препарат представляет собой эмульсию белого цвета с голубоватым оттенком.

Состав:

$C_{10}F_{18}$	— перфтордекалин (Mw = 462D)	— 13 г
$C_{12}F_{23}N$	— перфторметилциклогексилпиперидин (Mw = 595D)	— 6.5 г
ПАВ	— проксанол — 268 (Mw = 8000D, ПОПР < 20%)	— 4.0 г
NaCl	— натрия хлорид	— 0.6 г
KCl	— калия хлорид	— 0.039 г
$MgCl_2$	— магния хлорид	— 0.019 г
$NaHCO_3$	— натрия гидрокарбонат	— 0.065 г
NaH_2PO_4	— натрия гидрофосфат	— 0.02 г
$C_6H_{12}O_6$	— глюкоза	— 0.2 г
H_2O	— вода для инъекций	до 100 мл

Свойства:

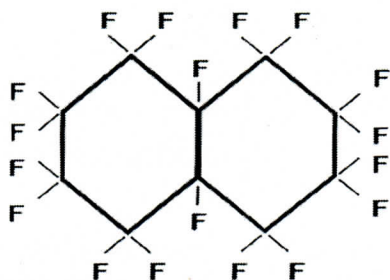
F^- — содержание ионов фтора	$< 10^{-5}$ М
av.diameter — средний размер частиц	— 0.03—0.15 мкм
osmolarity — осмолярность	— 280—340 мОсм
viscosity — вязкость	— 2.5 сП
pH	— 7.2—7.8
vol.% O_2 — растворимость O_2 ($p_{O_2} = 760$ мм рт.ст., $t = 20^\circ C$)	~ 7.0 об.%
vol.% CO_2 — растворимость CO_2 ($p_{CO_2} = 760$ мм рт.ст., $t = 20^\circ C$)	~ 60 об.%

Химические и структурные формулы основных компонентов препарата Перфторан:

Перфтордекалин: (ПФД)

молекулярная формула $C_{10}F_{18}$;

структурная формула :



Молекулярная масса

ПФД — 462 D;

Массовая доля транс — изомеров 50 — 55%;

Массовая доля цис — изомеров 45 — 50%;

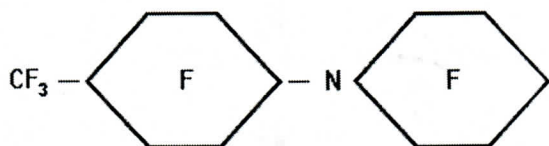
Содержание основного вещества 93%

(перфторированные примеси составляют 7%)

Перфторметилциклогексилпиперидин: (ПФМЦП)

молекулярная формула $C_{12}F_{23}N$;

структурная формула :



Молекулярная масса ПФМЦП — 595 D

В составе ПФМЦП 3 изомера:

1. $C_{12}F_{23}N$ М.м. — 595 D 62—71%

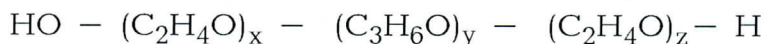
2. $C_{12}F_{23}N$ М.м. — 595 D 20—39%

3. $C_{12}F_{23}N$ М.м. — 595 D 4—9%

Содержание основного вещества 97%

(перфторированные примеси составляют 0.5—3.0%)

Общая формула проксанола – поверхностно – активного вещества (ПАВ), являющегося блок – сополимером оксиэтилена и оксипропилена:



где $y(2)$ – число звеньев оксипропиленового блока – ПОПР (18 – 22%);

$x, z (1,3)$ – число звеньев оксиэтиленового блока – ПОЭ (78 – 82%).

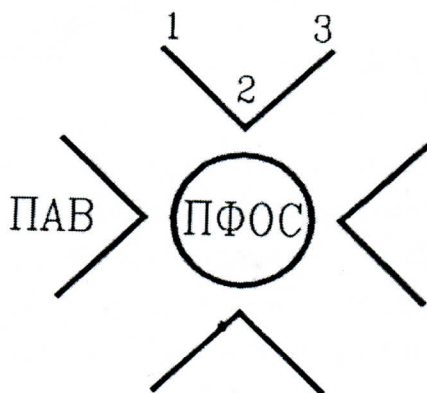


Рис.1. Условное схематическое изображение частицы эмульсии Перфторан.

3. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.

Перфторан рекомендуется применять в качестве плазмозамениителя с функцией переноса O_2 и CO_2 как противошоковое, противоишемическое и кардиопротекторное средство при :

- острой и хронической гиповолемии (травматическом, геморрагическом, ожоговом и инфекционно – токсическом шоке, черепно – мозговой травме, операционной и послеоперационной гиповолемии);
- нарушении микроциркуляции и периферического кровообращения (изменении тканевого метаболизма и газообмена, гнойно – септическом состоянии, инфекции, нарушении мозгового кровообращения, жировой эмболии);
- противоишемической защите донорских органов (предварительная подготовка донора и реципиента);
- операциях на остановленном сердце (использование в аппарате искусственного кровообращения);
- регионарном и местном применении (регионарная перфузия, лаваж легких, промывание гнойных ран, брюшной и других полостей).

4. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.

Применение Перфторана противопоказано при гемофилиях, аллергических заболеваниях, коллагенозах.

Препарат не следует применять при беременности.

5. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ.

При введении тест-дозы Перфторана иногда наблюдаются аллергические реакции: покраснение кожных покровов тела, гиперемия кожи лица, учащение пульса, уменьшение артериального давления, повышение температуры, головная боль, боли за грудиной и в поясничной области, затруднение дыхания, нейтропения, анафилактические реакции. Эти явления редки и самопроизвольно исчезают через 10–15 минут.

При возникновении побочных реакций на введение первых капель Перфторана следует прекратить его вливание и ввести внутривенно десенсибилизирующие и седативные препараты в комплексе с кортикостероидными средствами.

6. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ.

Перфторан совместим с альбумином, донорской кровью, изотоническим солевым раствором, глюкозой, антибиотиками.

При взаимодействии Перфторана с известными кровезаменителями (мафусол, полиоксидин) выявлено, что препараты, имеющие в основе электролитный состав и не поддерживающие коллоидно-осмотическое давление, не изменяют биологических и физико-химических свойств Перфторана.

Кровезаменители, способные хотя бы в незначительной степени поддерживать коллоидно-осмотическое давление (полиглюкин, реополиглюкин, оксиэтилкрахмал), способствуют резкому укрупнению среднего размера частиц эмульсии Перфторан и изменяют ее биологические и физико-химические свойства. Указанные растворы при необходимости следует вводить в другую вену или в ту же, но после окончания инфузии Перфторана.

7. ДОЗИРОВКА И СПОСОБ ВВЕДЕНИЯ.

Перфторан — препарат широкого спектра действия. Величина дозы зависит от вида и тяжести заболевания.

Перфторан вводят внутривенно струйно и капельно. Учитывая индивидуальную чувствительность больного к различным трансфузионным средам, вливание препарата начинают капельно. После введения первых 3–5 капель и последующих 30 капель необходимо сделать перерыв на 3 минуты для биологической пробы.

Лечение острой и хронической гиповолемии. Перфторан вводят внутривенно (капельно или струйно) в дозе от 5 до 30 мл/кг. Эффект препарата максимален, если во время и после его инфузии в течение суток больной дышит смесью, обогащенной кислородом (40% — 60%).

Лечение нарушений микроциркуляции, изменений тканевого обмена и метаболизма. Перфторан вводят капельно в дозе 4–8 мл/кг, максимальная разовая доза 30 мл/кг. Повторно препарат можно вводить в той же дозе 3 раза с интервалом 1–4 дня. Максимальная суммарная доза препарата до 100 мл/кг. Для повышения оксигенационного эффекта в процессе терапии целесообразна подача больному через носовой катетер воздушной смеси, обогащенной кислородом (40% — 60%).

Противоишемическая защита донорских органов. Перфторан вводят капельно или струйно в дозе 20 мл/кг донору и реципиенту за 2 часа до операции.

Операции на остановленном сердце. Перфторан используют в аппарате искусственного кровообращения как основной дилутант из расчета 10–40 мл/кг массы.

Регионарное применение. Перфторан используют для перфузии конечностей при заполнении стандартного оксигенатора из расчета 40 мл/кг массы.

Местное применение (лаваж легких, промывание гнойных ран, брюшной и др. полостей). Использование Перфторана при местном применении аналогично использованию традиционных средств медикаментозной терапии.

8. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ.

Необходимо точно соблюдать условия хранения и разморозки препарата для поддержания его субмикронной структуры, не допускать укрупнения частиц и выпадения свободной перфторуглеродной фазы (капельки маслянистой прозрачной жидкости на дне флакона). Если после встряхивания на дне флакона остается осадок, препарат не пригоден к употреблению.

Перфторан нельзя вводить в одной системе или в одном шприце, или в одном АИК с декстранами: полиглюкином, реополиглюкином и оксиэтилкрахмалом с молекулярной массой свыше 100000. Указанные растворы при необходимости следует вводить в другую вену или в ту же, но после окончания инфузии Перфторана.

9. СРОК ГОДНОСТИ ПРЕПАРАТА И РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ХРАНЕНИЮ.

Перфторан хранится при температуре от -5°C до -18°C в течение 2 лет (рис.2). В размороженном виде препарат может храниться при температуре $+4^{\circ}\text{C}$ не более 2 недель.

При неправильном хранении и разморозке препарата происходит укрупнение среднего размера частиц эмульсии. Максимально допустимый средний размер не должен превышать 0,15 мкм (или 150 нм). Рекомендуются самопроизвольная разморозка препарата при комнатной температуре (позволяется 5-кратная разморозка/заморозка). После разморозки препарат необходимо осторожно встряхнуть до полной однородности состава.

Препарат не пригоден к использованию в случаях: расслоения эмульсии (даже после встряхивания), помутнения эмульсии (до молочного цвета), появления осадка (прозрачные маслянистые капли на дне флакона).

Запрещается: хранить Перфторан при температуре ниже -18°C , размораживать Перфторан при температуре свыше $+30^{\circ}\text{C}$.

