

ДЕЗИНТОКСИКАЦИОННЫЕ СВОЙСТВА КРОВЕЗАМЕЩАЮЩИХ РАСТВОРОВ НА ОСНОВЕ РАДИАЦИОННО-ХИМИЧЕСКИ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ДЕКСТРАНОВ

Н. И. Мельнова, С. В. Андреев, Г. Н. Бычко, И. Н. Жук, В. Н. Гапанович

НТЦ РУП «МБИ», г. Минск, Беларусь, sandrey@tut.by

В настоящее время эффективная терапия подавляющего большинства критических состояний невозможна без своевременного применения средств инфузионно-трансфузионного воздействия. По оценкам специалистов в ближайшее десятилетие многократно вырастет спрос на кровезамещающие растворы, что в первую очередь обусловлено неудовлетворительной безопасностью и высокой стоимостью применения донорской крови и гемокомпонентов. Данный факт обуславливает огромный интерес к созданию препаратов нового поколения, превосходящих по широте оказания терапевтического эффекта существующие фармсредства и в то же время лишённых их недостатков. Причём, очевидно, что возможности используемых видов сырья и традиционных технологий для решения этой задачи практически исчерпаны. В США и ряде стран Западной Европы с конца прошлого века ведутся интенсивные работы по изучению и внедрению в широкую практику препаратов на основе гидроксипропилированного крахмала (HES), как альтернативы кровезаменителям на основе декстрана. Данные клинических исследований пока не позволяют однозначно оценить их эффективность, особенно в свете сообщений о накоплении высокомолекулярных фракций HES в организме и обнаруженных эффектов на систему гемостаза. Кроме того, на наш взгляд, западные исследователи необоснованно сужают сферу применения кровезамещающих растворов, преимущественно рассматривая их лишь как средства восполнения объёма циркулирующей крови. В то же время очевидно, что существует острая потребность практической медицины в инфузионных растворах, способных к связыванию экзо- и эндогенных токсинов, т.е. обладающих направленными дезинтоксикационными свойствами. Хорошо известные на постсоветском пространстве кровезаменители на основе полимера поливинилпирролидона (гемодез, гемодез-н, неогемодез и др.) обладают существенными недостатками, обусловленными прежде всего возможностью накопления полимерной основы в системе мононуклеарных фагоцитов, и запрещены к применению в большинстве стран мира.

В Республике Беларусь была разработана уникальная технология радиационно-химической модификации биполимеров (декстранов). Научными коллективами под руководством к.х.н. П.Т. Петрова (РУП «Белмедпрепараты») и д.м.н. В.Н. Гапановича (НИИ ГПК МЗ РБ) на её основе разработаны, внедрены в промышленное производство и в настоящее время широко используются в клинической практике гемокорректоры, обладающие целевым действием на уровне лучших зарубежных аналогов или превышающие таковые – корректор гемодинамических нарушений неорондекс и противоанемическое средство рондферрин.

В настоящем сообщении представлена часть результатов комплексного медико-биологического исследования (доклинический этап) дезинтоксикационного кровезамещающего раствора микродез, получаемого на основе низкомолекулярной фракции (M_w 17500±2500) радиационно-химически модифицированного декстрана.

Работа выполнена на крысах линии Вистар массой 180±20 г. Изучение целевых свойств микродеза было проведено на модели ожоговой токсемии (ожог IIIб-IV степени 10-15% поверхности тела) и токсического гепатита (внутрибрюшинное введение CCl_4 в дозе 1,25 мл/кг в соотношении 1:1 с подсолнечным маслом). Инфузии лекарственной

формы микродеза (10% раствор полимера в 0,9% NaCl) осуществляли внутривенно в течение 2 суток после начала экспериментов (опытная серия). Контролем служили 2 серии животных; без лечения (общий контроль) и с использованием по схожей схеме препарата-аналога – кровезамещающего раствора гемодез (РУП “Белмедпрепараты”). Кровь для исследования бралась спустя 1, 3 и 7 суток от нанесения ожога или введения CCl_4 . Исходные данные (условная норма) были сформированы на отдельно взятой группе интактных крыс.

Отслеживались следующие параметры: выживаемость экспериментальных животных, ряд цитогематологических (анализатор Beckman Coulter; “Beckman”, США) и биохимических (анализатор Eos-Bravo; “Hospitex Diagnostics”, Италия) показателей периферической крови и плазмы, отражающих динамику развития интоксикации и результативность проводимой терапии.

Гибель животных в условиях обеих модельных постановок наблюдалась в основном на 1-2 сутки. Введение кровезамещающих растворов увеличивало среднюю продолжительность жизни крыс. В экспериментальной серии без лечения ожоговой травмы на момент окончания опыта осталось 50% животных, с введением гемодеза – 80%, а с инфузиями микродеза – 90% (при CCl_4 -токсемии – 75%, 85% и 95%, соответственно).

Как при ожоговой интоксикации, так и на фоне токсического гепатита тяжесть состояния крыс коррелировала с повышенной гемоконцентрацией (на 10-20%) и ростом лейкоцитарного индекса интоксикации, практически в 2 раза. Инфузионная коррекция токсемии микродезом способствовала тому, что позитивные сдвиги в динамике восстановления цитологических показателей периферической крови, наблюдаемые уже к 3 суткам, были выражены более отчетливо, чем при терапии препаратом-аналогом.

С первых суток постожогового периода в крови животных общей контрольной серии наблюдалась выраженная гипопроотеинемия (снижение содержания общего белка на 23,7%), повышение уровня среднемoleкулярных пептидов (СМП) более чем на 260% и мочевины – более чем в 6 раз. В период 3-7 суток эксперимента продолжала нарастать гипоальбуминемия. Данные результаты отражают картину гепато-ренального синдрома, характерного для обоих моделируемых патологических состояний. Кроме того, нами регистрировался рост показателя трипсинподобной активности в 2 раза с одновременным снижением уровня наиболее значимых ингибиторов – α_2 -макроглобулина и α_1 -ингибитора протеиназ. Введение гемодеза приводило к снижению содержания СМП и мочевины, но не препятствовало развитию гипопроотеинемии и гиперпротеиназемии. Ранее нами была продемонстрирована способность низкомолекулярного радиационно-химически модифицированного декстрана к комплексообразованию с модельными соединениями *in vitro*. В условиях выбранных моделей дезинтоксикационные свойства кровезаменителя, разработанного на его основе, проявлялись в более чем двукратном снижении содержания СМП и мочевины к 3-7 суткам. Содержание альбумина во все периоды наблюдения регистрировалось на уровне значений условной нормы, что свидетельствовало о сохранности белоксинтезирующей функции печени. Терапия микродезом препятствовала развитию гиперпротеиназемии и неспецифической деструкции собственных белков. На 1-3 сутки после введения CCl_4 активность аланинаминотрансферазы в плазме крыс с инфузиями микродеза была на 45-275% ниже ($P < 0,05$), чем в серии животных без лечения, и на 81-110% ($P < 0,05$) – в сравнении с животными, получавшими гемодез.

Таким образом, по степени проявления целевых свойств разработанный на основе радиационно-химически модифицированного декстрана кровезамещающий раствор микродез ни в чём не уступает, а по ряду из них – превосходит известный аналог. Полимерная основа микродеза не накапливается (в отличие от гемодеза) в системе

моноклеарных фагоцитов, что с учётом освоения промышленного выпуска делает его препаратом выбора при терапии критических состояний, сопровождающихся явлениями токсикоза.