



Некоторые свойства кровезаменителя «Перфторан»

О.Н. ОРЕХОВА, аспирант МГУПБ, г. Москва

История создания

После Второй мировой войны накопленный опыт военно-полевой медицины и анализ причин массовых потерь в военных условиях и при различных катастрофах побудили ученых США, Японии, Канады, Франции, Германии, Великобритании, Швеции, Китая, Италии, СССР и ряда других государств сосредоточить усилия на разработке кислородпереносящих кровезаменителей, которые можно было бы производить из химических соединений, независимо от источников биологического сырья. Эти препараты должны были освободить врачей, больных и раненых от опасности переноса инфекций, реакций отторжения биологически несовместимой чужеродной ткани (донорской крови), проблем определения и учета иммунологической совместимости. Эти усилия сконцентрировались на двух основных направлениях. Первое — создание кровезаменителя на основе полимерного гемоглобина, и второе — кровезаменителя на основе эмульсий полностью фторированных органических соединений (ПФОС). Одним из первых таких препаратов стал перфторан, разработанный учеными из подмосковного Пущино.

В конце 70-х годов XX столетия правительство СССР получило сведения о проводимых в США и Японии работах по созданию кровезаменителей на основе перфторуглеродных эмульсий, стратегическое значение которых было очевидно. Холодная война была в разгаре, напряжение в мире возрастало. При любой войне, и особенно ядерной, жизнь уцелевшего в первые секунды населения зависит прежде всего от запасов донорской крови. Но даже в мирное время ее не хватает. И без мировых катастроф сохранение донорской крови чрезвычайно сложное дело. Еще одна проблема — как избежать ее заражения вирусами гепатита? И правительство поручило Академии наук СССР решить эти задачи. За дело взялись ее вице-президент Ю.А. Овчинников и директор института биофизики РАН Г.Р. Ивановичий. Их правой рукой стал молодой талантливый ученый, д.м.н., профессор Ф.Ф. Белоярцев.

12 января 1984 г. Фармкомитет Минздрава СССР дал разрешение на проведение первой фазы клинических испытаний препарата «Перфторан». В мае 1984 г. начались официальные поставки в клинику препарата, соответствующего требованиям

Фармстатьи. Спустя 12 лет, в 1996 г., перфторан был зарегистрирован как кровезаменитель, который можно купить в аптеке.

Препарат представляет собой жидкость голубоватого цвета — отсюда поэтическое название «голубая кровь» — и обладает, помимо многих других полезных свойств, поистине уникальным: возможностью доставлять кислород через мельчайшие капилляры. В 1983 г. это было грандиозным открытием, поскольку при большой потере крови сосуды сжимаются и не пропускают донорскую кровь, а вместе с ней кислород. В аналогичных исследованиях американских и японских ученых в то время наступил кризис. Животные после введения препаратов часто погибали от закупорки сосудов. Как решить эту проблему, догадались только наши соотечественники.

Казалось бы, после победных испытаний препарату было обеспечено великое будущее, а его создателям — премии и почести. На деле против разработчика перфторана и его коллег было возбуждено уголовное дело. Их обвинили в том, что они испытывают на людях препарат, официально не зарегистрированный Минздравом. Только в

конце 80-х годов «голубую кровь» и доброе имя Феликса Белоярцева было решено реабилитировать. Продолжились разработки препарата, которые долгое время полуподпольно велись в Пущино на деньги энтузиастов. Спустя 17 лет медицинское сообщество вручило группе разработчиков перфторана национальную премию «Признание», тем самым извиняясь за ошибку. Ф.Ф. Белоярцев оказался первым в этом списке, посмертно.

Свойства перфторана

Исследуя полученный кровезаменитель, ученые все время наткнулись на сюрпризы. Как и всякий препарат, перфторан имеет побочные действия, например на какое-то время оседает в печени. Изначально с этим пытались бороться, но потом оказалось, что с помощью перфторуглеродов в печени синтезируются вещества, очищающие ее от шлаков, что можно использовать в терапии циррозов печени и гепатитов. Когда больному вводят перфторан, у него возникает озноб, похожий на гриппозное состояние: активизируется иммунная система. Оказывается, перфторан можно использовать как иммуностимулятор, например в лечении СПИДа.



