

Целюлозно-сірчані ефіри як стабілізатори крові¹

Г. Ф. Рекашева і В. Д. Янковський

Потреба в хімічних речовинах, що запобігають зсіданню крові, виникла і набула актуального значення в зв'язку з великим поширенням у медичній практиці за останні роки методу переливання і консервування крові.

При відшукуванні нових хімічних стабілізаторів крові виявилось ефективним застосування теорії зсідання крові Олександра Шмідта (1856), доповненої С. С. Брюхоненком у 1920 р.

У 1923 р. Брюхоненко встановив, що препарат Байер-205 стабілізує кров не тільки *in vitro*, але й *in vivo*. Згодом були виявлені стабілізуючі кров властивості багатьох кислих органічних барвників і деяких менш складних похідних ароматичних сульфокислот (С. С. Брюхоненко, В. В. Зверев, В. Д. Янковський, В. О. Богданов і С. І. Слуховський).

Всі ці препарати, на думку Брюхоненка, діють за принципом виключення з реакції готового тромбіну і в своїй більшості при внутрішньому введенні тваринам спричиняють у них стан «штучної гемофілії крові». Брюхоненко назвав їх специфічними стабілізаторами крові.

Зіставляючи структуру цих речовин з їх стабілізуючою активністю, Брюхоненко теоретично намітив і за участю О. П. Снесарева, Н. Н. Желажовцевої і В. І. Максимова здійснив синтез ряду нових стабілізаторів крові, значно активніших, ніж досліджені у перших серіях експериментів солі ароматичних сульфокислот і кислих органічних барвників. Ці речовини дістали назву специфічних синтетичних антитромбінів або скорочено «синантринів».

Виключне становище серед специфічних стабілізаторів крові, завдяки високій активності і слабкій токсичності, займає препарат, одержуваний з біологічної сировини, так званий антитромбін або гепарин.

Встановлення полісахаридної природи антитромбіну і наявності в його молекулі сульфогруп дало поштовх спробам синтезувати стабілізатори крові за допомогою сульфонування природних полісахаридів і поліуронідів. Так, Бергштрему вдалося надати стабілізуючих кров властивостей целюлозі, крохмалю, хітину і глікогену шляхом сульфонування цих полісахаридів. Найбільш активною з препаратів Бергштрема виявилась сульфована бавовняна целюлоза, титр якої досягав 1 : 2500 (при великій токсичності препарату).

До типу поліуронідних стабілізаторів крові належать синантрини № 111 і 130, які, за пропозицією Брюхоненка, були одержані Желажовцевою під керівництвом Максимова. За активністю ці препарати наближаються до стандартного антитромбіну, проте тепер їх не виробляють.

Слід відзначити, що досі жоден із синтетичних стабілізаторів крові не може за якістю зрівнятися з антитромбіном. Тому продовження шу-

¹ Доповідь на науковій конференції Інституту клінічної фізіології ім. О. О. Богомольця АН УРСР, 17 IV 1951 р.

кання високоякісних стабілізаторів крові цілком обгрунтоване, оскільки в багатьох дослідженнях (С. І. Спасокукоцький, М. С. Арутюнов, В. О. Богданов, М. І. Сахаров, В. Д. Янковський, Хоуел, де-Пуоз, Моррей і багато інших авторів) доведено, що, крім властивості стабілізувати кров *in vitro*, антитромбін і деякі синтетичні специфічні стабілізатори крові мають дуже цінні терапевтичні якості і з успіхом застосовуються для лікування захворювань, зв'язаних з утворенням тромбів у кровоносних судинах (тромбофлебитів, післяопераційних тромбозів, відморожень, опіків тощо).

Незважаючи на невдачу Бергштрема, важко відмовитись від думки про можливість одержання з целюлози стабілізатора крові, близького за якістю до антитромбіну, оскільки структурна формула антитромбіну і трисульфату целюлози має багато спільного.

Хоч на підставі досліджень Брюхоненка, а згодом і деяких інших авторів залежність між молекулярною вагою і стабілізуючою активністю специфічних стабілізаторів крові встановлена в тому розумінні, що препарати з більшою молекулярною вагою звичайно і більш активні, можна висловити припущення, що ця закономірність діє лише до певної межі. Поза цією межею дальше збільшення молекули стабілізатора може не тільки не підвищити, але навіть знизити стабілізуючу активність і, головне, збільшити його токсичність.

