

УДК 615.384

## ПРО СТРОКИ ЦИРКУЛЯЦІЇ В СУДИННОМУ РУСЛІ І ВИВЕДЕННЯ З ОРГАНІЗМУ КРОВОЗАМІННИКА ГЕОСЕНУ

Т. М. Бризгіна, Л. І. Алексюк

*Відділ експериментальної терапії Інституту фізіології  
ім. О. О. Богомольця АН УРСР, Київ*

Незважаючи на велику кількість запропонованих плазмозамінників, до останнього часу відчувається нестача ефективних, нешкідливих і простих за технологією виготовлення розчинів.

З великої кількості сучасних замінників плазми найбільше розповсюдження набули препарати декстрану, полівінілпіролідону та желатину. Лікувальна ефективність цих розчинів полягає в тому, що вони в умовах зниженого артеріального тиску і об'єму циркулюючої плазми внаслідок втрати крові або шоку нормалізують гемодинаміку. Компенсуючи втрачену кров за рахунок притоку тканинної рідини у кровострумін, вони стійко утримуються у кровоносному руслі, нормалізуючи роботу серця й дихання.

Особливе значення серед цих розчинів набувають желатинові, тому що за своїм складом і фізико-хімічними властивостями вони найбільш близькі до плазми крові і є природними носіями колоїдно-осмотичних властивостей.

Желатинові розчини не кумуються в організмі. Основна частина їх виводиться з сечею, решта підлягає розщепленню тканинними протеїназами і метаболізується в організмі.

В цьому велика перевага желатинових препаратів у порівнянні з синтетичними плазмозамінниками, які не можуть вступати до обміну речовин в організмі.

До числа желатинових препаратів відноситься білковий плазмозамінник геосен, одержаний внаслідок комплексної розробки, проведеної Інститутом фізіології ім. О. О. Богомольця АН УРСР, Інститутом біохімії АН УРСР і Українським інститутом м'ясної і молочної промисловості.

Геосен одержують з білка осеїну трубчастих кісток великої рогатої худоби шляхом їх хімічної і термічної обробки. За своєю природою білок осеїн видовонеспецифічний, що обумовлює відсутність антигенних властивостей препарату геосен.

Кровозамінник геосен — це прозора рідина жовтуватого кольору з концентрацією білка 4—4,5%, колоїдно-осмотичним тиском 200—240 мм вод. ст., відносною в'язкістю 1,5—1,8, рН 7,0—7,8. Зберігаючи колоїдну структуру, геосин не желірує при температурі 2—4° С. Препарат видовонеспецифічний, не викликає токсичних, пірогенних та анафілактичних реакцій, що доведено експериментально на тваринах і підтверджено клінічними даними.

Експериментальні дослідження показали, що геосену властиво швидко підвищувати і стійко підтримувати артеріальний тиск у знекровлених тварин [4].

Згадані властивості геосену, а також його середня молекулярна вага (38000—48000), дозволяють передбачати його лікувальну ефективність у клінічній практиці і використовувати як засіб для заповнення апарата штучного кровообігу під час операцій на серці, для поліпшення мікроциркуляції у хворих з «синіми» природженими пороками серця, для відновлення втрати крові при хірургічних втручаннях та геморагічному шоку.

Широке застосування плазмозамінюючих розчинів потребує вивчення перетворень їх в організмі. Тривалість перебування плазмозамінника в судинному руслі та його лікувальний ефект значною мірою залежать від молекулярної ваги препарату (середньо- і низькомолекулярні розчини виводяться швидше). Необхідно знати, наскільки швидко кровозамінник залишає судинне русло і виводиться з організму.

У зв'язку з цим нами були проведені експериментально-клінічні дослідження з метою вивчення строків перебування в судинному руслі плазмозамінника геосену.

### Методика досліджень

В експерименті для вивчення тривалості циркуляції геосену в судинному руслі та швидкості його виведення з організму визначали вміст препарату в сироватці крові та в сечі. Визначення провадили в досліджуваних зразках за вмістом в них оксипролін — амінокислоти, яка міститься у препараті, але в нормі відсутня в крові та сечі. Оксипролін визначали за методом Макфарлана і Геста [6]. Дослідження проведені на 20 собаках після втрати крові, яка дорівнювала в середньому 60,8% з наступним введенням геосену (струминно) у кількості, рівній об'єму випущеної крові. Зразки крові для аналізів брали відразу після закінчення введення препарату, через 30 хв, 1, 2, 6 год, а також через 1, 2, 3 доби після трансфузії.

На протязі трьох днів після введення геосену збирали добову сечу, визначали діурез і вміст оксипроліну. В кожній серії геосену, використаного для трансфузії, також визначали вміст оксипроліну.