ПФОС чрезвычайно стабильны, инертны химически и метаболически, способны физически растворять любые газы, в том числе и кислород, благодаря тому, что представляют собой жидкости со свойствами, близкими к свойствам газов: в ПФОС межмолекулярные взаимодействия так же слабы, как в газах. При отборе ПФОС как компонентов эмульсий, предназначенных для размещения частично утраченной кислородтранспортной функции крови, руководствуются в первую очередь устоявшимися фармакологическими представлениями по безопасности, специфической активности, фармакодинамике и фармакокинетике известных плазмозаменителей и жировых эмульсий. Эмульсии ПФОС должны:

- стабильно сохранять высокую дисперсность при хранении и введении в кровотоки;
- иметь высокую кислородную емкость и способность доставлять кислород к тканям;
- улучшать реологические свойства плазмы и форменных элементов крови;
- быть максимально биосовместимыми (не восприниматься организмом реципиента как чужеродная субстанция);
- как можно дольше циркулировать в кровеносном русле;
- как можно меньше захватываться клетками ретикуло-эндотелиальной системы (РЭС) и как можно быстрее выводиться из них.

В ходе разработки перечисленные требования оказались трудновыпол-

нимыми и эклектичными. Так, наиболее пригодные по физико-химическим свойствам ПФОС и их эмульсии зачастую имели биологически неприемлемые характеристики. Выяснилось, что те ПФОС, которые образуют наиболее стабильные эмульсии, например перфтортрибутиламин, после аккумуляции клетками РЭС удерживаются слишком долго — в течение времени, соизмеримого с длительностью жизни животных. ПФОС, обладающие исключительно высокой кислородной емкостью (в 30 раз большей, чем у воды), например перфторгидрофуран, образуют существенно менее стабильные эмульсии, очень быстро выводятся из кровотока через легкие, повреждая их.

Не менее эклектичны были требования и к поверхностно-активным веществам (ПАВ), выполняющим роль эмульгаторов и стабилизаторов частиц эмульсий ПФОС. Оказалось, что эмульсии ряда ПФОС легко стабилизируются синтетическими неионогенными полимерными ПАВ, но эти эмульсии в большинстве случаев обладают высокой реактогенностью — вызывают анафилактические реакции, вероятнее всего, вследствие активации системы комплемента. Более того, чем стабильнее эмульсии ПФОС образуются с данным ПАВ, тем более выражены у этих ПАВ детергентные свойства, неизбежно обуславливающие повреждение биологических мембран. Напротив, неповреждающие мембраны ПАВ, как правило, образуют нестабильные эмульсии ПФОС.

Использование природных фосфолипидных ПАВ позволяет избежать множества биологических неприятностей, но не обеспечивает получения тонкодисперсной эмульсии, обладающей низкой реактогенностью, и требует защиты препарата от повреждающего действия активных форм кислорода.

В препарате «Перфторан» материализовались компромиссные решения перечисленных и многих других, не упомянутых здесь, физико-химических и биологических проблем. Перфторан содержит 10 объемных процентов смеси быстровыводящихся (перфтордекалин и его сателлиты по синтезу) и медленновыводящихся ПФОС (перфтор-N-параметилциклогексилпиперидин и его сателлиты по синтезу). Эмульсия этих ПФОС стабилизирована в изотоническом водно-солевом растворе с помощью проксанола-268 (блок-сополимера этиленоксида и пропиленоксида) — синтетического неионогенного ПАВ. Его использование при выбранной композиции ПФОС позволило достигнуть высокой степени дисперсности эмульсии при среднем размере частиц 0,06 мкм с узким распределением частиц по размерам. Хранится перфторан в замороженном виде и после размораживания может использоваться в течение 1-2 недель. В отличие от своего предшественника (широко известного японского препарата «Флюозол-ДА», созданного R. Naito в 1974 г.), вся композиция перфторана находится в одном флаконе и готова к употреблению.

Отсутствие канцерогенности

В результате исследований В.В. Образцова, Д.Г. Шехтман и Г.Р. Сологуба в 1985 г. было обнаружено, что после инфузии даже небольших доз перфторана происходит неоднократная активация цитохром Р-450-зависимой монооксигеназной системы печени. Впоследствии ученые установили, что после попадания ПФОС в печень наблюдается индукция цитохрома Р-450 фенобарбитального типа, не имеющая никакого отношения к индукции канцерогенных изоформ. Оказалось, что ряд липофильных ядов после перфторановой индукции синтеза цитохрома Р-450 намного быстрее подвергаются обезвреживанию. В настоящее время эти свойства перфторана послужили основанием для создания новых технологий терапии некоторых видов отравлений.

В 1987 г. окончательный отчет Института проблем онкологии им. Р.Е. Кавецкого показал, что перфторан не канцерогенен. Более того, было обнаружено, что частота находок злокачественных новообразований значительно уменьшается после неоднократного введения животным перфторана по сравнению с числом таковых в группе контроля. И наконец, в ходе исследований было неожиданно зарегистрировано увеличение продолжительности жизни у агрессивных мышей-самцов после неоднократного введения перфторана.

Отсутствие токсичности

Уже в 1984 г., к концу первого года апробации, было известно, что препа-