

Осокина М.М.

студент 3 курс, лечебный факультет

ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Россия, г. Иваново

Коротких В.М.

студент 4 курс, лечебный факультет

ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Россия, г. Иваново

Магамедэминова М.М.

студент 4 курс, лечебный факультет

ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Россия, г. Иваново

Полякова С.Р.

студент 4 курс, лечебный факультет

ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Россия, г. Иваново

Малкина Е.А.

студент 3 курс, лечебный факультет

ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Россия, г. Иваново

ОБЗОР НАИБОЛЕЕ ИЗУЧЕННЫХ ИСКУССТВЕННЫХ КРОВЕЗАМЕНИТЕЛЕЙ

***Аннотация:** В статье рассмотрены наиболее изученные на данный момент искусственные заменители крови, представлены результаты исследований их эффективности, а также их достоинства и недостатки. В настоящее время проблема нехватки донорской крови вышла на мировой уровень в связи с неизбежностью стихийных бедствий, учащением случаев возникновения техногенных катастроф, военных конфликтов, эпидемий. Достаточно короткий срок хранения донорской крови лишь усугубляет данную проблему. Поэтому во многих странах мира ведутся разработки искусственного кровезаменителя, способного выполнять основные функции крови, в первую очередь газотранспортную.*

***Ключевые слова:** кровь, препарат, кровезаменитель, переливание крови, перфторан.*

***Annotation:** The article considers the most studied artificial blood substitutes at the moment, presents the results of studies of their effectiveness, as well as their advantages and disadvantages. At present, the problem of shortage of donor blood has reached the world level due to the inevitability of natural disasters, increasing incidence of man-made disasters, military conflicts, and epidemics. The relatively short storage period of donor blood only exacerbates this problem. Therefore, in many countries of the world, artificial blood substitutes are being developed that can perform the main functions of blood, primarily gas transport.*

***Key words:** blood, medicine, blood substitute, blood transfusion, perftoran.*

Идея непосредственного введения жидкостей в кровотоки возникла в 1616 г. и принадлежит открывателю кровообращения Вильяму Гарвею. В 1656 г. Кристофер Рен осуществил переливание пива, вина и опиума собакам, в 1795 г. произошло первое переливание крови от человека к человеку, а в 1979 г. – переливание кровезаменителя.

Разработки кровезаменителей в основном касаются препаратов, осуществляющих транспорт газов, как главную функцию крови. Они должны отвечать следующим требованиям: не быть токсичными и иммуногенными; осуществлять достаточную оксигенацию тканей; быть аналогичными по свойствам естественному гемоглобину, но иметь отличный от него путь метаболизма; не катализировать реакции между кислородом и другими компонентами крови; достаточное время циркулировать в сосудистом русле; обладать близкими к крови онкотическими, осмотическими и реологическими свойствами; быть стойкими при стерилизации и хранении и доступными в большом количестве при невысокой стоимости [1].

Одним из перспективных направлений является создание препаратов на основе перфторорганических соединений (ПФОС), способных обратимо связывать и переносить молекулы кислорода. Впервые перфторуглероды были синтезированы в 1937 г. американским химиком Д. Саймонсом. Они отсутствуют в природе, поэтому их получают синтетическим путем, замещая в углеводородах атом водорода на атом фтора. За голубоватый цвет ПФОС получили название «Голубая кровь». Главной их особенностью является то, что они не образуют химических соединений с кислородом и другими газами, а растворяют их и способствуют адекватному восполнению объема циркулирующей крови [2]. В результате многочисленных исследований было обнаружено, что мышшь способна жить, находясь в жидкости из ПФОС и дыша растворенным кислородом, а изолированное сердце крысы продолжает интенсивно сокращаться при погружении в эту жидкость.

В конце восьмидесятых годов японская фирма «Green Cross Corporation» разработала эмульсию «FluosolDA 20%», которую профессор Р. Наито первым испытал на себе. Однако данный препарат имел ряд недостатков: полидисперсный характер эмульсии, большое количество побочных реакций, низкую стабильность при хранении, невозможность жесткой стерилизации. В дальнейшем был создан препарат «Oxigent AF0104», который получил

одобрение на клинические испытания, но также имел полидисперсный характер частиц и некоторые побочные эффекты.