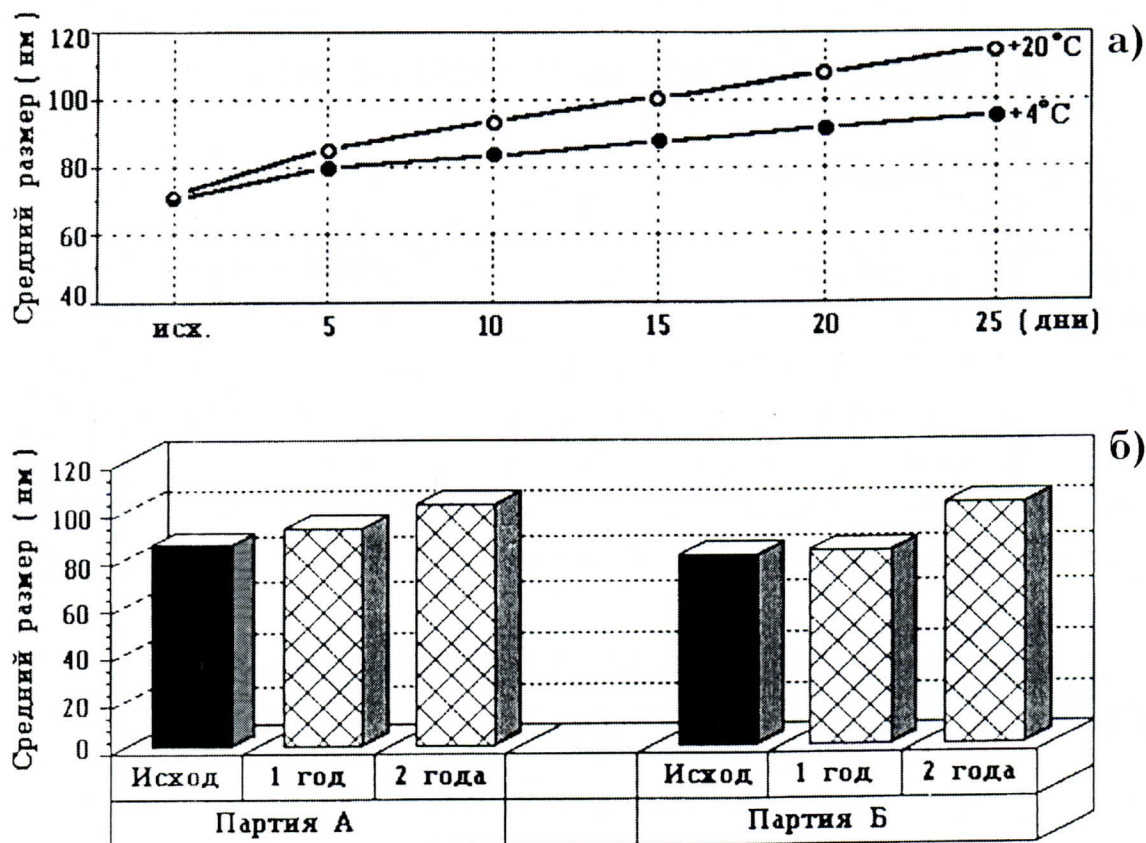


Рис.2. Изменение среднего размера частиц эмульсии Перфторан во время хранения при +4 °С и при +20 °С в течение месяца (а), при -18 °С в течение 2-х лет (б).

10. УПАКОВКА.

Стеклянные флаконы, содержащие 100, 200, 400 мл эмульсии Перфторан.

11. НАЗВАНИЕ И АДРЕС ФИРМЫ – ИЗГОТОВИТЕЛЯ.

Россия, А/О НПФ "Перфторан"

142292. Московская обл., г.Пущино, Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, корпус "искусственной крови".

FAX: (095) 923-36-02, тел. (095) 923-96-68 доб. 332, (0967) 73-39-82.

ФАРМАКОЛОГИЯ.

А. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ.

1. Газотранспортные свойства.

Медико-биологическое использование перфторуглеродных эмульсий во многом определяется их газотранспортной функцией. Происходит именно физическое, а не химическое, как в молекуле гемоглобина, растворение газа в перфторорганических соединениях. В крови кислород связывается с железом в гемоглобине, кривая поглощения имеет S-образную форму. В противоположность этому, в перфторуглеродной эмульсии растворение кислорода возрастает линейно в соответствии с законом Генри (рис. 3.).

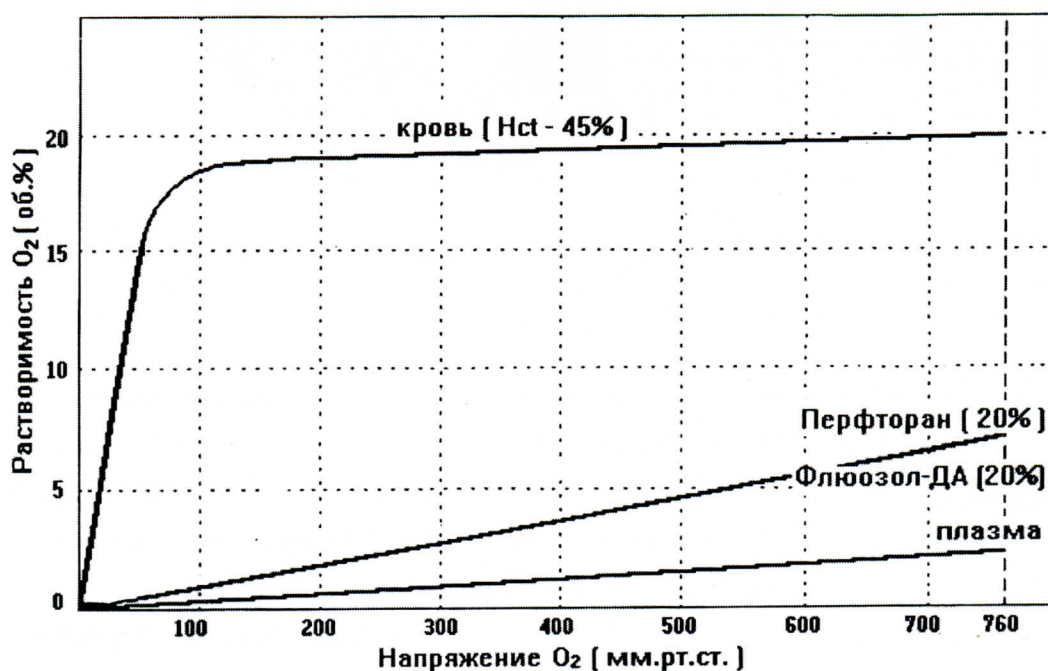


Рис. 3. Содержание кислорода в различных препаратах:

плазма	— 2.3 об.%
кровь	— 20 об.%
Перфторан	— 7 об. %
Флюозол-ДА	— 7 об. % (Япония)

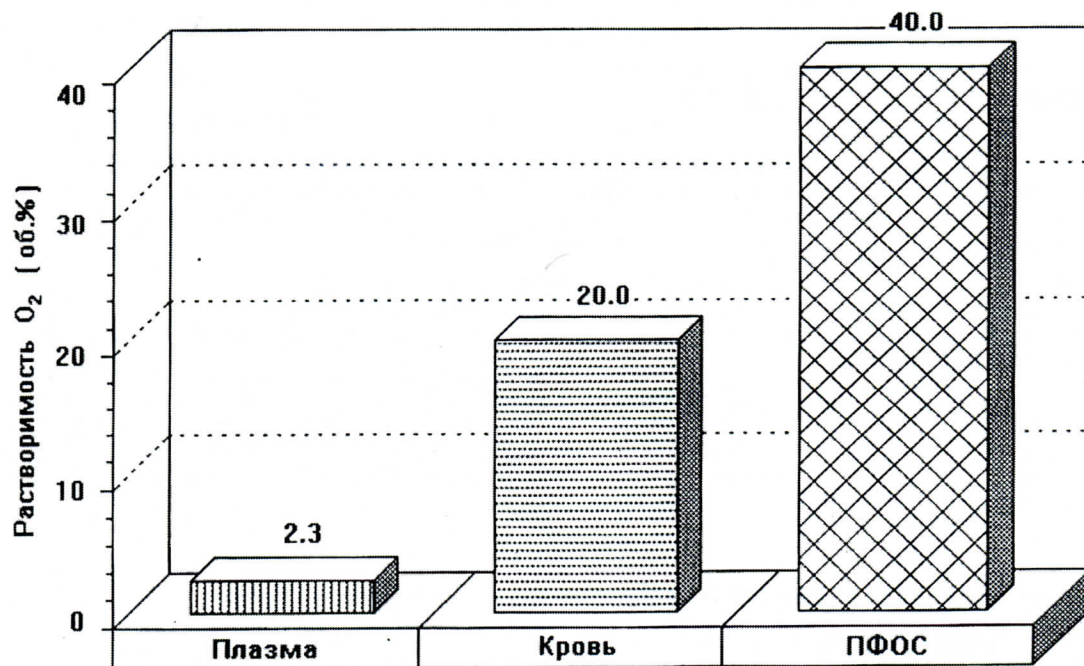


Рис. 4 Содержание кислорода в различных жидкостях

Так, содержание кислорода в артериальной крови составляет около 20 об.%, в венозной крови этот показатель снижается до 15 об.% после того, как кислород растворится в тканях. Из этого следует, что способность крови транспортировать кислород используется лишь частично. Эти 15 об.% кислорода, находящиеся в венозной крови, являются как бы резервом.

В то же время для эмульсий на основе перфторуглеродов отдача кислорода тканям достигает свыше 90% (Lutz J. et al., 1978). Если сравнивать растворимость газов в плазме, которая несет около 2.3 об.% кислорода, с ПФОС, то выясняется, что перфторуглероды при тех же величинах напряжения кислорода растворяют до 40 об.% (рис. 4).

Основой газотранспорта в эмульсии Перфторан являются перфтордекалин и перфторметилциклогексилпиперидин в соотношении 2:1. С точки зрения выбора ПФОС, решающим моментом является способность перфторуглеродов сохраняться в диспергированном состоянии и быстро выводиться из организма.

В основе дыхательной функции крови лежит четкая зависимость скорости диффузии от скорости обмена газов. При уменьшении pO_2 суммарную скорость диффузии кислорода можно сохранить или повысить лишь с помощью увеличения поверхности, через которую осуществляется диффузия. Так это и происходит. Если, по современным данным, представленным в работе Иванова К.П. (1992), дыхательная поверхность капилляров в легких составляет около 120 м^2 , то дыхательная поверхность эритроцитов близка к 3–4 тыс. м^2 . Поверхность всех капилляров тела человека по разным оценкам близка к 10–15 тыс. м^2 . Чем ниже pO_2 , тем больше площадь диффузии.

Частицы эмульсии Перфторан при введении в дозе 10 мл/кг имеют общую площадь газообмена – 45000 м^2 , что примерно на порядок превышает площадь эритроцитов, при одинаковом pO_2 – 100 мм рт.ст. (таблица 1.).

Таблица 1. Некоторые показатели газопереноса и растворения кислорода при в/введении Перфторана в дозе 10 мл/кг

Компоненты	Растворимость O_2 (%)	Константа диффузии Круга для O_2	Время оксигенации (мсек)	Поверхность газообмена (м^2)
Эритроциты	98.21	–	200 – 250	3500
Плазма	1.29	5.3×10^{-5}	–	– 9680
ПФОС	0.50*	4.4×10^{-4} **	14 – 26***	45000****

- * – увеличение физически растворенного O_2 на 1/3;
- ** – увеличение массопереноса O_2 за счет ускоренной диффузии;
- *** – увеличение скорости насыщения O_2 ;
- **** – увеличение процесса переноса O_2 за счет большей поверхности газообмена.

Таким образом, суммарная скорость диффузии для обмена газов в эмульсии Перфторан значительно выше, чем у эритроцитов, за счет большей поверхности для газообмена.

