

© И. Н. Кузнецова, 2003

И. Н. Кузнецова

## ЭМУЛЬСИИ ПЕРФТОРУГЛЕРОДОВ. СТАБИЛЬНОСТЬ *IN VITRO* И *IN VIVO* (ОБЗОР)

Российский НИИ гематологии и трансфузиологии, Санкт-Петербург

Необходимость создания кровезамещающих инфузионных сред, способных осуществлять транспорт кислорода, обусловлена высокой потребностью в донорской крови, необходимостью изосерологической проверки переливаемой крови по антигенам гистосовместимости, опасностью посттрансфузионных осложнений, а также все возрастающим риском инфицирования пациентов вирусами иммунодефицита, гепатитов и другими инфекциями [1, 2]. Для создания названных сред может использоваться модифицированный гемоглобин [2]. Активно развивается также второе направление, в котором за основу берутся эмульсии перфторуглеродов (ПФУ) [1]. Ранее нами были рассмотрены особенности физико-химических механизмов, определяющих газотранспортную функцию эмульсий ПФУ, и высказано предположение, согласно которому эмульгированные частицы ПФУ при совместной циркуляции с эритроцитами должны изменять газотранспортную функцию крови [3]. В последующие годы в модельных экспериментах нами были изучены кинетические особенности процессов транспорта газов эмульсиями ПФУ: влияние размера частиц ПФУ на скорости растворения газов [4], скорости оксигенации и деоксигенации эритроцитов [5, 6], а также влияние на реологические параметры крови [7]. Полученные результаты подтвердили высказанное предположение и позволили утверждать, что наряду с непосредственной доставкой кислорода эмульсии ПФУ способны увеличивать резервные возможности транспорта газов кровью за счет дополнительного процесса облегченной диффузии или увеличения массопереноса кислорода в системе эритроциты — плазма — ткани и углекислоты в противоположном направлении [8, 9].

Первым коммерческим препаратом, содержащим эмульгированные ПФУ и прошедшим клинические испытания, был японский препарат Флюозол-ДА (разработка фирмы Грин Кросс Корпорейшн 1978 г.). В настоящее время в сфере обращения лекарственных средств представлены два препарата на основе эмульсий ПФУ, предназначенных для использования в качестве переносчиков кислорода в эксперименте и клинике. Препарат Перфторан разработан в Институте теоретической и экспериментальной биофизики РАН (г. Пущино) и выпускается фирмой одноименного названия. В 1996 г. Минздрав России разрешил медицин-

ское применение Перфторана в клиниках России. Второй препарат Оксигент разработан американской фирмой Alliance (Сан-Диего, США). Он имеет несколько торговых марок и проходит различные фазы клинического изучения. Перфторан может храниться только в замороженном состоянии при температуре не ниже  $-20^{\circ}\text{C}$ . После размораживания срок его хранения при  $+4^{\circ}\text{C}$  составляет 2 недели. Оксигент может храниться при  $+4^{\circ}\text{C}$  в течение 1 года. Однако вариации торговых марок и состава свидетельствуют о том, что стабильность Оксигента не вполне удовлетворяет авторов. Основные характеристики названных препаратов приведены в табл. 1.

Растворенные газы крови не образуют комплексов с молекулами ПФУ [3]. Главным условием выполнения эмульсиями ПФУ газотранспортной функции при циркуляции в сосудистом русле является сохранение молекулярной природы частиц. Поэтому следует выделить два тесно связанных между собой аспекта в вопросе о стабильности эмульсий ПФУ. Во-первых, стабильность при хранении *in vitro* — сохранение физико-химических параметров эмульсии, описывающих ее состояние. Во-вторых, стабильность *in vivo* — сохранение индивидуальности частиц при попадании в сосудистое русло.