Зважаючи на це, а також ураховуючи наш досвід у цій галузі і літературні дані, ми вирішили зробити спробу одержати високоактивний і нетоксичний стабілізатор крові з продуктів деполімеризації целюлози.

Вихідною сировиною служила сульфитна целюлоза. Впливаючи на неї сірчаною кислотою певних концентрацій протягом точно визначених різних проміжків часу, ми одержували препарати різного ступеня деполімеризації. Після гідролізу нами були одержані чотири препарати типу гідроцелюлоз, один препарат типу амілоїду і один препарат типу дектрину. Сульфонування целюлози і продуктів її деполімеризації провадилось за методом Гебауер — Фюльнега.

Найбільш активними *in vitro* виявились препарати, одержані після сульфонування гідроцелюлоз. Вони названі нами «синантрол № 20 і № 21»¹.

Методика виготовлення синантролу № 20 у лабораторних умовах тепер розроблена настільки ґрунтовно, що всі одержувані нами препарати задовольняють вимогам стандарту на цей стабілізатор крові, затвердженого Фармакопейним комітетом Міністерства охорони здоров'я СРСР.

При біологічному випробуванні синантролу № 20 було знайдено, що титр цього препарату *in vitro* коливається в межах 1 : 20 000—1 : 25 000. Тому синантрол № 20 є найбільш активним з усіх відомих стабілізаторів крові, виготовлюваних синтетичним шляхом. Зокрема, він у 50 разів активніший від цитрату і в цьому відношенні не поступається хімічно чистому імпортованому гепарину.

Порівняльна активність синантролу як консерванта крові, встановлена в Київському інституті переливання крові Грінбергом, Полубояриною, Ельяшкевич, Шмушко і Ланцман, показана в таблиці, з якої видно, що він консервує кров у 10—13 разів менших дозах, ніж цитрат.

Мінімальна стабілізуюча доза синантролу *in vivo*, тобто доза, яка при внутрішньому введенні викликає у кролика стан «штучної гемофі-

¹ Назва «синантрол» вибрана, мабуть, не зовсім вдало, оскільки вона у деякого викликає питання про її походження. Але, на жаль, вона вже зафіксована в авторському свідоцтві, виданому 3 січня 1946 р. Г. Ф. Рекашеві за № 5982.

лії», коливається в межах 0,1—0,2 мг на 100 г крові. Хімічно чистого гепарину для цього не вистачає, повертається до норми.

Порівняльна активність

Назва препарату,
що консервує
кров

Синантрол № 20, I про-

пис

Синантрол № 20, II про-

пис

Лимоннокислий натрій

Сірчанокислий магній .

Натрог

Синантрол № 21 «штучної гемофілії» уже в дозі 0,1 мг на 100 г крові.

Деяко менші кількості препарату викликають до незначної затримки в одержанні «штучної гемофілії» можливість здійснити переливання крові. Після введення препарату в кров ваги — у кролика спостерігається тривале 2—3 год.

Слід також відзначити, що синантрол на 1 кг ваги і білків крові викликає падіння кількості тромбоцитів до 80—90% від початкової кількості, що свідчить про зниження активності тромбоцитів.

Токсичність синантролу. Доза, в десять раз більша за дозу, що викликає «штучну гемофілію» у кроликів (60 мг на 100 г крові), не викликає в кроликів і кішок ніяких змін у водних розчинах крові. Проте слід відзначити, що при введенні синантролу в кров кролика спостерігається тривале 2—3 год.

Проте слід відзначити, що при введенні синантролу в кров кролика спостерігається тривале 2—3 год. Для клінічного застосування синантролу в організмі людини речовиною, що викликає «штучну гемофілію», є цитрат натрію. Проте, завдяки високій активності синантролу, частка токсичності при переливанні крові при переливанні для цитрату.

При застосуванні синантролу в організмі людини плазми для культур тканин (О. Д. Тимофеевський, Скориставшись сина-

лії», коливається в межах 4—6 мг на 1 кг ваги, тобто дорівнює дозі хімічно чистого гепарину. Через 3—4 год. здатність крові зсідатися повертається до норми.