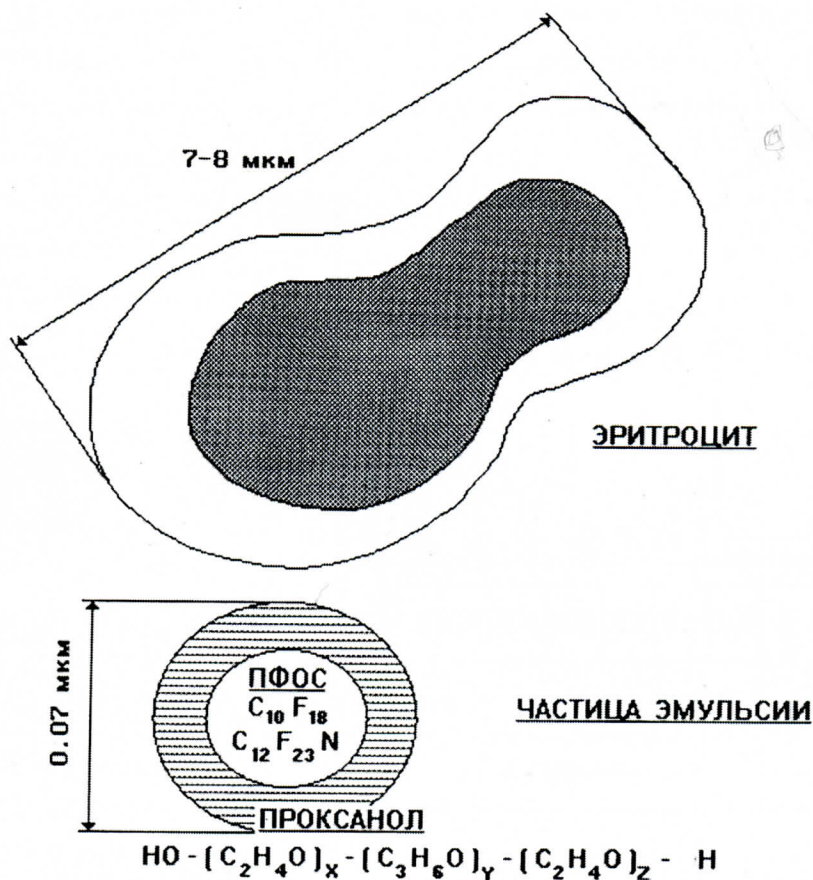


Рис. 5. Схема соотношения по среднему размеру частицы эмульсии Перфторан и эритроцитов.

Другим фактором, играющим важную роль в обеспечении организма кислородом, является субмикронный размер частиц эмульсии Перфторан, за счет чего обеспечивается хорошая оксигенация любых участков организма, включая зоны значительной гипертрофии, поскольку частицы эмульсии со средним размером 0,07 мкм легко проникают туда, куда не может проникнуть эритроцит, размеры которого в 100 раз больше (рис. 5).

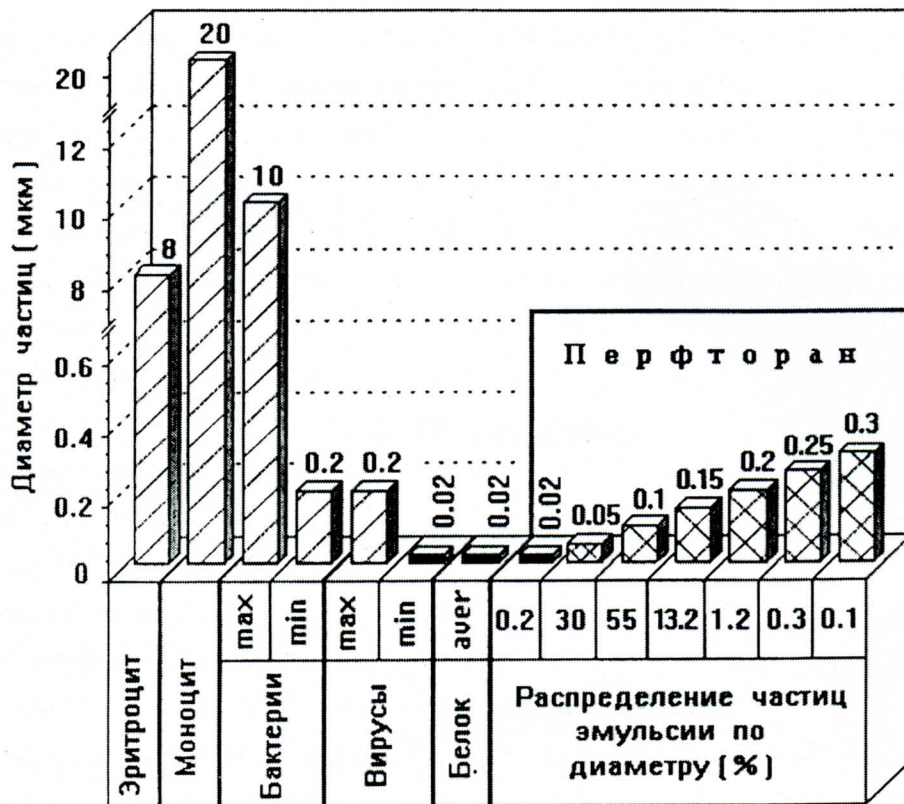


Рис. 6. Соотношение по размеру некоторых биообъектов с частицами перфторуглеродных эмульсий

Все это обеспечивает полезную площадь капиллярного массообмена и обеспечивают хорошее снабжение O_2 участков ткани с обедненной сосудистой сетью и плохим кровоснабжением. При этом соотношение между диаметром частиц эмульсии Перфторан и сечением самых узких капилляров таково, что может обеспечиваться ламинарность потока и низкое сопротивление сосудов. Проксанол — стабилизатор эмульсии — также улучшает текучесть и препятствует агрегации клеток крови.

Специфическая эффективность Перфторана
в экспериментах на крысах.

О специфическом действии Перфторана судили по его способности обеспечивать выживание животных при массивном кровезамещении (таблица 2). Исследования показали, что после массивной кровопотери (содержание Hb 5–8 г.%), вызванной забором крови у крыс из яремной вены и возмещенной Перфтораном (65–85 мл/кг) или белково–солевым раствором (65–90 мл/кг), содержащим солевую композицию и 3% альбумин, наблюдается преимущество перфторуглеродной эмульсии по количеству выживших животных. При этом в обеих группах во время введения Перфторана и контрольного раствора дробно проводили дополнительный забор крови, доводя уровень Hb до 1–2 г.%. Животные, во время введения указанных растворов и после, дышали кислородом ($pO_2 > 500$ мм рт.ст.). В опытной группе из 30 крыс, получивших для замещения кровопотери Перфторан, выжило 9. В контрольной группе из 20 крыс все животные погибли в течение первых 3 часов, причем 8 крыс умерло в конце трансфузии от резко выраженной анемии и гипоксии. В опытной группе 21 крыса погибла в сроки от 8 до 12 часов. Гибель животных была обусловлена острым малокровием в результате массивной потери крови и наступившей через 5–6 часов после введения Перфторана резко выраженной посттрансфузионной гиповолемии, о чем свидетельствовали крайне низкие цифры центрального венозного давления. Развитию этого осложнения способствовал, по–видимому, повышенный диурез.

Таким образом, массивная кровопотеря у крыс может частично компенсироваться введением Перфторана, что указывает на способность перфторуглеродной эмульсии осуществлять газотранспортную функцию.

Таблица 2. Выживаемость крыс после острой кровопотери, возмещенной Перфтораном и белково – солевым раствором (БСР)

Группа живот – ных	Количество животных	Уровень Нв %		Время после трансфузии (час)				Общее количество выживших животных
		исход	после транс – фузии	1 – 3	4 – 6	7 – 9	10 – 12	
				Количество погибших животных				
конт – роль (БСР)	20	14±0.05	1.5±0.01	12	8	–	–	0
опыт (Перф – торан)	30	14±0.06	1.4±0.02	–	–	10	11	9

Изучение кислород – транспортного эффекта Перфторана
при острой кровопотере у собак.

Опыты выполнены на 17 собаках обоего пола (опытных животных – 9, кровопотерю возмещали Перфтораном; контрольных – 8, кровопотерю возмещали полиглюкином). У всех собак кровопотерю осуществляли через канюлю, вставленную в бедренную артерию. Под контролем ЭКГ и давления в аорте и верхней полой вене выполняли обменную замену 50 мл крови на кг массы тела в изоводемическом режиме. Во время кровезамещения и в течение первых 2-х часов изучали рН, парциальное давление кислорода и углекислого газа в артериальной и венозной крови, регистрировали частоту сердечных сокращений и дыхания, минутный объем сердца, концентрацию гемоглобина в крови и содержание Перфторана в русле. Расчетным путем определяли суммарное содержание кислорода в артериальной и венозной крови, химически связанного и физически растворенного кислорода в артериальной и венозной крови, АВР по O_2 .

Для обеих групп характерно резкое снижение кислородной емкости крови. Однако, величина физически растворенного кислорода при использовании Перфторана в 3,5 раза выше (2.94 ± 0.31), чем в группе с полиглюкином (0.88 ± 0.02) (таблица 3.). Это частично компенсирует снижение суммарной величины АВР по кислороду и обеспечивает практически равную исходной (66.50 ± 0.85) величину реального транспорта кислорода, которая составляет 70 ± 0.4 мл/мин · м². В группе с полиглюкином при равной величине кровопотери, объема инфузии и идентичных величинах сердечного индекса (2.2 ± 0.1 ; 2.1 ± 0.1) эта величина оказывается на 37% ниже и составляет 44 ± 0.3 ($p < 0.05$), что указывает на недостаточное снабжение тканей кислородом в контроле.

Таким образом, результаты проведенного сопоставления при активном кровезамещении указывают на существенные преимущества Перфторана перед традиционно применяемым плазмозаменителем – полиглюкином. При замещении 60% – 70% ОЦК Перфторан успешно осуществляет газотранспортную функцию и обеспечивает поддержание нормальной величины реального транспорта кислорода.

Таблица 3. Показатели кислородного снабжения крови при кровезамещении полиглюкином и Перфтораном у собак.

Показатели	До кровезамещения	После кровезамещения (через 2 часа)	
		полиглюкином	Перфтораном
Содержание Hb(%)	12 ± 0.95	4.7 ± 1.2	3.6 ± 0.34
pO ₂ а. (мм рт. ст.)	234 ± 13.6	259 ± 58	360 ± 42
pO ₂ в. (мм рт. ст.)	52 ± 8	53 ± 8.4	45 ± 3.4
pCO ₂ а. (мм рт. ст.)	53 ± 3.1	40.5 ± 3	57 ± 7
pCO ₂ в. (мм рт. ст.)	59 ± 2.5	47.7 ± 4.1	61 ± 4.5
pH а.	7.35 ± 0.06	7.33 ± 0.10	7.34 ± 0.08
pH в.	7.23 ± 0.02	7.26 ± 0.10	7.24 ± 0.16
Содерж. O ₂ в арт., связан. с Hb (об%)	16.1 ± 1.2	6.30 ± 0.7	5.06 ± 0.6
АВР по O ₂ , связан. с Hb (об%)	3.96 ± 0.9	1.41 ± 0.1	0.96 ± 0.05
Содерж. O ₂ в арт., физически растворенного (об%)	0.86 ± 0.01	0.88 ± 0.02	2.94 ± 0.31
АВР по O ₂ , физически раств. (об%)	0.67 ± 0.01	0.69 ± 0.01	2.40 ± 0.30
Суммарная велич. АВР по O ₂ (об%)	4.85 ± 0.9	2.01 ± 0.1	3.35 ± 0.30
Реальн. транспорт O ₂ (мл/мин • м ²)	66.5 ± 0.35	44 ± 0.3	70 ± 0.4

2. Реологические свойства.

