

Министерство здравоохранения Республики Беларусь
Научно-исследовательский институт гематологии
и переливания крови
Институт физико-органической химии АН Республики Беларусь
Производственное объединение "Белмедпрепараты"
Государственного комитета Республики Беларусь
по фармацевтической и микробиологической промышленности
Могилевский филиал научно-исследовательского института
радиационной медицины

МАТЕРИАЛЫ
научно-практической конференции
"СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ
ТРАНСФУЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ В
РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ.
РАЗРАБОТКА, ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ
ИЗУЧЕНИЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ
ПРЕПАРАТА НЕОРОНДЕКС"

(24 - 27 мая 1994 г.)

Могилев - 1994

**Министерство здравоохранения Республики Беларусь
Научно-исследовательский институт гематологии
и переливания крови
Институт физико-органической химии АН Республики Беларусь
Производственное объединение "Белмедпрепараты"
Государственного комитета Республики Беларусь
по фармацевтической и микробиологической промышленности
Могилевский филиал научно-исследовательского института
радиационной медицины**

**МАТЕРИАЛЫ
научно-практической конференции
"СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ
ТРАНСФУЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ В
РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ.
РАЗРАБОТКА, ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ
ИЗУЧЕНИЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ
ПРЕПАРАТА НЕОРОНДЕКС"**

(24 - 27 мая 1994 г.)

Могилев - 1994

Сборник включает материалы республиканской научно-практической конференции "Совершенствование трансфузиологического обеспечения в Республике Беларусь. Разработка, экспериментальное изучение и клиническое применение препарата Неорондекс", проведенной согласно приказа Министерства здравоохранения N 425 - А от 01.12.93 г. НИИ гематологии и переливания крови МЗ Беларуси, Институтом физико-органической химии Академии Наук Беларуси, НПО "Белмедпрепараты" и Могилевским филиалом НИИ радиационной медицины. Материалы конференции, помимо организационных вопросов о совершенствовании трансфузиологической службы в Республике Беларусь, содержат сведения о новом отечественном препарате из класса кровезаменителей - Неорондексе, синтезированном в Институте физико-органической химии совместно с НИИ гематологии и переливания крови. Опытное-промышленное производство нового кровезаменителя Неорондекс осуществлено на научно-производственном объединении "Белмедпрепараты".

Спонсоры конференции:

— фирма "OGRANON TEKNICA"

—фирма "Elf SANOFI"

© Могилевский филиал НИИ радиационной медицины МЗ
Беларуси С ред. д.м.н. В.А. Остапенко, к.м.н. Н.Г. Кручинский и
к.м.н. В.Н. Гапанович.

2016

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ДЕКСТРАНОВЫХ КРОВЕЗАМЕНИТЕЛЕЙ НА ГЕМОКОАГУЛЯЦИЮ В ОПЫТАХ *in vitro*

*Гапанович В.Н., Петров П.Т.,
Яковлева Л.Ф., Иванов Е.П.,
Юшкова З.И., Кручинский Н.Г.*

Минск, НИИ гематологии и переливания крови МЗ Республики Беларусь, ПО
"Белмедпрепараты", Могилевский филиал НИИ радиационной медицины

Одной из наиболее ранних патофизиологических реакций организма в ответ на острую кровопотерю является каскадная активация факторов свертывающей системы, которая обеспечивает остановку кровотечения и носит по сути компенсаторно-приспособительный характер. В свою очередь, широкое применение препаратов декстрана в качестве гемокорректоров, их длительная циркуляция в сосудистом русле и контакт с клеточными элементами и белками крови может оказывать влияние на свертывающую систему, тормозить или активировать ее функциональную активность, что во многом определяет лечебную эффективность самого кровезаменителя, его био- и, в первую очередь, гемосовместимость.

Исходя из изложенного, на первом этапе представлялось необходимым выяснить влияние нового противошокового кровезаменителя неорондекс, получаемого на основе радиационно-химически модифицированного декстрана, на узловое звено свертывающей системы. В параллельных постановках исследовались два других декстрановых кровезаменителя - полиглюкин и рондекс, используемые для последующего сравнительного анализа.

Функциональное состояние системы коагуляции изучали на стабилизированной раствором цитрата натрия донорской крови.

Определяли следующие показатели: время рекальцификации, каолиновое время (активированное время рекальцификации, унифицированный метод), каолин-кефалиновое время (активированное частичное тромбопластиновое время, унифицированный метод),

протромбиновое время (унифицированный метод), тромбиновое время, спонтанный фибринолиз, ретракция и гемостатические свойства сгустка, фибриноген плазмы.

Проведенные стендовые опыты с донорской кровью, взятой в соотношении 1:10 и 1:5 с исследуемыми растворами (соответствует их средней и максимальной дозировкам при плеторических инфузиях) отразили влияние декстрановых препаратов на отдельные элементы системы гемостаза (контролем служили образцы смесей крови с изотоническим раствором хлорида натрия).