Порівняльна активність синантролу № 20 і інших консервантів крові

Назва препарату, що консервує кров	Консервуюча доза, г на 1000 мл крові	Доза in vivo, мг на 1 кг ваги (для кролика)		На 1 кг ваги реци- пієнта мож- на перелити крові, мл
		Максимальна нетоксич- ність	Мінімальна токсичність	
Синантрол № 20, I про- пис	0,43	60	—	140
Синантрол № 20, II про- пис	0,59	60	—	120
Лимоннокислий натрій	0,70	—	200	35
Сірчаноокислий магній	11,11	—	300	27
Натрог	9,00	—	—	—

Синантрол № 21 ще активніший, оскільки він спричиняє «штучну гемофілію» уже в дозі 3 мг на 1 кг ваги.

Деяко менші кількості препарату — 1—2 мг на 1 кг ваги — приводять до незначної затримки зсідання взятих проб крові, проте це дає можливість здійснити переливання крові за методом Геденіуса. І, на-решті, після введення ще менших доз — від 0,0005 до 0,05 мг на 1 кг ваги — у кролика спостерігається підвищення здатності крові зсідатися, яке триває 2—3 год.

Слід також відзначити, що під впливом великих доз (10 мг синантролу на 1 кг ваги і більше) у кролика, поряд із значним лейкоцитозом і падінням кількості тромбоцитів в крові, спостерігається підвищення конгоротіндексу до 80—94 в пробах крові, взятих через годину, що може свідчити про зниження проникності судинної стінки щодо конгороту.

Токсичність синантролу № 20 для організму порівняно невелика. Доза, в десять раз більша, ніж доза, що спричиняє «штучну гемофілію», не вбиває кроликів (60 мг на 1 кг ваги). Після введення подвійних стабілізуючих in vivo доз (10 мг на 1 кг ваги) кров'яний тиск і дихання у кроликів і кішок не зазнають помітних змін. Підшкірне введення білим мишам водних розчинів синантролу в кількостях, встановлених для випробування стандартного антитромбіну, не спричиняє загибелі мишей.

Проте слід відзначити, що при оцінці придатності синантролу № 20 для клінічного застосування слід зважити на те, що він є чужою для організму речовиною, доля якої в організмі ще не простежена. При зіставленні токсичності синантролу № 20 з токсичністю цитрату треба пам'ятати, що останній є нормальним проміжним продуктом обміну речовин і в організмі повністю окислюється. Різке збільшення концентрації цитрату в організмі хоч і може спричинитися до тяжких наслідків, але оскільки різні тканини організму здатні швидко окислювати цитрат, токсичний ефект цитрату навряд чи може бути тривалим. В цьому відношенні синантрол № 20 може виявитись менш сприятливим.

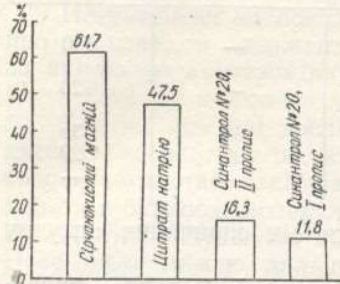
Проте, завдяки високій стабілізуючій активності і малій токсичності синантролу, частка токсичної дози, яку, наприклад, вводять в організм реципієнта при переливанні крові, для синантролу значно менша, ніж для цитрату.

При застосуванні синантролу в робочих дозах під час заготівлі плазми для культур тканин він не сповільнював росту цих культур (О. Д. Тимофеевський, Н. М. Туркевич, М. Т. Могила і ін.).

Скориставшись синантролом як стабілізатором крові при визначенні

опсонічного індексу, М. М. Сиротинін встановив, що цей препарат не пригнічує фагоцитарної активності лейкоцитів.

Крім того, багатьма дослідниками було встановлено, що синантрол у концентрації 0,01—0,08% (з плазмою крові або з рінгерівським розчином) не впливає на тонус ізольованих органів (серце жаби; кишка, ізольована за методом Магнуса; спинний м'яз п'явки) і не змінює ефективності дії ацетилхоліну на ці органи (М. С. Красновська, Є. А. Грінберг, С. К. Капран, М. І. Гуревич, М. М. Тараховський, М. В. Ільчевич, Л. П. Черкаський, Афанасьєва і ін.).



Частка токсичної дози деяких консервантів крові, виражена в процентах, при переливанні реципієнту 1 л крові.