Острая ишемия органов часто сопровождается ухудшением реологических свойств крови, что еще больше нарушает микроциркуляцию и усиливает ишемическое повреждение ткани. Очевидно, что улучшение текучести крови при ишемических процессах может оказать защитное действие.

В исследованиях ряда авторов было показано, что один из компонентов перфторуглеродной эмульсии — проксанол — улучшает реологию сфероцитов (Smith C. et al., 1987), ингибирует действие вазоактивных веществ (Saeed M. et al., 1979), снижает летальность при геморрагическом шоке (Humes A. et al., 1971).

В связи с этим исследовалось влияние проксанола на реологию ишемизированного миокарда собаки с помощью окклюзии коронарной артерии. Так, через 60 мин. окклюзии наблюдалось одинаковое (как в контрольной группе, так и в опытной) угнетение насосной функции сердца: уменьшение сердечного индекса в среднем до 80% ($p < 0,05$); уменьшение коронарного кровотока (до 54%, $p < 0,05$); увеличение коронарно — сосудистого сопротивления (до 82%, $p < 0,05$).

Введение животным контрольной группы солевого раствора не повлияло на характер развития ишемического процесса. Наблюдалось дальнейшее нарушение гемодинамики и реологии.

Инфузия животным опытной группы проксанола с концентрацией 4%, что аналогично его содержанию в эмульсии ПФОС, приводила к частичному восстановлению КК (до 81%) и КСС (до 135%). Кроме этого, введение проксанола достоверно увеличивало сердечный индекс (до 89%), снижало относительную вязкость крови (на 12%).

Увеличение коронарного кровотока, по — видимому, связано со снижением вязкости крови, последняя достоверно снижалась сразу после введения проксанола. Повышая текучесть крови, проксанол, возможно, улучшает микроциркуляцию в местах ее нарушения. Как показал Smith C. et al., 1987), плуроник, аналог проксанола, устраняет адгезию седиментированных сфероцитов к эндотелию, улучшает проходимость сфероцитов через микропоры, уменьшает ригидность их мембран, оказывает "смазывающее" действие на поверхность клеток. В исследованиях Мирошникова А.И. и соавт. (1984) было показано увеличение электрофоретической подвижности эритроцитов под влиянием перфторуглеродной эмульсии (имеющей в своем составе 4% проксанол), что,

как предполагают авторы, связано с увеличением поверхностного заряда эритроцитов. Поверхностный заряд, как показано Трещинским А.М. с соавт.(1984), играет важную роль в предотвращении агрегации эритроцитов, что способствует лучшей микроциркуляции.

3. Мембранотропные свойства.

При предварительном введении эмульсии Перфторан повышается устойчивость миокарда к ишемии, что связано с наличием минимальных количеств ПФОС в мембранах кардиомиоцитов, и имеет доза-время-зависимый характер (рис.7.). Возрастание проницаемости клеточных мембран при ишемии — один из основных, если не решающий, фактор, усугубляющий повреждение клеток.

Повышение устойчивости миокарда к ишемии при предварительном введении эмульсии ПФОС, на наш взгляд, связано с наличием перфторуглеродов в мембране кардиомиоцитов. По-видимому, этот процесс зависит от какой-то минимальной пороговой концентрации ПФОС в саркоплазматической мембране, после которой эффект может проявиться. Так, например, уже через 1 час после инфузии эмульсии в дозе 20 мл/кг, при минимальном зарегистрированном содержании перфторуглеродов в мембране (2.1 мкг/мг) резистентность миокарда к ишемии достоверно увеличилась, по сравнению с контрольной инъекцией, но достоверно не отличалась от инфузий, проведенных через 12 и 24 часа, хотя содержание перфторуглеродов в мембране продолжало расти. Это подтверждается и тем, что увеличение времени циркуляции малых доз эмульсии (10 мл/кг) в кровеносном русле от 1 часа до 12 часов до ишемии повышает резистентность миокарда к ишемии, так же, как и увеличение вводимых доз эмульсии (до 20 мл/кг) за 1 час до ишемии.

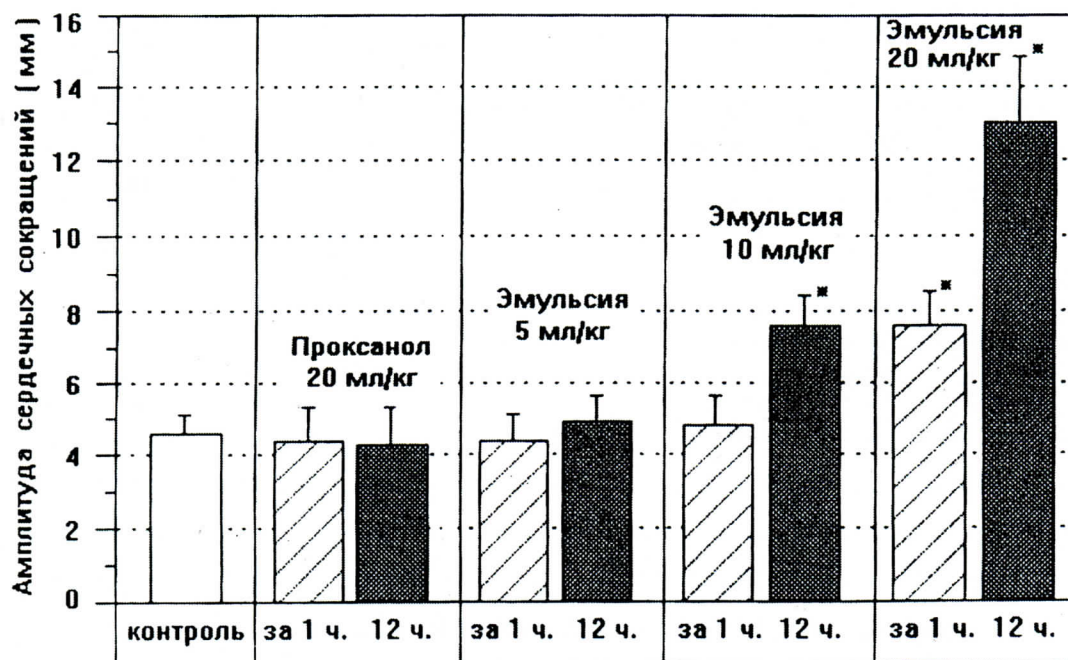


Рис.7. Восстановление амплитуды сокращения сердца в постинфарктный период после предварительного введения эмульсии Перфторан (* — $p < 0.05$)

Таким образом, обнаруженное явление повышения резистентности миокарда к ишемии имеет доза – время – зависимый характер.

Можно предположить, что временное накопление перфторуглеродов в саркоплазматических мембранах кардиомиоцитов после предварительного введения субмикронной эмульсии ПФОС модифицирует клеточные мембраны и тем самым вызывает уменьшение ишемического и реперфузионного повреждения миокарда. При этом защитный эффект, по – видимому, будет обусловлен как непосредственным влиянием перфторуглеродов на фосфолипидный матрикс мембран, так и их взаимодействием с гидрофобными участками мембранных белков, что может оказывать влияние на восстановление исходного структурно – функционального гомеостаза в поврежденной от ишемии, но еще жизнеспособной клетке.

4. Иммуотропные свойства.

Перфторан обладает иммуностимулирующим действием в отношении гуморального иммунитета. Этот эффект связан с активацией макрофагального звена иммуногенеза и повышением активности Т-хелперов.

5. Противоишемические свойства.

Лучшим способом разорвать патогенетическую цепь ишемического повреждения сердца является восстановление коронарного кровотока. Введение животным Перфторана в дозе 10 мл/кг частично восстанавливало коронарный кровоток (при окклюзии артерии на 70–80%), улучшало кислородное снабжение и кислотно-щелочной баланс миокарда, что приводило к улучшению сократимости и насосной функции сердца. Механизм, посредством которого Перфторан защищает миокард от ишемии, связан со способностью ПАВ изменять вязкость крови. Относительная вязкость крови после введения препарата снижалась на 12%, одновременно увеличивался поверхностный заряд эритроцитов, что предотвращало их агрегацию и улучшало, таким образом, микроциркуляцию.

Перфторан также способен блокировать вазоконстрикцию, вызываемую норадреналином, серотонином, гистамином; снижает трансмембранный кальциевый ток в кардиомиоцитах; воздействует на кровоток в магистральных сосудах, снижает их сопротивление, способствует увеличению сердечного выброса; восстанавливает кислородное снабжение миокарда.

Б. БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ.

1. Острая токсичность.

Определение средней смертельной дозы — ЛД₅₀.

Перфторан вводили 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 4.).

Таблица 4 . Результаты испытаний токсичности Перфторана

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

По построенному графику зависимости количества погибших животных от испытанных доз (в пробитах) было определено LD_{50} для Перфторана, которое составило 130 мл/кг. В граммах среднесмертельная доза Перфторана составляет 35,3 г/кг. Для сравнения, среднесмертельная доза реополиглюкина составляет 15,3 г/кг.

2. Хроническая токсичность.

Изучение хронической токсичности Перфторана было проведено на кроликах и крысах. Препарат вводили плеторически ежедневно в течение 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 вакуолизованные 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.

3. Результаты изучения канцерогенности.

Опыты проведены на белых беспородных мышах и крысах обоего пола. 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 Перфторана 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, также не выявило достоверных изменений в частоте опухолей и характере новообразований между контрольными и опытными группами.

Сопоставление контрольных и опытных крыс, находившихся в эксперименте, 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. Во всех группах преобладали опухоли молочной железы. Таким образом, отсутствие достоверных различий по исследованным показателям между контрольными и опытными группами крыс и мышей дает основание для заключения об отсутствии канцерогенного действия Перфторана. Опухоли, развившиеся у животных в контрольных и опытных группах, можно рассматривать как спонтанные.

4. Результаты изучения эмбриотоксичности.

Проведенные исследования показали, что 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 при 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, вызывающая 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 учивать, что существует риск нарушения развития плода.

5. Результаты изучения мутагенности.

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*, абберации 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.

6. Результаты изучения иммуотропности.