Как следует из полученных данных, 10% и 20% концентрации кровезаменителей неорондекса, полиглюкина и рондекса не оказывали влияния на время рекальцификации, каолиновое, кефалиновое и каолин-кефалиновое время, на что указывало полное соответствие цифровых значений вышеперечисленных параметров как в сравниваемых сериях декстрановых кровезаменителей, так и между ними и контролем. Следовательно, все препараты за время инкубации с кровью в обоих соотношениях не вызывали активирующего воздействия на контактную фазу свертывания крови, а также не приводили к изменению фосфолипидной фазы гемокоагуляции. Иными словами, процесс протромбиназообразования при воздействии декстрановых препаратов не изменялся.

Среднемолекулярные кровезаменители не оказывали существенного влияния на протромбиновое время. Так, если в контрольной пробе ($n=10$), содержащей 10% изотонический хлорид натрия, протромбиновое время составило $22,2 \pm 0,5$ с, то и в пробах с - 3 - неорондексом ($n=10$), полиглюкином ($n=10$) оно отличалось незначительно: $22,9 \pm 0,4$ с, $22,8 \pm 0,6$ с и $22,0 \pm 0,7$ с, соответственно. Причем, увеличение содержания исследуемых препаратов в пробах до 20% не приводило к существенным изменениям данного показателя: контроль - $23,3 \pm 0,5$ с, проба с неорондексом - $23,3 \pm 0,5$ с, проба с неорондексом - $23,3 \pm 0,4$ с, полиглюкином - $23,6 \pm 0,4$ с, рондексом - $23,5 \pm 0,4$ с.

Следовательно, исследуемые препараты не воздействовали на фазу трансформации протромбина в тромбин под влиянием тканевого тромбопластина.

Неорондекс, также как полиглюкин и рондекс, не оказывал влияния на уровень фибриногена. Его концентрация в контрольной пробе составила $3,9 \pm 0,8$ г/л, а в донорской крови, содержащей полиглюкин - $3,8 \pm 0,6$ г/л, рондекс - $3,8 \pm 0,6$ г/л, неорондекс - $3,8 \pm 0,6$ г/л.

При изучении влияния неорондекса и сравниваемых кровезаменителей на компоненты антикоагуляционной системы было установлено, что кислотно-гидролизированный декстран и оба препарата, получаемые по радиационно-химической технологии, воздействуют на изучаемые показатели по-разному. Как следует из полученных данных, полиглюкин укорачивал тромбиновое время при 10% содержании в пробе, в то время как неорондекс и рондекс в аналогичной концентрации не изменяли его. При увеличении содержания исследуемых кровезаменителей в пробах все они примерно в равной мере укорачивали тромбиновое время, т.е. подавляли антитромбиновую активность. Возможно это было связано с изменением активности естественных антикоагулянтов под воздействием декстрановых препаратов, а именно - инактивации гепарина и последующего снижения активности антитромбина III.

Было изучено также влияние декстрановых кровезаменителей на - 4 - ретракцию сгустка и фибринолитические свойства плазмы. Из полученных данных следует, что все препараты в изучаемых концентрациях не оказывали влияния на ретракцию сгустка. При этом обе концентрации неорондекса и 20% концентрация полиглюкина, в отличие от рондекса, усиливали фибринолитическую активность плазмы.

При исследовании влияния декстрановых кровезаменителей на процессы посткоагуляционной фазы оценивали гемостатические свойства сгустка, образовавшегося в цельной донорской крови в при-

сутствии 10% и 20% концентрации исследуемых препаратов, а именно: объем, плотность, общий гемостатический и структурный показатели, а также рассчитывали количественное содержание фибрина в крови и сгустке.

Как следует из полученных данных, полиглюкин и рондекс в 10% концентрации не оказывали существенного влияния на гемостатические свойства образовавшегося в их присутствии сгустка. Его объем, соотношение оставшихся в сгустке форменных элементов и сыворотки, а также сформировавшаяся структура не отличались от контрольных образцов донорской крови, содержащей изотонический раствор хлорида натрия.

При воздействии 20% концентрации кровезаменителей и 10% концентрации неорондекса объем кровяного сгустка уменьшался ($P < 0,01$), но соотношение в нем форменных элементов и сыворотки не нарушалось, возрастал показатель структуры сформировавшегося сгустка в целом.

Таким образом, проведенное изучение влияния разработанного по усовершенствованной радиационно-химической технологии кровезаменителя неорондекс на коагуляционный потенциал плазмы показало, что новый препарат не оказывает влияния на первую и вторую фазы гемостаза. Следует отметить, что неорондекс усиливает тромбиновую активность плазмы при 20% содержании в - 5 - пробах, в то время как полиглюкин даже при 10% концентрации в плазме проявляет свое действие на антикоагулянтный компонент системы гемостаза. Неорондекс не изменяет ретракции, и в большей степени, чем полиглюкин усиливает фибринолитическую активность плазмы. Под влиянием неорондекса уменьшается объем сгустка, образовавшегося в его присутствии, но соотношение в нем форменных элементов и сыворотки, структура сформировавшегося сгустка не отличаются от контрольных образцов крови, содержащей изотонический раствор хлорида натрия.