Перш ніж перейти до дальшого викладу, ми хочемо ще раз звернути увагу на таблицю, яка, на нашу думку, може дати деяке уявлення про меншу токсичність для організму консервуючих доз синантролу в порівнянні з цитратом і деякими іншими стабілізаторами. В останній графі цієї таблиці показано, яку максимальну кількість крові на 1 кг ваги реципієнта можна перелити, враховуючи токсичність різних стабілізаторів крові. Як видно з цієї таблиці, значно більші можливості дає кров, консервована синантролом.

Слід підкреслити, що в клінічній практиці дози синантролу, які треба вводити в організм реципієнта навіть з одним літром крові, що переливається, принаймні в 6—8 разів менші від мінімальних токсичних доз.

Для більшої переконливості на рисунку наведено для деяких консервантів крові та частка токсичної дози, виражена в процентах, яка буде введена в організм реципієнта при переливанні йому одного літра крові.

Смерть тварин, що наставала під впливом токсичних доз синантролу звичайно через кілька годин після внутрішнього введення препарату, супроводжується явищами набрякання легень.

На розтині ми знаходили: в порожнині плеври — геморагічний екссудат; легені цілком зайняті геморагіями. На розрізі легенева тканина скрізь темночервоного кольору, при натискуванні на легені в розрізі виділяється рожева піниста рідина. В інших органах крововиливи ніде не виявлялись і не було відзначено будь-яких особливих відхилень від норми.

При патогістологічному дослідженні легень (у двох випадках), люб'язно виконаному проф. Є. І. Чайкою, було встановлено, що альвеолярна тканина легень на значному протязі заповнена екссудатом; в адвентиції артерій і перибронхіальній тканині багато крововиливів.

Перш ніж закінчити це повідомлення, ми хочемо зазначити, що синантроли є дуже стійкими сполуками і витримують навіть у вигляді розчинів тривале зберігання (не менше двох років) без втрати актив-

ності. Активність препарату з три роки. Стерилізація з і 21 не відбивається на с

1. З деревної сульфідної лоти різної концентрації деполімеризації, які вклі і високомолекулярних де

2. Сульфурванням дер продуктів деполімеризації синтезувати активні стабі

3. Найбільш активний vitro виявились препара сульфідної целюлози і лі трол № 21 і синантрол №

4. Нейтральні розчини витримують стерилізацію тягом близько двох років тись без втрати активност

5. Стабілізуюча актив активності хімічно чистих вершує активність інших мічним шляхом або одерж тролі приблизно в 50 раз

6. Після внутрішнього № 20 в дозі 4—6 мг, а с у тварин настає стан «шту зсідатися повертається до і під впливом внутрішньої парину) в дозі 4—6 мг н доз цих препаратів не спр впливає на дихання.

7. Своєю активністю і тварин синантрол № 20 пе дарту на фабричні препар Фармакопейним комітетом синантрол № 20 міг би діс раторній практиці для зам операціях на великих суди раційних тромбозів і ембо морожень і опіків, при пер яких інших випадках.

Богданов В. А., Труды
Богданов В. А., Шлет
гематологии и переливания кров
Богданов В. А., Леви
рич. физиол. и терап., вып. I, I
Бондаренко Е. Д., Кл
Бондаренко Е. Д. и П
Брюхоненко С. С., Тр
Брюхоненко С. С. и З
Брюхоненко С. С., П
рев А. П., Современ. проблемы ге

ності. Активність препаратів в сухому вигляді зберігається принаймні три роки. Стерилізація запаяних в ампули розчинів синантролів № 20 і 21 не відбивається на стабілізуючих властивостях препаратів.

Висновки

1. З деревної сульфитної целюлози при діянні на неї сірчаної кислоти різної концентрації одержано ряд високомолекулярних продуктів деполімеризації, які включають продукти типу гідроцелюлоз, амілоїду і високомолекулярних декстринів.

2. Сульфуванням деревної сульфитної целюлози і одержаних з неї продуктів деполімеризації (за методом Гебауер — Фюльнега) вдалося синтезувати активні стабілізатори крові.

3. Найбільш активними стабілізаторами крові як *in vivo*, так і *in vitro* виявились препарати, одержані шляхом сульфування деревної сульфитної целюлози і гідроцелюлози, названі нами відповідно синантрол № 21 і синантрол № 20.

4. Нейтральні розчини синантролів № 20 і 21, запаяні в ампули, витримують стерилізацію в автоклаві і зберігають свою активність протягом близько двох років. Сухі препарати синантролів можуть зберігатись без втрати активності не менше трьох років.