Проведенные исследования показали, что кровезаменитель на основе ПФОС – Перфторан – обладает активизирующим влиянием на гуморальное звено иммуногенеза. Анализируя полученные данные, можно допустить, что вероятной причиной стимуляции антителообразования как иммунизированных, так и неиммунизированных животных, является, с одной стороны, пролиферация клеток – предшественников в антителообразующие клетки, с другой стороны, активация макрофагального звена иммуногенеза. Изменение количественного состава ядродержащих клеток паренхиматозных 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.

7. Фармакокинетика.

Перфторан – препарат, имеющий субмикронную структуру, фагоцитируется клетками ретикулоэндотелиальной системы и накапливается в печени, селезенке, костном мозге. Захват частиц эмульсии приводит к образованию в таких клетках многочисленных фагосом. Длительность аккумуляции перфторуглеродов, входящих в состав Перфторана, зависит от их физико – химических свойств.

Перфтордекалин (ПФД), – циклический перфторуглерод, не имеющий гетероатомов азота и кислорода, покидает полностью организм в течение месяца.

Перфторметилциклогексилпиперидин (ПФМЦП), имеющий в молекуле две циклические структуры, группу CF_3 и гетероатом азота, полностью покидает организм животного в течение 18 – 24 месяцев.

Перфторуглероды, входящие в состав Перфторана, – химически инертные вещества и не метаболизируются в организме.

ПФОС выводятся из организма через легкие с выдыхаемым воздухом и через кожу.

Время циркуляции Перфторана в кровеносном русле после кровезамещения зависит от дозы препарата и вида животного. При введении 20 мл/кг препарата период полувыведения из организма кролика составляет 24–26 часов, крысы — 8–10 часов.

Поверхностно-активное вещество, проксанол 268, входящий в состав Перфторана, выводится почками в течение суток.

8. Выведение из организма.

Успех применения перфторуглеродных эмульсий зависит от скорости их выведения: 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 с выдыхаемым воздухом через легкие (рис. 8.) и через кожу при испарении.

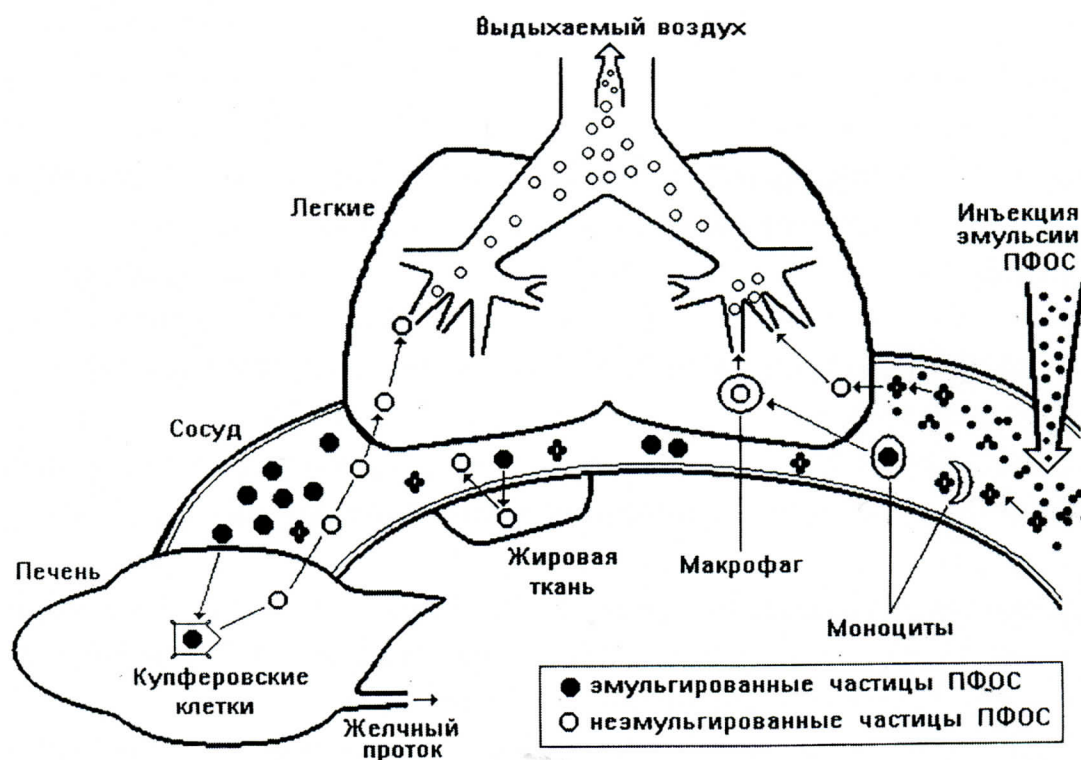


Рис. 8. Схема выведения эмульсии ПФОС

Интенсивный фагоцитоз частиц эмульсии ПФОС осуществляется клетками ретикулоэндотелиальной системы легких, (преимущественно альвеолярными макрофагами), а также печени, селезенки, костного мозга (Голубев А.М. с соавт., 1993). Захват частиц ПФОС приводит к образованию в таких клетках 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 (Шибаяев Н.В. с соавт., 1983). Так как перфторуглероды 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 имеющим 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 5).

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. ПФД, являясь истинно циклическим перфторуглеродом, достаточно быстро выводится, но не имеет стабильных эмульсий. ПФМЦП, наоборот, стабилен, но период полного выведения достаточно 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 перфторуглеродов и явилась основой для газопереноса в эмульсии Перфторан.

Интенсивный фагоцитоз частиц эмульсии ПФОС осуществляется клетками ретикулоэндотелиальной системы легких, (преимущественно альвеолярными макрофагами), а также печени, селезенки, костного мозга (Голубев А.М. с соавт., 1993). Захват частиц ПФОС приводит к образованию в таких клетках 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 (Шибаяев Н.В. с соавт., 1983). Так как перфторуглероды 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 имеющим 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 5).

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. ПФД, являясь истинно циклическим перфторуглеродом, достаточно быстро выводится, но не имеет стабильных эмульсий. ПФМЦП, наоборот, стабилен, но период полного выведения достаточно 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 перфторуглеродов и явилась основой для газопереноса в эмульсии Перфторан.

Таблица 5. Выведение ПФМЦП из органов крысы

Условия введения	Время после введения	Содержание ПФМЦП в органах в % от общей дозы введенного ПФОС
50% – 60% кровезамещение Перфтораном	3 дня	33.2±1.92
	14 дней	18.1±1.99
	1 месяц	11.5±1.74
	2 месяца	9.5±0.32
	6 месяцев	2.9± 0.21
	8 месяцев	2.1
	13 месяцев	1.25
	18 месяцев	0.5
	24 месяца	следы*
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*

* – следовые количества менее 0.05 мг/г ткани

Время циркуляции перфторуглеродной эмульсии Перфторан в кровеносном русле во многом зависит от среднего размера частиц эмульсии и от вида эмульгатора – поверхностно-активного вещества. Так, стандартно приготовленный Перфторан со средним размером частиц 0.07 мкм, эмульгированный блок-сополимером окиси этилена и пропилена (проксанолом) с $M_w = 8000 D$, где полиоксипропиленовый (гидрофобный) блок составляет 20% от всей молекулы, введенный в дозе 20 мл/кг, имеет период полувыведения из кровеносного русла кролика 24 часа. 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 перфторуглеродов (ПФД/ПФМЦП) каких – либо патологических изменений ультраструктуры клеток не выявлено.

9. Фармакодинамика.

Входящие в состав Перфторана перфторуглероды (основа эмульсий) являются химически инертными веществами и не подвергаются метаболическим превращениям в организме животных и человека.

Индукция цитохром Р – 450 – зависимой монооксигеназной системы печени.

Основной компонент препарата – перфтордекалин – является биологически активным веществом и вызывает увеличение содержания ферментов монооксигеназной системы. Уровень цитохрома Р – 450 на 3 – и сутки после введения Перфторана составил 1.8 н.моль/мг белка, что в 2.8 раза превышает контрольные значения.

Перфтордекалин образует фермент – субстратный комплекс с цитохромом Р – 450 в опытах *in vivo*. Спектр имеет характерный вид бабочки с \max поглощения 390 нм, \min – 420 нм, хорошо известный для субстратов типа I, подвергающихся гидроксигированию в монооксигеназной системе.

Увеличение содержания микросомального цитохрома Р – 450 сопровождалось увеличением скорости окисления свободного НАДФН микросомами, выделенными из печени животных, получавших Перфторан. Максимальная скорость окисления НАДФН отмечена на 2 – е сутки после инъекции и составляла 225% по отношению к контролю.

На 2 – е сутки после введения препарата интенсивность процессов НАДФН – зависимого перекисного окисления липидов уменьшается в 10 раз, а на десятые сутки не отличается от контрольного значения.

Ряд исследований (метод двойной иммунодиффузии, метод ингибирования метаболизма специфических субстратов антителами против индивидуальных форм цитохрома) свидетельствуют о наличии в микросомах печени крыс, которым вводили Перфторан, изоформы цитохрома Р – 450, иммунологически идентичной изоформе цитохрома Р – 450 и об отсутствии изоформы, идентичной цитохрому Р – 448, индуцируемой в печени, в ответ на введение полициклических ароматических углеводородов, бенз(а)пирена, ряда мутагенов и канцерогенов.

Для исследования изменений детоксицирующей функции печени *in vivo* использовали метод гексеналового сна. На 3-и сутки после введения Перфторана длительность гексеналового сна сокращалась до 3-х минут, по сравнению с 18–19 минутами у контрольных животных. Индуцируя в печени животных фенобарбиталовую форму цитохрома Р-450, Перфторан увеличивает активность монооксигеназной системы в отношении ряда барбитуратов, в частности, гексенала.

Продолжительность индукции определяется дозой введенной эмульсии. Эффективность Перфторана, как индуктора, близка к эффективности фенобарбитала.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ.

1. Использование эмульсии Перфторан в нейрохирургии.

У 79-ти пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой (ЧМТ), получивших в комплексном интенсивном лечении различные варианты терапии, направленной на защиту мозга от гипоксии, раскрыты особенности формирования адаптационных процессов, позволяющих уменьшить степень неврологических расстройств в остром периоде ЧМТ и увеличить выживаемость больных.

Так, при использовании для защиты мозга от гипоксии комбинации гамма-оксимасляной кислоты (ГОМК) и барбитуратов (I группа) из 38 пострадавших, находившихся в коме II (5 баллов по шкале Глазго), выжило всего 5 человек (13%). Средняя продолжительность коматозного периода составила 6.5 суток.

На фоне терапии, сочетающей фармакологическую защиту (ГОМК + барбитураты) с гипербаротерапией (ГБО) – (II группа), из 20 больных, находившихся в коме II, выжило 8 человек (40%). Продолжительность коматозного состояния у больных этой группы составила 5.7 суток.

У больных III группы, получавших защиту мозга от гипоксии теми же фармакологическими препаратами, ГБО и пищевой добавкой "Антигипоксин", средняя длительность комы составляла 5.4 суток. Из 9 пострадавших в коме III выжило 5 человек (55%).