В перших двох експериментах оксипролін визначали в сироватці крові і добовій сечі на протязі семи діб після введення геосену. Як виявилось, оксипролін визначається в сироватці крові тільки на протязі двох діб, а в сечі на протязі трьох діб після введення препарату. Тому в наступних експериментах ми обмежились тільки цими строками спостережень.

В клініці геосен вводили у кількості 400—800 мл 12 хворим після операції (корекція мітрального стенозу III—IV ст.) з метою парентерального відновлення втрати крові та 17 хворим під час операції з штучним кровообігом (корекція природжених і набутих пороків серця). Вміст кровозамінника у судинному руслі визначали відразу після трансфузії, через 2, 4, 6 год і через 1, 2, 3 доби після трансфузії. Апарат штучного кровообігу заповнювали геосеном з додаванням 5% розчину глюкози, 5% розчину бікарбонату натрію та манітолу. Концентрацію кровозамінника визначали в крові хворого на 5, 15, 30, 45 та 60 хв перфузії, через 2 год, в першу і другу доби після операції.

Час циркуляції геосену в судинному руслі встановлювали за допомогою хімічного визначення колагену в сироватці крові. В основу цього методу покладена можливість визначення колагену в трихлороцтовому екстракті за допомогою фенольно-біуретової реакції Лоурі та ін. [3, 7, 12].

### Результати досліджень та їх обговорення

Результати визначення геосену в сироватці крові та сечі після трансфузії в експерименті та клініці наведені у табл. 1, 2, 3 і 4.

Як свідчать дані, наведені в табл. 1, відразу після закінчення введення геосену вміст його в сироватці крові у піддослідних тварин становить у середньому близько 79%, в окремих випадках до 95%.

Очевидно, низькомолекулярні фракції геосену залишають судинне русло вже під час трансфузії, і цим можна пояснити той факт, що не визначається вся кількість (100%) введеного кровозамінника.

Через 1 год у судинному руслі було виявлено близько 50% перелитого кровозамінника. Через 6 год і на кінець першої доби кількість препарату становила 22—20%.

В ході клінічних досліджень при компенсації втрати крові геосеном у післяопераційних хворих зменшення кількості препарату ми спостерігали вже на кінець 60 хв трансфузії на 50%, а через 4—6 год визначали близько 20% препарату.

Таблиця 1

Вміст геосену, визначеного за оксипроліном в сироватці крові собак у різні строки після трансфузії (в %)

| Крововтра-<br>та, % до<br>ОПК | Кількість вве-<br>деного геосену,<br>мл/кг | Статистич-<br>ні показни-<br>ки | Час визначення оксипроліну після трансфузії геосену |      |       |       |      |       |      |   |  |
|-------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|------|-------|-------|------|-------|------|---|--|
|                               |                                            |                                 | 5                                                   | 30   | 1     | 2     | 6    | 1     | 2    | 3 |  |
|                               |                                            |                                 | хвилин                                              |      | годин |       |      | доб   |      |   |  |
| 60,8                          | 44,2                                       | <i>M</i>                        | 78,6                                                | 68,5 | 51,8  | 38,5  | 21,8 | 19,8  | 6,4  | 0 |  |
|                               |                                            | $\pm\sigma$                     | 11,78                                               | 5,72 | 5,99  | 10,17 | 2,14 | 10,95 | 2,45 | 0 |  |
|                               |                                            | $\pm m$                         | 3,92                                                | 1,90 | 1,80  | 2,81  | 0,95 | 2,82  | 0,86 | 0 |  |

За даними експерименту і клініки, на протязі першої доби виводилась основна кількість кровозамінника, що в середньому становило близько 80%. А на кінець третьої доби геосен у крові визначався в окремих випадках у невеликій кількості (табл. 2).

Таблиця 2

Вміст геосену в сироватці крові хворих в різні строки після трансфузії (з кількістю колагену, в %)

| Статистичні<br>показники | Час визначення колагену після трансфузії геосену (400-800 мл) |       |      |      |      |      |     |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------|-------|------|------|------|------|-----|
|                          | Кінець<br>трансфузії                                          | 2     | 4    | 6    | 1    | 2    | 3   |
|                          |                                                               | годин |      |      | доб  |      |     |
| <i>M</i>                 | 47,5                                                          | 33,2  | 21,3 | 22,0 | 20,8 | 20,8 | 3,0 |
| $\pm \sigma$             | 11,9                                                          | 17,5  | 8,4  | 7,0  | 8,9  | 11,5 | 5,8 |
| $\pm m$                  | 3,4                                                           | 5,8   | 2,6  | 2,4  | 2,9  | 5,1  | 2,9 |

Подібні результати були одержані у хворих при використанні геосену в умовах штучного кровообігу. На 60 хв перфузії в судинному руслі залишалося близько 50% введеного кровозамінника. На другий день визначалося до 20% препарату (табл. 3).