5. Стабілізуюча активність синантролів № 20 і 21 не поступається активності хімічно чистих препаратів антитромбіну (гепарину) і перевершує активність інших відомих стабілізаторів крові, виготовлених хімічним шляхом або одержаних з біологічної сировини. *In vitro* ці синантроли приблизно в 50 разів активніші, ніж цитрат.

6. Після внутрішнього введення кроликам і кішкам синантролу № 20 в дозі 4—6 мг, а синантролу № 21 — в дозі 3 мг на 1 кг ваги у тварин настає стан «штучної гемофілії» крові, причому здатність крові зсідатися повертається до норми через 2—5 год., як це спостерігається і під впливом внутрішнього введення хімічно чистого антитромбіну (гепарину) в дозі 4—6 мг на 1 кг ваги. Внутрішнє введення подвійних доз цих препаратів не спричиняє падіння кров'яного тиску і помітно не впливає на дихання.

7. Своєю активністю *in vitro* та *in vivo*, а також нешкідливістю для тварин синантрол № 20 перевершує або задовольняє всім вимогам стандарту на фабричні препарати антитромбіну (гепарину), затвердженого Фармакопейним комітетом Міністерства охорони здоров'я СРСР. Тому синантрол № 20 міг би дістати широке застосування в медичній і лабораторній практиці для заміни антитромбіну (гепарину), наприклад, при операціях на великих судинах, для лікування і попередження післяопераційних тромбозів і емболій, лікування тромбофлебітів, наслідків відморожень і опіків, при переливанні крові за методом Геденіуса і в деяких інших випадках.

ЛІТЕРАТУРА

- Богданов В. А., Труды I сессии Москов. об-ва физиологов, 1941.
Богданов В. А., Шлегер В. К. и Максимов В. И., Соврем. проблемы гематологии и переливания крови, в. 7—8, 1934.
Богданов В. А., Левитан Ц., Янковский В. Д., Труды Ин-та эксперим. физиол. и терап., вып. I, 1937.
Бондаренко Е. Д., Клинич. мед., т. XVIII, вып. 1, 1940.
Бондаренко Е. Д. и Шведский Б. П., Воен. сан. дело, № 7, 1934.
Брюхоненко С. С., Труды III Всесоюзного съезда физиологов, 1926.
Брюхоненко С. С. и Зверев В. В., Там же.
Брюхоненко С. С., Шлегер В. К., Янковский В. Д., Слесарев А. П., Соврем. проблемы гематологии и переливания крови, в. 5—6, 1933.

- Брюхоненко С. С. и Янковский В. Д., Там же.
 Брюхоненко С. С., Янковский В. Д., Богданов В. А., Максимов В. И. и Желажовцева И. И., Той самый журнал, в. 9—10, 1935.
 Гроздов и Пациора, Той самый журнал, в. 22—23, 1946.
 Дульцин М. С., Той самый журнал, в. 13—14, 1936.
 Колесников, Труды Воен. мед. Академии, т. III, 1935.
 Рекашева А. Ф., Биохимия, в. 4, 1944.
 Янковский В. Д. и Сахаров, Хирургия, № 7, 1946.
 Слуховский С. И., Труды Ин-та эксперим. физиол. и терап., в. 1, 1937.
 Степун и Брюхоненко С. С., Труды Химико-фарм. ин-та, в. III, 1923.
 Федоров и др., Соврем. проблемы гематологии и переливания крови, в. 22—23, 1946.
 Федоровский, Хирургия, № 8, 1947.
 Шведский Б. П. и Шиганская, Соврем. проблемы гематологии и переливания крови, в. 24—25, 1948.
 Шустер и др., Бюлл. экспер. биол. и мед., т. V, в. 4, 1938.
 Янковский В. Д., Журн. эксперим. биол. и мед., т. XIV, № 37, 1930.
 Янковский В. Д., Соврем. проблемы гематологии и переливания крови, в. 5—6, 1933.
 Янковский В. Д. и Кречетова, Журнал химико-фарм. промышленности, 1933.
 Янковский В. Д., «Синантрин № 27», Фармацевтические препараты (справочник), 1934.
 Янковский В. Д. и Ярославцева, Сборник докладов I сессии Моск. об-ва физиологов, 1941.

Институт фізичної хімії АН УРСР,
 Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця АН УРСР.