Пострадавшие IV группы, получавшие ту же терапию, что и больные III группы, получали эмульсию Перфторан в дозе 3–5 мл/кг. Несмотря на самый большой коматозный период (10 и более суток), из 12 больных 7 человек выжило, что выше, чем в предыдущих группах, и составляет около 60% (рис. 9.).

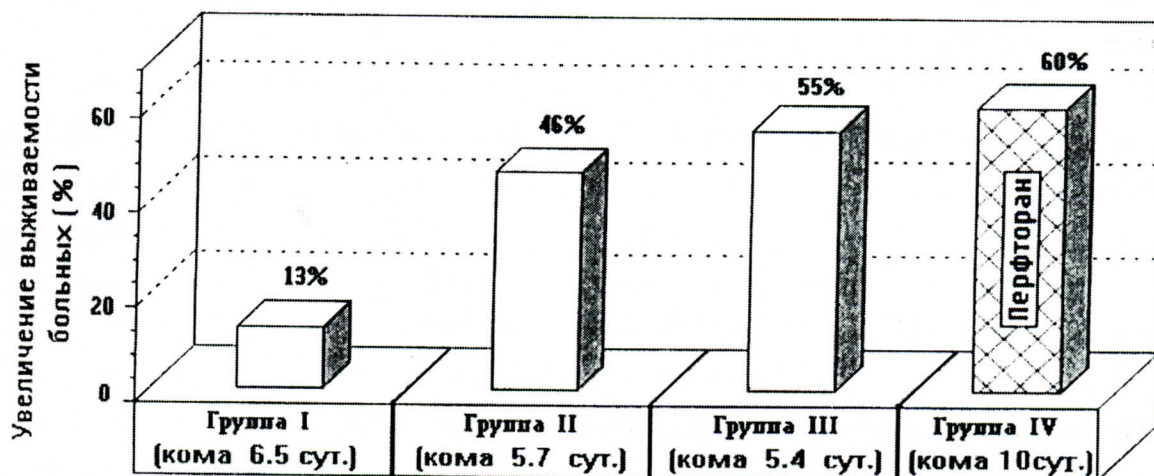


Рис. 9. Выживаемость пострадавших с черепно – мозговой травмой (II кома) при различной фармакологической защите:

Группа I: ГОМК + Б (гамма – оксимаслянная кислота + барбитураты)

Группа II: ГОМК + Б + гипербаротерапия (ГБО)

Группа III: ГОМК + Б + ГБО + пищевая добавка "Антигипоксин"

Группа IV: ГОМК + Б + ГБО + эмульсия Перфторан

В других исследованиях было показано, что введение Перфторана 20 больным с ЧМТ, находящимся в коме II, увеличило количество выживших до 38.5% против 7.6% в контрольной группе, что свидетельствует о безусловном благотворном влиянии на мозг эмульсии Перфторан. При этом фоновую защиту головного мозга от гипоксии в обеих группах проводили тиопенталом натрия и ГОМК. Продолжительность коматозного состояния составляла 6–10 суток. В исследуемой группе дополнительно вводили Перфторан в дозе 5–7 мл/кг в первые сутки с момента поступления пострадавшего.

Вышеизложенное позволяет сделать следующий вывод: применение терапии, сочетающей фармакологическую защиту головного мозга от гипоксии с препаратом Перфторан, увеличивает количество выживших пострадавших.

2. Использование эмульсии Перфторан в трансплантологии.

Донорские органы при трансплантации являются объектом различных повреждающих воздействий. Именно поэтому результативность операции, например, по трансплантации почек в клинике у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности все еще остается неудовлетворительной.

Для повышения эффективности борьбы с ишемией трансплантата и повышения результативности операций по пересадке почек в клинике использовался Перфторан. Рассматривались следующие задачи при применении перфторуглеродного препарата:

- оценка качества донорских почек перед трансплантацией при введении Перфторана в организм агонирующего донора;
- оценка функции донорских почек, подготовленных Перфтораном в организме донора, после пересадки.

Наблюдения выполнены на 76 трупных донорах, из которых у 50 – в агональном периоде проводилась фармподготовка по стандартной схеме (контрольная группа доноров), а у 26 – в комплекс фармподготовки дополнительно включен Перфторан (опытная группа).

От контрольной группы доноров использовано для пересадки реципиентам 26 почек (2 почки не были пересажены по техническим причинам). От опытной группы доноров почки были пересажены 44 реципиентам (8 почек не были пересажены по техническим причинам). Донорами во всех наблюдениях служили больные, погибшие от черепно-мозговой травмы. Перед забором донорских почек трупам вводили внутривенно Перфторан (1.2 – 1.6 л).

Результаты медикаментозной подготовки 50 доноров по стандартной схеме показали, что на фоне нормализации системного артериального давления у большинства трупных доноров продолжала сохраняться олигоанурия (30–50 мл/час). Объемная скорость перфузии иссеченных почек консервирующим раствором при перфузионном давлении 60–80 мм рт.ст. составила 60–80 мл/мин. Время отмывки крови составило 5–8 минут. После пересадки почек от данных доноров, у 50% реципиентов в послеоперационном периоде наблюдалось состояние острой почечной недостаточности длительностью до 2–4 недель, что требовало проведения нескольких сеансов гемодиализа.

Подготовка 26 доноров в комбинации с Перфтораном резко усилила диурез до 1300–1600 мл/час. Отмывка от крови проходила значительно лучше и быстрее (за 2–4 мин.), чем в контроле. Объемная скорость перфузии при низком перфузионном давлении (40–60 мм рт.ст.) составляла 120–150 мл/мин.

При сравнении результатов трансплантации почек у реципиентов, получавших циклоспорин А (эффективный иммунодепрессант) без и с подготовкой донора Перфтораном, было отмечено значительное снижение случаев острой почечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде при подготовке донора Перфтораном. Из 15 больных, получивших циклоспорин А в контроле и 15 больных в опыте, острая почечная недостаточность наблюдалась соответственно у 8 и 1.

Установлено, что мочеотделение в течение 1 часа после трансплантации имело место в 100% наблюдений при подготовке Перфтораном и в 55% наблюдений при стандартной подготовке; количество острых канальцевых некрозов составило 24% и 45%, соответственно; количество функционирующих трансплантатов (при выписке) 60% и 35% соответственно; количество умерших больных составило 20% и 40% соответственно (рис. 10).

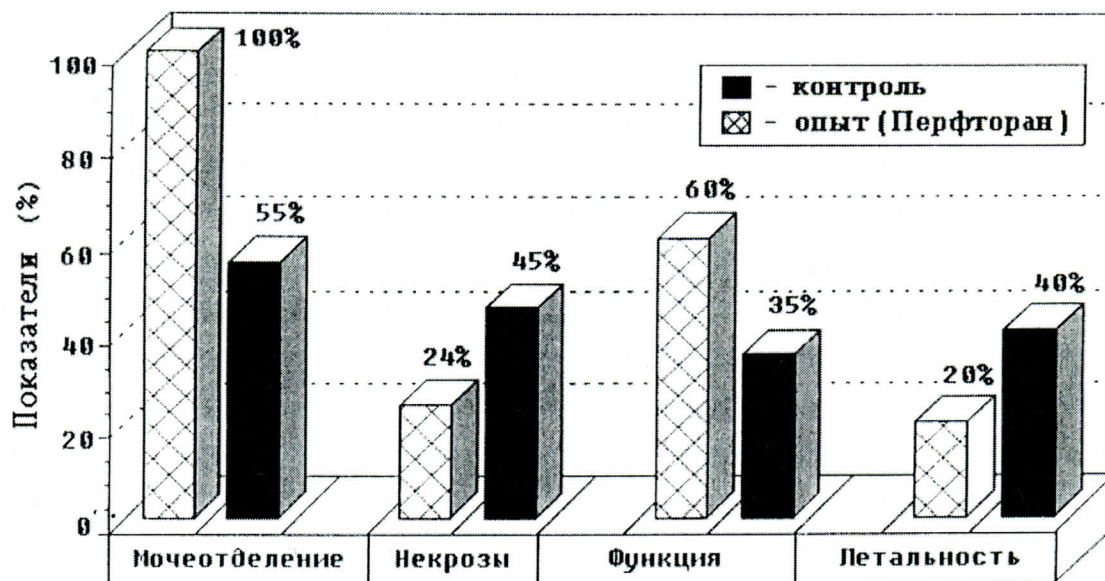


Рис. 10. Клинические показатели функции донорских почек у реципиентов при различной противоишемической защите

Таким образом, клиническое применение Перфторана позволяет практически в два раза улучшить результаты трансплантации почек и ускорить реабилитацию реципиентов.

3. Влияние эмульсии Перфторан на систему газообмена у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой.

25 пострадавшим с тяжелым или крайне тяжелым состоянием с диагнозами: 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 0.37 ± 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 ± 0.1 мл/мин. · м², 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.).

Таблица 6. Влияние инфузии Перфторана на артериовенозное различие (мл/л) по кислороду

	Время	Опытная группа, Перфторан (n = 25)	Контрольная группа, оптимизированная ИТ* (n = 64)	Контрольная группа, рутинная ИТ (n = 32)
1	8 час. после травмы	35.8 ± 4.4	25.7 ± 2.1	25.2 ± 3.0
2	После инфузии Перфтораном	34.0 ± 4.6	—	—
3	24 час. после травмы	48.7 ± 4.8	34.8 ± 2.4	28.6 ± 4.0

* 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.

4. Применение эмульсии Перфторан у больных с поражением сосудов нижних конечностей.

У 20 больных препарат 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 реополиглокином увеличение pO_2 не отмечалось. После введения Перфторана отчетливо снижался уровень молочной кислоты (МК) в крови (с 13.71 ± 0.94 до 7.28 ± 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 ± 1.62 до 13.25 ± 1.92 мг %). В группе с Перфтораном мышечный кровоток увеличился в покое на 43.6%, после нагрузки – на 136.7%. В контроле после введения реополиглокина 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 голнях – 30.7%, на стопах – 15.2%.

В контроле повышение РИ происходило в меньшей степени: на голнях – на 25.9%, на стопах – на 3.8%. Примечателен тот факт, что если после введения реополиглокина 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 происходило 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, 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.

5. Применение эмульсии Перфторан при нарушении микроциркуляции, тканевого газообмена и метаболизма.

Пострадавшим и раненым, у которых нарушения микроциркуляции, тканевого обмена и метаболизма были обусловлены сепсисом, перитонитом, анаэробной инфекцией, токсическим гепатитом, травмой головного мозга, жировой эмболией, заболеваниями сосудов, злокачественной опухолью, Перфторан вводили в дозе 6–8 мл/кг веса, иногда многократно, в комплексе с другими лечебными средствами на фоне ингаляции 40–60%–го кислорода. При этом кратковременно повышались: на 15–30% – центральное венозное давление с последующим снижением за счет увеличения эффективности площади сосудов и объема сосудистого русла, на 12–20% – ударный объем сердца, на 16–22% – минутный объем сердца, осмолярность крови – на 6–10%, объем циркулирующей крови – на 12–118% за счет плазменного объема; уменьшились: гемоглобин, гематокрит и тромбоциты в результате гемодилюции, существенно не изменялась система гомеостаза, зато наступало стойкое выраженное снижение креатинина, азота мочевины, как признак улучшения микроциркуляции в почках, аспарагиновой и аланиновой трансаминаз – как признак уменьшения тканевой гипоксии. Суммарная кислородная емкость крови после введения указанной дозы Перфторана возрастала незначительно (на 1,0 – 1,5 об%). Однако напряжение кислорода в тканях увеличивалось на 20–40%.