**Получение и стабильность эмульсий ПФУ при хранении.** С позиций коллоидной химии эмульсии ПФУ являются эмульсиями масло/вода (м/в), а ПФУ являются масляной фазой. Получают эмульсии м/в с затратой энергии, используя для измельчения масляной фазы гомогенизаторы высокого давления, которые позволяют получать частицы требуемого размера. Для эмульсий ПФУ средний диаметр частиц ( $\bar{a}$ ) не должен превышать 0,1 – 0,3 мкм. Стабилизация эмульсий м/в достигается с помощью ПАВ или эмульгаторов за счет снижения избытка межфазной поверхностной энергии, а также за счет образования структурно-механического барьера вокруг частиц, препятствующего их слипанию. Среди большого числа ПАВ только немногие отвечают требованиям к препаратам для внутривенного (в/в) введения. Для получения эмульсий ПФУ используют в основном два эмульгатора. Один из них — водорастворимый синтетический блок-сополимер окиси этилена и окиси пропилена Проксанол 268 (П-268) с молекулярной массой (ММ) ~ 13000 или Плюроник F-68 с ММ ~ 9000 [11]. Стабилизирующее дей-

Составные части препаратов	Концентрация, вес. %				
	Флюосол-ДА	Перфторан	Оксигент AF 0104	Оксигент AF 0143	Оксигент AF 0144
ПФД*	14	13	—	—	—
ПФТПА	6	—	—	—	—
ПФМЦП	—	6,5	—	—	—
ПФОБ	—	—	90	83	58
ПФДБ	—	—	—	3	2
Плюроник F-68 (проксанол-368)	2,72	4	—	—	—
Фосфолипиды	0,4	—	4	5,4	3,6
pH	7,3	7,4	7,0	7,0	7,1
Буфер	CO <sub>3</sub> <sup>-2</sup>	CO <sub>3</sub> <sup>-2</sup>	PO <sub>4</sub> <sup>-3</sup>	PO <sub>4</sub> <sup>-3</sup>	PO <sub>4</sub> <sup>-3</sup>
Средний диаметр частиц (мкм)	0,2 – 0,3	0,07	0,27	0,15	0,16

\* ПФД — перфтордекалин, ПФТПА — перфтортрипропиламин, ПФМЦП — перфторметилциклогексилпиперидин, ПФОБ — перфтороктилбромид, ПФДБ — перфтордецилбромид.

ствие этого высокомолекулярного эмульгатора связано со стерическим эффектом защитной пленки, которую образуют его молекулы вокруг частиц [12].

Второй эмульгатор — природные фосфолипиды (ФЛ) яичного желтка, сои и др. ФЛ практически не растворимы в воде и в то же время не всегда являются хорошим липофильным агентом для ПФУ [13]. Вместе с тем показано, что некоторые ПФУ (ПФД, ПФТПА) благодаря частичной растворимости в ФЛ взаимодействуют с липидным слоем мембран [14, 15]. Механизм стабилизирующего действия ФЛ по отношению к ПФУ не однозначен. Он может быть связан с увеличением дзета-потенциала частиц [16], включением ПФУ в ламинарные структуры ФЛ [17], образованием монослоев ФЛ, необратимо связанных с поверхностью частиц [18, 19]. Возможно также существование неоднородных частиц в эмульсиях ПФУ/ФЛ, т.е. частиц ПФУ, покрытых защитным слоем ФЛ, и свободных ФЛ [20]. Преимущественное действие того или иного стабилизирующего механизма ФЛ, в том числе и присутствие неоднородных частиц в эмульсиях ПФУ/ФЛ, во многом определяется особенностями технологии их получения, а также их составом [21]. Избыток нерастворимого в воде лецитина может оказывать повреждающее действие на стабильность эмульсий ПФУ [22]. По сведениям разных авторов, оптимальная доля ФЛ по отношению к ПФУ колеблется в довольно широком интервале 4 – 10 % [22, 23].

Эмульсии ПФУ являются метастабильными коллоидными системами. При хранении в них происходят процессы, которые приводят к изменению физико-химических параметров и разрушению дисперсной системы. Увеличение продолжительности хранения этих сред может быть достигнуто за счет замедления или предотвращения механизмов их разрушения. К их числу относятся, во-первых, коалесценция (или флокуляция), которая сопровождается увеличением размера частиц и/или их распределения. Она вызвана сближением частиц и образованием агрегатов. В определенных пределах эти изменения являются обратимы-

ми. Во-вторых, коагуляция — слипание мелких частиц в крупные с выделением вещества масляной фазы в гомогенный слой, т.е. необратимое разрушение дисперсной системы. В-третьих, изотермическая или молекулярная перегонка вещества дисперсной фазы от мелких частиц в более крупные. Этот процесс называют еще перекоагуляцией, или созреванием эмульсии по Оствальду. Движущей силой молекулярной перегонки является большее давление насыщенного пара над частицами меньших размеров по сравнению с более крупными.