Однак, можна відзначити незначні відмінності між кількістю препарату в крові, виявленою у хворих обох груп через 2 год і в перший день після введення геосену. Це пояснюється різним характером оперативного втручання, кількістю втраченої крові та станом хворого у ранньому післяопераційному періоді.

Таблиця 3

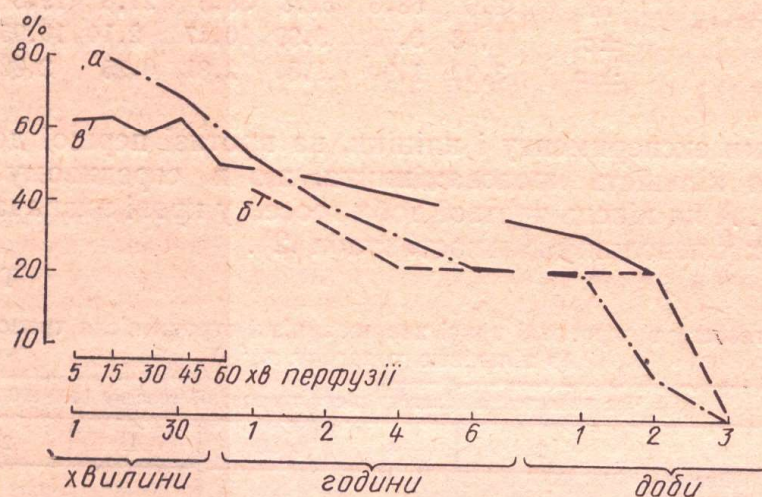
Вміст геосену (за кількістю колагену в %) в сироватці крові хворих у різні строки під час і після перфузії

| Статистичні<br>показники | Час визначення колагену під час і після перфузії геосену (400-800 мл) |      |      |      |      |                |      |      |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------|------|------|------|----------------|------|------|
|                          | 5                                                                     | 15   | 30   | 45   | 60   | Через<br>2 год | 1    | 2    |
|                          | хвилини перфузії                                                      |      |      |      |      |                | добы |      |
| <i>M</i>                 | 60,1                                                                  | 62,2 | 57,6 | 62,6 | 49,4 | 58,9           | 31,1 | 21,1 |
| $\pm\sigma$              | 22,3                                                                  | 20,7 | 21,6 | 29,6 | 14,5 | 13,3           | 10,3 | 17,9 |
| $\pm m$                  | 5.6                                                                   | 6.5  | 5.7  | 13,2 | 4,2  | 4,0            | 3,0  | 6,7  |

Загальна тенденція процесу виведення геосену із судинного русла зберігає свою основну направленість як в експериментальних, так і в клінічних дослідженнях та відтворена на графіку (рис. 1).

Щодо виведення геосену із організму, то з даних, наведених у табл. 4, випливає, що основна кількість введеного препарату (в середньому 41,2%) виводиться із сечею на протязі першої доби. Всього за всі дні досліджень вдалося виявити в сечі в середньому 53,4% кровозамінника.

Відносно решти препарату можна припустити, що він утилізується організмом або розщеплюється і вступає до обміну речовин. Доведена можливість розщеплення модифікованої желатини тканинними протеїназами [5].



Динаміка виведення геосену із судинного русла після трансфузії тваринам (а), післяопераційним хворим (б) та під час штучного кровообігу (в).

По вертикалі — процент виведення препарату, по горизонталі — час виведення.

Визначення тривалості перебування плазмозамінників у судинному руслі і організмі має велике значення для розуміння механізму його дії.

Наші експериментальні та клінічні дослідження показали, що геосен відносно швидко залишає судинне русло, що обумовлено його фізико-хімічними властивостями і, перш за все, молекулярною вагою (38000—48000). Це не суперечить встановленим даним щодо виведення желатинових препаратів [5,8—11, 13, 14]. При експериментальних випробуваннях препаратів автоклавированої желатини було виявлено, що швидкість виведення желатини з кровоносного русла перебуває в прямій залежності від величини молекулярної ваги. Є повідомлення [9—11] про

Таблиця 4

Динаміка виведення геосену з організму експериментальних тварин

| Кровотра-<br>та, % до<br>ОЦК | Кількість вве-<br>деного розчи-<br>ну, мл/кг | Статистичні<br>показники | Кількість геосену в сечі (в % до вихідної) |       |      |   |   | Всього<br>виведено |
|------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------|-------|------|---|---|--------------------|
|                              |                                              |                          | Дні досліджень                             |       |      |   |   |                    |
|                              |                                              |                          | 1                                          | 2     | 3    | 4 | 5 |                    |
| 59,5                         | 43,9                                         | <i>M</i>                 | 41,90                                      | 12,95 | 1,09 | 0 | 0 | 52,3               |
|                              |                                              | $\pm \sigma$             | 14,82                                      | 12,17 | 0,34 | 0 | 0 | 10,67              |
|                              |                                              | $\pm m$                  | 4,46                                       | 3,51  | 0,10 | 0 | 0 | 3,08               |