Выраженное улучшение тканевого газообмена может быть обусловлено активацией дезинтоксикационной функции печени: инфузия 400 мл Перфторана в два раза увеличивала скорость гидроксирования антипирина, который вводили в качестве тестового препарата. Косвенными признаками активации функции печени являются наблюдения меньшей восприимчивости пациентов, получавших Перфторан, к наркотическим средствам и транквилизаторам, возможно, в связи с тем, что Перфторан кратковременно индуцирует в печени синтез цитохрома P – 450.

Введение Перфторана по 400 мл 2–3 раза в день через 1–2 дня приводило к уменьшению признаков гепатита разной этиологии: уменьшалась желтуха, снижались билирубин, трансаминазы, повышался общий белок, холестерин, улучшалась функция системы гомеостаза.

Инфузии Перфторана по 400–600 мл через 1–2 дня 6–8 раз при окклюзирующих поражениях артерий нижних конечностей, травматическом отеке приводили к уменьшению болевого синдрома в покое и при движениях, нормализации цвета кожных покровов, уменьшению отека, повышению кожной температуры на $2,3 \pm 0,35^\circ \text{C}$ ($p < 0,05$), снижению уровня молочной кислоты в венозной крови, оттекающей от пораженной конечности, на $51,3 \pm 1,3\%$ ($p < 0,05$), повышению реографического индекса на голенях на 22–32%, эпителизации трофических язв. Этот эффект может быть не только результатом кислородтранспортных свойств Перфторана, но и следствием улучшения процессов диффузии физически растворенного в перфторуглероде кислорода на уровне тканей и эффективной доставки кислорода, удаления углекислого газа из зон с нарушенной микроциркуляцией, чему способствовал субмикронный размер перфторуглеродных переносчиков кислорода.

У пострадавших с черепно–мозговой травмой, нарушением мозгового кровообращения, энцефалопатией разного генеза введение Перфторана уменьшило (по данным клиники, компьютерной и магнитно–резонансной томографии, электроэнцефалографии) признаки отека головного мозга и энцефалопатии; 1–3– разовое введение Перфторана по 400 мл при наложении экстра–интракраниального анастомоза способствовало неосложненному течению послеоперационного периода: тромбирования и анастомозов не выявлено.

Большинство больных, находящихся в сознании, после инфузии Перфторана отмечали чувство "свежести и легкости" в голове, вероятно, за счет улучшения реологии крови, выведения углекислого газа и улучшения оксигенации головного мозга. На электроэнцефалограмме при этом выявлено выраженное усиление компонентов быстрой электрической активности, особенно в передних отделах полушарий мозга. Активированное состояние коры головного мозга и других его структур воспринимается больным субъективно, как чувство "свежести и легкости" в голове.

Было отмечено другое немаловажное свойство: Перфторан предупреждает развитие жировой эмболии, устраняет ее клинические признаки. Эта особенность Перфторана, выявленная в процессе клинической апробации, подтверждена экспериментально. Наблюдаемый эффект, вероятно, обусловлен тем, что Перфторан является жидким сорбентом с развитой активной поверхностью, площадь которой составляет 600 м^2 в каждой 100 мл эмульсии. Каждый миллилитр Перфторана связывает 10 мг липидов; 400–3000 мл Перфторана могут разрушить путем сорбции 4–30 г липидов — основы жировых эмболов. Сниженная в 2 раза, по сравнению с кровью, вязкость, гиперосмолярность Перфторана, наличие в его составе поверхностно — активного вещества проксанола способствует уменьшению отека, диуретическому эффекту, доставке кислорода тканям, удалению углекислого газа.

Вызывая повышение секреторной активности слизистой оболочки трахеобронхиального дерева, Перфторан улучшал дренаж легких. После его введения больным с респираторным дистресс — синдромом, пневмонией, застойными явлениями в легких лучше откашливалась мокрота, быстрее, по сравнению с контрольной группой, уменьшались рентгенологические признаки уплотнения легких, интерстициального и альвеолярного отека легких, восстанавливалось спонтанное дыхание, улучшались показатели внешнего дыхания, уменьшались признаки гипоксии.

Двух — трехкратное введение по 400 мл Перфторана внутривенно больным с резистентными к традиционной терапии язвами желудка или двенадцатиперстной кишки способствовало быстрому их рубцеванию. При исследовании у этих больных электрогастрограммы, фоноэнтерограммы, моторной активности кишечника отмечены признаки, указывающие на усиление перистальтики, возможно, за счет улучшения кровообращения и оксигенации желудочно — кишечного тракта.

После введения Перфторана больным с гнойно — септическими заболеваниями при хорошо дренированном очаге инфекции отмечена нормализация температуры тела в течение суток. При хроническом гнойном процессе (остеомиелит, хронический пиелонефрит), а также при недостаточном дренировании источника инфекции (перитонит, обширные гнойные раны мягких тканей) после инфузии Перфторана наблюдали повышение температуры тела на $0,6 \pm 0,11^\circ \text{C}$ через 1–3 часа. Как правило, этим больным перед инфузией Перфторана проводили гемосорбцию. Повышение температуры тела в этих случаях может быть

следствием "вымывания токсинов" из гнойных очагов в результате улучшения реологических свойств крови.

На фоне инфузий Перфторана онкологическим больным отмечена лучшая переносимость и большая эффективность химио- и лучевой терапии (инфузия 400–600 мл Перфторана, а затем введение химиопрепарата при проведении сеанса лучевой терапии – 6–8 раз), не было существенных изменений в периферической крови и в биохимических показателях, по сравнению с контрольной группой больных; по клиническим данным регистрировали более заметную регрессию опухолевого процесса. Авторы не исключают, что улучшение кровообращения и оксигенации опухоли делает ее более уязвимой при химио-лучевой терапии, т.к. известно, что чем гипоксичнее опухоль, тем менее она чувствительна к химиолучевому лечению.

Таким образом, у больных с нарушением микроциркуляции, тканевого газообмена и метаболизма различного генеза при применении Перфторана выявлен комплекс симптомов, указывающих на улучшение тканевого газообмена: уменьшение ацидоза, улучшение капиллярного пульса, увеличение регионарного кровотока, снижение общего периферического сопротивления, повышение температуры кожных покровов, диуреза, перистальтики кишечника, уменьшение признаков ишемии органов.

БИБЛИОГРАФИЯ.

1. **Белоярцев Ф.Ф.**, Иваницкий Г.Р., Маевский Е.И., Образцов В.В., Шехтман Д.Г. Химически инертные фторуглероды — индукторы ферментов монооксигеназной системы микросом печени // ДАН СССР. — 1986. — т.286. — N 3. — с.729 — 732.
2. **Белоярцев Ф.Ф.** Перфторированные углероды в биологии и медицине // Перфторированные углероды в биологии и медицине: Сб. Пущино, 1980. — с.5 — 21.
3. **Белоярцев Ф.Ф.** Кайдаш А.Н., Исламов Б.И., Маевский Е.И., Тверской А.А., Шibaев Н.В., Лучицкий В.Н., Кобринский Е.М. Кардиоплегия эмульсией фторуглеродов как метод защиты миокарда при операциях на сердце. // Медико — биологические аспекты применения эмульсий перфторуглеродов: Сб. — Пущино, 1983. — с.116 — 127.
4. **Белоярцев Ф.Ф.** Кайдаш А.Н., Исламов Б.И., Маевский Е.И., Кокос Ю.М., Фрейдин А.А., Образцов В.В. Оценка возможностей использования фторуглеродной кардиopleгии для противоишемической защиты миокарда // Вестник АМН СССР. — 1986. — М 6. — с.37 — 43.
5. **Белоярцев Ф.Ф.** Кайдаш А.Н., Исламов Б.И., Маевский Е.И., Шibaев Н.В., Воробьев С.И. Кардиopleгический раствор на основе эмульсии перфторуглеродов. // Приоритетная справка № 3469571//118593 от 12.08.1982.
6. Беркос М.В. Эмульсии перфторированных соединений при внутривенном введении в эксперименте: Автореф. дисс. канд.наук. — Л., 1991.
7. Брустовецкий Н.Н., Маевский Е.И. Влияние перфторированных соединений на митохондрии. // Перфторированные углероды в биологии и медицине: Сб. — Пущино, 1980. — с.81 — 85.
8. Варушенко Р.М., Булгакова Л.Л., Дружинина А.И., Мирзабекянц Н.С., Макаров К.Н. Давление пара и энтальпии испарения некоторых перфторуглеродов и их азот- и кислородпроизводных. // Перфторированные углероды в биологии и медицине: Сб. — Пущино, 1980. — с.30 — 44.
9. Воробьев С.И., Иваницкий Г.Р., Ладилов Ю.В., Образцов В.В., Склифас А.Н., Пономарчук В.В., Онищенко Н.А. Модификация мембран клеток перфторуглеродами как возможный механизм уменьшения степени ишемического повреждения миокарда. // ДАН СССР. — 1988. — 299. — 1. — с.228 — 230.

10. Воробьев С.И., Ладилов Ю.В., Образцов В.В., Иваницкий Г.Р. Предварительное введение эмульсии — новый метод противоишемической защиты миокарда. // Бюллетень exper. биологии и медицины. — 1990. — №7. — с.19—21.
11. Воробьев С.И., Васильев А.Э., Исламов Б.И., Кравченко В.А. Оценка возможности использования эмульсии перфторуглеродов для нормотермической перфузии изолированного сердца. // Патологическая физиология и эксперим. терапия. — 1991. — № 6. — с.34—36.
12. Воробьев С.И., Ладилов Ю.В., Попов Л.А., Баум О.В., Куликова Л.А., Сидоренко В.Г., Шкворченко Д.О., Иваницкий Г.Р. Влияние химически инертных перфторсоединений (в составе эмульсии) на первичную амплитуду сердечных сокращений. // Вестник АМН СССР. — 1991. — №6. — с.61—64.
13. Воробьев С.И. Влияние блок-сополимеров окиси этилена и пропилена (проксанолов) на электромеханическое сопряжение миокарда. // Деп. ВИНТИ. — 1990. — №533—14. — с.10.
14. Воробьев С.И., Иваницкий Г.Р., Макаров К.Н., Мороз В.В., Кузнецова И.Н., Онищенко Н.А., Кутышенко В.П., Склифас А.Н., Шипунова Н.А., Пономарчук В.В., Архипов В.В., Бобровский Р.В. Перфторуглеродные эмульсии. // Российская академия наук. Препринт, 1993.
15. Воробьев С.И., Иваницкий Г.Р., Макаров К.Н., Мороз В.В., Кутышенко В.П. Перфторуглеродные эмульсии, стабилизированные неионогенными блок-сополимерами. // Перфторуглеродные активные среды для медицины и биологии (новые аспекты исследований): Сб. — Пущино. — 1993. — с.33—47.
16. Воробьев С.И. Уменьшение деструктивного действия фосфолипазы А₂ эмульсией перфторуглеродов на модели изолированного сердца. // Перфторуглеродные активные среды для медицины и биологии (новые аспекты исследований): Сб. — Пущино. — 1993. — с.186—189.
17. Воробьев С.И., Кузнецов А.И., Образцов В.В., Пономарчук В.В., Моисеева А.А., Куликова Л.А., Горюшкина В.Н., Кравченко В.В., Симанов В.А., Мороз В.В., Иваницкий Г.Р. Действие неионогенного поверхностно-активного вещества (проксанола) на резистентность эритроцитов. // Перфторуглеродные активные среды для медицины и биологии (новые аспекты исследований): Сб. — Пущино. — 1993. — с.225—230.