Целлюлозно-серные эфиры как стабилизаторы крови

А. Ф. Рекашева и В. Д. Янковский

Резюме

При отыскании новых стабилизаторов крови плодотворным оказалось применение теории свертывания крови А. Шмидта (1856 г.), дополненной С. С. Брюхоненко в 1920 г.

Пользуясь этой теорией, Брюхоненко и его сотрудники открыли свойства, стабилизирующие кровь, у многих органических сульфокислот, а впоследствии им удалось синтезировать целый ряд новых специфических стабилизаторов крови, названных «синантринами»; сравнительно небольшое количество подобного рода соединений было изучено и получено также и заграницей.

Так как ни один из известных до сих пор синтетических стабилизаторов крови по активности и безвредности для организма не может сравниться с антитромбином (гепарином), то мы решили сделать новую попытку в этом направлении, причем, одному из нас (Рекашевой) удалось разработать методы синтеза нескольких новых, весьма активных специфических стабилизаторов крови, названных «синантролами». Для организации производства синантролов не требуется никакого импортного сырья.

При испытании синантрола № 20, одного из наименее токсичных и наиболее активных из синтезированных препаратов, было установлено, что активность синантрола превосходит активность всех других известных специфических стабилизаторов крови, изготавливаемых химическим путем: *in vitro* синантрол приблизительно в 50 раз активнее цитрата.

После внутривенного введения кроликам и кошкам синантрола в дозах 4—6 мг на 1 кг веса у животных наступает состояние «искусствен-

ной гемофилии» крови, и крови возвращается к норматив указанных выше не в давлении и дыхании. Благотворен для проведения экстренной 7—22-минутной смерти организма, длилась 7 мин. 45 сек.) с полным восстановлением системы, в том числе и крови.

Как показали исследования синантрол (с сахарозой) в дозах в 10—13 раз меньше следним.

Применение синантрола культур тканей показало, что он не оказывает отрицательного влияния на деление лейкоцитов. В концентрированном (с сахарозой) синантрол не изменяет эффекта.

Нейтральные или близкие к нейтральным ампулах выдерживаются в течение около 10 дней. В течение, по крайней мере, 10 дней.

Синантрол № 20, будучи химически чистым препаратом, не вызывает никаких изменений стандарта на антитромбин. Комитетом Министерства здравоохранения № 20 может быть рекомендован для профилактики тромбозов, последствий от операции Гедениуса и в некото-

ной гемофилии» крови, причем по истечении 2—5 часов свертываемость крови возвращается к норме. Внутривенное введение двойных доз против указанных выше не вызывает значительных изменений в кровяном давлении и дыхании. Благодаря этому синантрол был с успехом использован для проведения экспериментов по оживлению щенков после их 7—22-минутной смерти от обескровливания, в одном случае (смерть длилась 7 мин. 45 сек.) с продолжительным переживанием щенка и с полным восстановлением всех основных функций центральной нервной системы, в том числе и коры больших полушарий головного мозга.

Как показали исследования Гринберга, Полубояриновой и др., синантрол (с сахарозой и глюкозой) консервирует кровь человека в дозах в 10—13 раз меньших, чем цитрат, и на одинаковые сроки с последним.

Применение синантрола в рабочих дозах при заготовке плазмы для культур тканей показало, что он не замедляет роста этих культур, а при определении опсонического индекса не угнетает фагоцитарной активности лейкоцитов. В концентрации 0,01—0,08% (с плазмой крови или солевым раствором) синантрол не влияет на тонус изолированных органов и не изменяет эффекта действия ацетилхолина на эти органы.

Нейтральные или близкие к нейтральным растворы синантрола в запаянных ампулах выдерживают стерилизацию в автоклаве, а затем хранение в течение около двух лет без заметной потери активности; сухие препараты полностью сохраняют свои стабилизирующие свойства в течение, по крайней мере, трех лет.

Синантрол № 20, будучи применен *in vivo*, по активности не уступает химически чистым препаратам антитромбина и по своей активности и безвредности для организма превосходит или удовлетворяет всем требованиям стандарта на антитромбин, утвержденного Фармакопейным комитетом Министерства здравоохранения СССР. Поэтому синантрол № 20 может быть рекомендован для клинического испытания вместо антитромбина: при сшивании крупных сосудов, для лечения и предупреждения послеоперационных тромбозов и эмболий, лечения тромбозов, последствий отморожений, при переливании крови по методу Гедениуса и в некоторых других случаях.