Работы по созданию препарата на основе ПФОС «Перфторан» были начаты в середине 1970-ых годов в СССР под руководством Ф.Ф. Белоярцева, а в 1996 г. было получено разрешение Минздрава России на клиническое применение эмульсии. В 1999 г. был создан модифицированный препарат «Фторан» (бывшее название «Перфторан-плюс») с улучшенными физико-химическими и медико-биологическими характеристиками и другие препараты нового поколения. Клинические испытания «Фторана» успешно закончены в 2001 г. и показали его высокую эффективность, безопасность и низкую реактогенность. «Перфторан» обладает низкой вязкостью, малым размером частиц, что обеспечивает отсутствие токсичности [3], устойчив к механическим воздействиям, в его составе отсутствуют агглютиногены систем групп крови и системы резус, промышленное производство эффективно и незатратно. Был доказан цитопротекторный эффект [4], заключающийся в увеличении электроотрицательного заряда оболочек эритроцитов, тромбоцитов и эндотелиоцитов, что улучшает реологические характеристики крови. Благодаря значительному улучшению микроциркуляции [5] препарат обладает ярко выраженным диуретическим эффектом, что позволяет использовать его в качестве противоотечного средства. Доказано улучшение реологических свойств крови у детей [6] и лиц пожилого и старческого возраста [5] при введении «Перфторана», а применение его в акушерской практике в комплексном лечении плацентарной недостаточности при тяжелых гестозах приводит к стабилизации гемодинамики, пролонгированию беременности до 37—38 недель, предотвращает развитие патологии и снижает перинатальные потери [7]. Комплексная лимфотропная терапия с использованием «Перфторана» стимулирует лимфатический дренаж и способствует более ранней регенерации тканей. Эмульсия циркулирует в крови не более трех суток, а затем выводится с выдыхаемым воздухом, желчью либо захватывается макрофагами печени и селезенки. Однако были выявлены также и ее недостатки: сравнительно

небольшая кислородная емкость, возможность длительного хранения только в замороженном состоянии, невозможность стерилизации автоклавированием, возможные реакции непереносимости, а также выраженной гипотензии при быстрой инфузии. Противопоказаниями к применению «Перфторана» являются наличие у пациента геморрагических диатезов, неостанавливающееся кровотечение, а также наличие индивидуальной непереносимости, аллергических заболеваний и коллагенозов.

В 2012 году был разработан альтернативный препарат-кровезаменитель, отличающийся от «Перфторана» большей стабильностью, которая позволяет ему храниться в жидком виде при комнатной температуре в течение года и более 3 лет в холодильнике без укрупнения частиц. Этот препарат получил название «Перфторокс». Вышеуказанные свойства позволяют использовать его в случаях, когда требуется срочное переливание крови из-за большой кровопотери, при этом совершенно неважна группа крови и резус-фактор пациента [8]. Возможность разбавления перед применением физиологическим раствором позволяет использовать целую серию препаратов с различной концентрацией (например, «Перфторокс-40» обладает в два раза большей кислородной емкостью, чем «Перфторан»). Высокая агрегативная устойчивость этих препаратов позволяет проводить их стерилизацию автоклавированием при 120°C. Препараты «Перфторокс-20» и «Перфторокс-40» имеют более низкую вязкость, чем кровь, способствуют увеличению электроотрицательных зарядов оболочек эритроцитов, тромбоцитов и клеток эндотелия, повышению суспензионной стабильности крови, улучшению её реологических характеристик, активированию микроциркуляции в тканях. Также «Перфторокс» обладает более низкой себестоимостью, чем «Перфторан», поскольку имеет относительно простую технологию изготовления [9]. Таким образом, предлагаемая эмульсия имеет следующие преимущества по сравнению с «Перфтораном»: меньший средний диаметр частиц, более устойчив при хранении, менее токсичен, не требует специального оборудования для длительного хранения, обладает более низкой стоимостью, поскольку не требует

специального дорогого оборудования и содержит доступные ПФОС и ПАВ (поверхностно-активные вещества).

Другим важным направлением является разработка аналогов эритроцитов, а именно различных препаратов на основе натурального или модифицированного гемоглобина человека или животных. Попытки применения растворов гемоглобина в клинических целях предпринимались еще в начале 20 века, однако было обнаружено, что вне эритроцита он распадается на нефротоксичные димеры, быстро фильтрующиеся почками, поэтому возникла проблема создания длительно циркулирующих в крови модификаций молекул, которые обеспечивали бы необходимую оксигенацию тканей.

В настоящее время используются следующие способы создания модифицированного гемоглобина: полимеризация (соединение множества димеров посредством диальдегидов, что увеличивает молекулярную массу и препятствует фильтрации почками), конъюгация (соединение гемоглобина ковалентными связями с биологическими полимерами, что также препятствует фильтрации молекул почками), инкапсуляция (включение гемоглобина в липидные сферы с помощью растворов фосфолипидов). Наиболее известным препаратом на основе полимеризованного гемоглобина является «Геленпол», разрешенный к клиническому применению с 1998 г. [10]. Этот препарат быстро предотвращает гипоксию и стимулирует эритропоэз, однако оказывает гипертензивный эффект в результате связывания оксида азота, повышает вязкость крови и не стимулирует микроциркуляцию. В 2015 г. был разработан препарат «Крунидон» на основе полимеризованного бычьего гемоглобина [11], обладающий, в отличие от «Геленпола», низкой себестоимостью, более низким сродством к оксиду азота и кислороду, способностью проникать через суженные сосуды, улучшая оксигенацию ишемизированных тканей. Другие экспериментальные препараты включают человеческий рекомбинантный гемоглобин, синтезируемый *E. coli*, связанный гемоглобин и рекомбинантный гибрид человеческих α -субъединиц и коровьих β -субъединиц гемоглобина [1].