18. Воробьев С.И., Старовойтова Л.Н., Сенина Р.Я., Моисеева А.А., Кулакова Г.М., Маевский Е.И., Юрьев Н.В. К вопросу технологии получения субмикронных эмульсий. // Физико-химические и клинические исследования перфторорганических соединений: Сб. — Пущино. — 1994. — с.24 — 33.
19. Воробьев С.И., Исламов Б.И., Ладилев Ю.В. Возможность применения перфторуглеродных эмульсий для длительного сохранения донорского сердца. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. — 1990. — №4. — с.38 — 41.
20. Воробьев С.И., Исламов Б.И., Бобровский Р.В. Перфузионное сохранение изолированного сердца на перфторуглеродной подложке. // Перфторуглеродные активные среды для медицины и биологии (новые аспекты исследований): Сб. — Пущино. — 1993. — с.135 — 141.
21. Голубев А. М., *Белоярцев Ф.Ф.*, Васильев А.Э., Покровский Ю.Э. Реакции биологических систем при замещении крови эмульсиями фторуглеродов. // Москва — ТЕИС — 1993.
22. Иваницкий Г.Р., *Белоярцев Ф.Ф.* О развитии фундаментальных и прикладных исследований по проблеме "Перфторуглероды в биологии и медицине в СССР" // Академия наук СССР. Препринт. — 1983.
23. Иваницкий Г.Р., Воробьев С.И. Инженерия искусственных плазмозаменителей крови с газотранспортной функцией на основе перфторуглеродной эмульсии. // Перфторуглеродные активные среды для медицины и биологии (новые аспекты исследований): Сб. — Пущино. — 1993 — с.5 — 33.
24. Илларионов Э.Ф., Маевский Е.И., Быстрицкий Г.И., Воробьев С.И., Шипунова Н.А., Гришина Е.В., Гервиц Л.Л., Архипов В.В., Овсянникова С.В., Гельфер Ц.М., Хромова Т.Б., Лазарев Ю.А. Физикохимическая и биологическая оценка свойств ПАВ — стабилизаторов эмульсии ПФОС. // Фторуглеродные газопереносящие среды: Сб. — Пущино. — 1984. — с.73 — 78.
25. Исламов Б.И. Противоишемическая защита миокарда эмульсией перфторуглеродов: Автореф. дисс. доктора мед. наук. — М., 1987.
26. Иванов К.П. Современные проблемы дыхательной функции крови и газообмена в легких // Физиологический журнал. — 1992. — №78 — т. 11. — с. 11 — 26.

27. Кобринский Е.М., Фрейдин А.А., Маевский Е.И., Лазарев А.В., Илларионов Э.Ф., Чернохвостов В.В., Гельфер Ц.М., Овсянникова С.В., Коккоз Ю.М. Влияние проксанола на натриевые и калиевые токи в миокарде // Фторуглеродные газопереносящие среды: Сб. — Пущино, 1984. — с.79—85.
28. Коваль Е.А., Маевский Е.И. Калиевая проницаемость и устойчивость эритроцитарных мембран при контакте с перфторированными углеродами // Перфторированные углероды в биологии и медицине: Сб. — Пущино, 1980. — с.85—90.
29. Коккоз Ю.М., Кобринский Е.М., Фрейдин А.А., Исламов Б.И., Маевский Е.И., **Белоярцев Ф.Ф.**, Иваницкий Г.Р. Действие газопереносящей эмульсии перфторуглеродов на миокард (ионный транспорт, сократительная активность и чувствительность к медиаторам // ДАН СССР. — 1983. — т.270. — №2. — с.459—461.
30. Кузнецова И.Н., Безрукова А.Г. Определение размеров частиц эмульсии фторорганических соединений // Химико—фармацевтический журнал. — 1982. — №11. — с.122—126.
31. Кузнецова И.Н., Тохман Н.Ш. Спектрофотометрический метод определения проксанола в водных растворах и биологических жидкостях // Химико—фармацевтический журнал. — 1983. — №9. — с.287—292.
32. Кузнецова И.Н., Гербут К.А. Коррекция показателей физико—химического гомеостаза инфузией эмульсии перфторуглеродов при лечении геморрагического шока у собак // Гематология и трансфузиология. — 1987. — №7. — с.36—40.
33. Кузнецова И.Н., Гербут К.А., Лягушкина Л.В. Изменение массопереноса газов крови в условиях гипоксии при инфузии эмульсии перфторуглеродов // Физиологический журнал. — 1986. — №2. — т. LXXII. — с.231—238.
34. Ладилов Ю.В., Исламов Б.И., Воробьев С.И., Иваницкий Г.Р. Противоишемическое действие перфторуглеродной эмульсии (ПФУЭ) на миокард собак // Бюллетень экспер. биологии и медицины. — 1991. — №2. — с.139—142.
35. Ладилов Ю.В., Исламов Б.И., Воробьев С.И. Влияние поверхностно—активного вещества (ПАВ) проксанола на ишемизированный миокард // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 1992. — т.55. — с.23—25.

36. Ладиков Ю.В., Исламов Б.И., Воробьев С.И., Иваницкий Г.Р. Влияние различных доз эмульсий перфторуглеродов на гемодинамику и сократимость ишемизированного сердца. // Бюллетень экспер. биологии и медицины. — 1992. — №6. — с.593—595.
37. Маевский Е.И. Биологические эффекты фторуглеродов и проксанолов // Перфторированные углероды в биологии и медицине: Сб. — Пущино, 1980. — с.76—81.
38. Маевский Е.И., Шibaев Н.В., Илларионов Э.Ф., Архипов В.В., Образцов В.В., Исламов Б.И., Брустовецкий Н.Н., Склифас А.Н., Пономарчук В.В. Создание и медико — биологическая апробация фторуглеродных эмульсий (ФУЭ) — переносчиков кислорода // Трансплантация органов и тканей: Сб. — Тбилиси, 1982. — с.262—263.
39. Макаров К.Н., Мирзабекянц Н.С., Снегирев В.Ф., Мельниченко Б.А., Прокудин И.П., Максимов Б.Н., Яхлакова О.М., Кнунянц И.Л. Синтез и физико — химические свойства перфторалкил — и 1,4 — диалкилзамещенных циклогексанов // Перфторированные углероды в биологии и медицине: Сб. — Пущино, 1980. — с.21—30.
40. Мирошников А.И., Темнов А.В., Исламов Б.И. и др. // Фторуглеродные газопереносящие среды — Пущино, 1984. с.152—156.
41. Мороз В.В., Крылов Н.А., 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.
42. Образцов В.В., Приходкина Е.Т., Безбородников С.Г., Брустовецкий Н.Н. Связывание белков и фосфолипидов эмульсией перфторорганических соединений // Фторуглеродные газопереносящие среды: Сб. — Пущино, 1984. — с.147—152.
43. Образцов В.В., Шехтман Д.Г., Сологуб Г.Р., *Белоярцев Ф.Ф.* Индукция микросомальных цитохромов в печени крыс после внутривенного введения животным эмульсии перфторорганических соединений // Биохимия. — 1985. — т.50. — №7. — с.1220—1227.
44. Онищенко Н.А., Серняк П.С., Калинин Д.И., Коваленко Н.В., Чернобривцев П.А., Лулева А.Г., Воробьев С.И. Способ профилактики отторжения почечного аллотрансплантата. // Авторское свидетельство №1827253 от 13.10.92 г.

- 45.Склифас А.Н., Шибает Н.В., Брустовецкий Н.Н., Маевский Е.И. Содержание перфторуглеродов в органах животных после замещения кровопотерь эмульсиями ПФОС // Медико-биологические аспекты применения эмульсии перфторуглеродов: Сб. — Пущино. — 1983. — с.90—95.
- 46.Трещинский А.М., Мищук И.И. // Анестезиология и реаниматология . 1984. — №4. — с.17—21.
- 47.Усенко Л.В., Клигуненко Е.Н., Воробьев С.И., Коломийцев Л.Ф., Стебельский А.С. Различные способы защиты головного мозга от гипоксии и их роль в лечении и профилактике неврологических нарушений у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой.// Клинические аспекты постгипоксических энцефалопатий: Сб. — 1992. — с.66—68.
- 48.Шибает Н.В., Попов В.И., Аллахвердов Б.Л. Ультраструктурный анализ внутриклеточного накопления и выведения ПФОС.// Медико-биолог. аспекты применения эмульсии ПФОС. — Пущино. — 1983. — с.175—186.
- 49.Saeed M., Hartmann A., Bing R. Inhibition of vasoactive agents by perfluorochemical emulsion // Life Science. — 1987. — v.40. — p.p.1971—1979.
- 50.Smith C.M., Hebbel R.R., Tukey D.P., Glawson C.C., White J.G. Versellotti G.M. Pluronic F-68 reduced the endothelial adherence and improves the theology of liganded sickle erythrocytes // Blood. — 1987. — v.69. — №6. — p.p.1631—1636.
- 51.Hymes A.S., Safavian M.I., Gunter T. // J.Surg Res. — 1971. — v.11. — p.p.191—197.
- 52.Ivanitsky G., Obrastsov V., Sklifas A., Sologub G. Perfluorochemicals and biological membranes: interaction and related problems // 11 th. Intern. Symp. Chem. — Berlin, 1985. — D—29.
- 53.Ivanitsky G.R., Vorobyev S.I. Anti- ischemic perfluorocarbon emulsion.// Intern. Congress of Fluorochemical. Canada. — 1991. — p.1132.
- 54.Islamov B., Sakson M., Vorobyev S., Pertsov A., Kaydash A. Fluorochemical emulsions and miocardial protection against an anoxia (Theory and experiments) // Intern. Sympos. 11th. on Fluorine chemistry. — 1985. — p.138.
- 55.Lutz J., Bauml M., Schulze H. Comparison of Fluosol-DA 35% with Fluosol-DA 20% in the circulation of the liver // Proc. of the IVth Intern. Symp on perfluorochemical blood substitutes. — Kyoto, 1978. — p.p. 123—135.