те, що 50—60% введеної автоклавированої желатини зникає із судинного русла через 30—60 хв після введення. Через 24 год вміст її в крові становить 20%, а через дві доби в плазмі можна виявити тільки її сліди. Гемакцел з молекулярною вагою 35000 через 12 год після введення визначається в плазмі у кількості тільки 27%, через 24 години — 5—10%, а через 48 год він зникає [8, 13]. Якщо молекулярна вага нижче 30000, розчини желатини залишають кровоносне русло на протязі 24 год. Високомолекулярні фракції перебувають в судинному руслі до 5 діб [14].

Геосен, як правило, вже на третю добу визначався лише в окремих випадках. Основна частина розчину виводилась на протязі першої доби. При цьому, як показали експериментальні дослідження та клінічні дані, спостерігається стабільне підвищення і нормалізація артеріального тиску. Ці властивості геосену відповідають одній з основних вимог, що пред'являються до плазмозамінників, призначених для профілактики та лікування крововтрати при тяжких операціях, для заповнення апарата штучного кровообігу. Білкова природа геосену підвищує його цінність у порівнянні з декстранами.

Водночас слід відзначити, що після переливання кровозамінників взагалі, і особливо після переливання колоїдних розчинів, проявляється їх дезінтоксикаційна дія, обумовлена посиленням обміну речовин та функцією видільних органів.

Подібний ефект можна передбачити також і для колоїдного препарату геосен. Тим більше, що дані літератури свідчать про наявність дезінтоксикаційних властивостей у подібних препаратах желатинової природи, підтверджених в експерименті [2] та клінічних дослідженнях [1].

### Висновки

1. Максимальна кількість геосену [50%], виводиться із судинного русла в першу годину після введення.
2. На протязі першої доби кровоносне русло залишає найбільша кількість препарату (80%), а з організму з сечею за цей час виділяється 41,2% геосену.
3. Практично геосен виділяється на протязі двох діб і вже на третій день визначається в сироватці крові та сечі лише в окремих випадках.

### Література

1. Богомоллова Л. Г., Знаменская Т. В., Мельникова В. П.— В сб.: Тез. Ленингр. гор. конф. службы крови, 1966, 7.
2. Кузьмин Д. С., Введенский А. И.— Пробл. гематол. и перелив. крови, 1967, 4, 51.
3. Слуцкий Л. И., Шелеткина И. И.— Вопросы мед. химии, 1959, V, 6.
4. Спасокукоцкий Ю. О., Воробей А. I.— Фізіол. журн. АН УРСР, 1974, 20, 2, 188.
5. Czok G. et al.— Klin. Wschr., 1959, 9, 511.
6. McFarlane W., Guest G.— Canad. J. Res. Sec. B., 1939, 17, 139.
7. Fitch S., Harkness M., Harkness R.— Nature, 1955, 176, 163.
8. Havers S., Borgstede I., Breuer H.— Dtsch. med. Wschr., 1962, 15, 87, 730.
9. Hoffman W., Kozoll D.— J. clin. invest., 1946, 25, 4, 575.
10. Holt S., Knoefel P.— J. clin. invest., 1944, 23, 657.
11. Little I., Dameron J.— Am. J. Physiol., 1944, 140, 636.
12. Lowry O., Rossenbrough N., Farr S., Romdall R.— J. Biol. Chem., 1951, 193, 265.
13. Muschaweck R., Benoit W.— Arzneimittel — Forsch, 1962, 12, 380.
14. Parkins W., Perlmutt J., Vars H.— Fed. Proc. Balt., 1952, 11, 116.

Надійшла до редакції  
12.IV 1974 р.

# ON PERIODS OF CIRCULATION IN VASCULAR BED AND EXCRETION FROM ORGANISM OF THE BLOOD SUBSTITUTE GEOSSEN

T. M. Bryzgina, L. I. Alexyuk

*Department of Experimental Therapy, the A. A. Bogomoletz Institute of Physiology,  
Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev*

## Summary

The experimental and clinic studies of the preparation geossen established that about 50% of the administered intravenously plasm-substituent is removed from the vascular bed during the first hour after transfusion. Three days after the preparation almost completely is excreted from the flood system. A little more than 50% of the total preparation amount is excreted from the organism with urea for two days after the administration, the maximum of excretion being on the first day. On the third day geossen is detected in urea only in individual cases.