Инкапсулированные молекулы гемоглобина называются нанокапсулами. Их структура сходна с эритроцитами: гемоглобин помещается в наноразмерные сферы из липидов, которые препятствуют его токсическому эффекту. В такой ситуации возможно изменение физико-химических свойств гемоглобина и поверхностных «рецепторов» капсул. Время их циркуляции в крови значительно выше, чем у свободных молекул, что связано со сниженной реакцией иммунной системы организма [12]. Также предложена инкапсуляция вместе с гемоглобином компонентов естественной антиоксидантной системы, что тормозит процессы перекисного окисления и образование метгемоглобина.

Таким образом, в статье были рассмотрены основные, наиболее изученные на данный момент искусственные кровезаменители. При различных состояниях, требующих переливания крови и ее компонентов, их использование является наиболее целесообразной мерой. Однако, несмотря на большое количество исследований по данному вопросу, до сих пор не существует альтернативного препарата, абсолютно схожего по свойствам с кровью человека и не оказывающего негативного воздействия на организм, поэтому разработки продолжают во многих странах мира.

Использованные источники:

1. Шевченко, Н.В. Характеристика переносчиков кислорода в современных заменителях крови / Н.В. Шевченко, С.Н. Худяков, А.А. Зырянов // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93, №2. – С. 398–400.
2. Кораблева, Н.П. Методы возмещения интраоперационной кровопотери, альтернативные переливанию донорской крови / Н.П. Кораблева // Вестник хирургии. – 2006. – Т. 165, № 5. – С. 108–112.
3. Воробьёв, С.И. Коллоидно-химические характеристики перфторуглеродных эмульсий / С.И. Воробьёв // Химико-фармацевтический журнал. – 2007. – Т. 41, № 11. – С. 46–51.

4. Влияние перфторана на морфологию эритроцита при острой кровопотере / В.В. Мороз, И.С. Новодержкина, Е.М. Антошина, А.В. Афанасьев // *Общая реаниматология*. – 2013. – Т. 9, № 5. – С. 5–10.
5. Абусуев, А.А. Влияние перфторана на микроциркуляцию у больных острым инфарктом миокарда / А.А. Абусуев // *Вестник новых мед. технологий*. – 2009. – Т. 16, № 1. – С. 110—112.
6. Влияние малых концентраций перфторана на гемореологические показатели у детей *in vitro* / А.В. Можаяев, С.К. Иванов, А.Е. Баклушин, О.А. Пахрова, М.Р. Гринева, А.Н. Можаяева, Ю.М. Тюриков // *Перспективы и пути развития неотложной педиатрии: материалы конференции*. – СПб, 2006. – С. 63–65.
7. Перфторуглероды в акушерстве. Реальность и перспективы / В.Е. Радзинский, А.А. Оразмурадов, Т.В. Галина, Д.М. Рабинович, Н.М. Сгарцева, В.И. Драганов, В.В. Прозоров, В.А. Соболев // *Вестник РУДН*. – 2002. – № 1. – С. 159—164.
8. Эмульсия перфторорганических соединений с газотранспортными свойствами: пат. 2469714 Рос. Федерация: МПК А61К 47/34 А61К 47/24 А61Р 7/00 А61К 9/107 А61К 31/02 / В.Н. Безуленко, Р.К.Г. Фейзулова, А.В. Хромов, А.Н. Калиниченко, Г.Н. Ворожцов, Хан Ир Гвон, В.В. Мороз, А.М. Голубев, В.И. Решетняк, Л.В. Даниленко, Е.А. Соболева, А.В. Каретенкова; заявитель и патентообладатель ФГУП "ГНЦ "НИОПИК". – № 2011129373/15; заявл. 15.07.2011; опубл. 20.12.2012.
9. Хромов, А.В. Медпрепараты, применимые при остром отравлении угарным газом в шахтах. Заменители плазмы крови. Голубая кровь / А.В. Хромов, С.В. Бочкова // *Вестник*. – 2017. – №3. – С. 51–56.
10. Корик, В.Е. Применение кровезаменителя-переносчика кислорода на основе модифицированного гемоглобина при лечении больных с тяжелой кровопотерей: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.00.29, 14.00.27 / В.Е. Корик. – СПб.: Воен.-мед. акад. Рос. НИИ гематологии и трансфузиологии, 2000. – 17 с.
11. Крунидон – новый кровозаменитель на основе гемоглобина / В.К. Подгородниченко, А.Я. Гончарова, Б.М. Джагаров, К.Т. Еримбетов, Е.В.

Бондаренко, Е.С. Фрог, Р.А. Розиев // Актуальные вопросы трансфузиологии и клинической медицины. – 2015. – № 1. – С. 104—107.

12. Искусственная кровь: современное состояние проблемы / Г.С. Столяров, С.И. Чистяков, Ю.Д. Бричкин, А.Ю. Сморкалов // Медицинский альманах. – 2016. – № 4 (44). – С. 100–105.