Изучение физико-химических свойств эмульсий ПФУ, полученных с использованием водорастворимого эмульгатора П-268, показало, что их стабильность определяется скоростью изотермической перегонки [24, 25]. Причем этот механизм является основным для широкого класса ПФУ [26]. Снижения скорости процесса разрушения эмульсий ПФУ, вызванного молекулярной диффузией, можно достигнуть путем введения во фторуглеродную фазу второго компонента, менее растворимого в воде и замедляющего процесс диффузии молекул ПФУ [24, 27]. Этот принцип стабилизации эмульсий ПФУ использован при разработке препаратов Флюосол-ДА и Перфторан (табл. 1). В обоих случаях к ПФД, составляющему большую часть масляной фазы, введены добавки перфторированных соединений — ПФТПА и ПФМЦП — более высококипящих и менее растворимых в воде, чем ПФД [28]. Замедление скорости молекулярной перегонки не означает прекращения этого процесса. Только замораживание эмульсии может исключить диффузию молекул ПФУ от мелких частиц к более крупным. Поэтому для Флюосола-ДА и Перфторана предусмотрено хранение в замороженном состоянии. Вместе с тем этапы “замораживание” — “размораживание” для эмульсий являются нежелательными процессами, которые могут привести к изменению их физико-химических свойств. Именно поэтому в инструкции к Перфторану оговорены условия его размораживания: “медленно и без встряхивания флакона”.

## Эмульсии ПФУ — кровезаменители первого и второго поколения [47]

Название	ПФУ	Концентрация ПФУ % (по весу)	ПАВ	Условия хранения
<b>Эмульсии первого поколения</b>				
Fluosol-DA	ПФД	14	F-68/ФЛ	Замораживание
Перфторан	ПФТПА	6	П-268	Замораживание
	ПФД	14		
Oxypherol	ПФМЦП	6	F-68	Охлаждение
	ПФТБА	20		
<b>Эмульсии второго поколения</b>				
Oxyfluor	ПФДХО*	40	ФЛ	Охлаждение
FMIQ	ПФМИКС	50	ФЛ	Охлаждение
Oxygent	ПФОБ	52	ФЛ	Охлаждение
	ПФДБ	2		
TherOx	бис-(ПФГ)Э	83	ФЛ	Охлаждение

\* ПФДХО — перфтордихлороктан; ПФМИКС — перфторметилизокарбостерил; бис-(ПФГ)Э — перфторгексилэтилен.

Для увеличения стабильности эмульсий ПФУ ведется работа по созданию различных фторированных ПАФ — ФПАВ. Общая структура синтезированных ФПАВ представляет комбинацию полифторированной цепи и полярной головки, которая выбирается из природных веществ или их производных. Оказалось, что ФПАВ, содержащие в качестве полярной головки спирты или производные сахаров, проявляют синергизм с плуроником F-68 [29, 30]. Использование в качестве полярной головки ФЛ, фосфатов сахаров или фосфатидилхолина в составе ФПАВ увеличивает стабильность эмульсий ПФУ, содержащих природные ФЛ в качестве эмульгатора [31 – 33].

В работе [34] предложен новый класс смешанных ФПАВ, представляющих собой блок из двух линейных составных частей: перфторированной и углеводородной типа RF-RH. Авторы называют эти молекулы “dowel”, что в дословном переводе означает “шпонка”, или иначе соединительный элемент, скрепка. Действительно, небольшие количества этих смешанных ФПАВ в несколько раз замедляли увеличение среднего диаметра частиц эмульсий ПФОБ/ФЛ и ПФД/ФЛ [34, 35]. Считается, что ФПАВ данного типа улучшают адгезивные свойства поверхностного слоя ФЛ вокруг частиц, препятствуя тем самым их коалесценции [36, 37]. В обзоре [38] определены перспективы использования ряда ФПАВ для стабилизации эмульсий ПФУ, а также в качестве самостоятельных компонентов при создании различных лекарственных средств.

**О стабильности эмульсий ПФУ в условиях *in vivo*.** Общим показателем этого вида стабильности является длительность циркуляции частиц в сосудистом русле. Было установлено, что грубые эмульсии ПФУ выводятся из кровотока быстрее мелких. Так, период полувыведения для “тонкой” эмульсии ПФТБА/F-68 со средним диаметром частиц 0,09 мкм составил ~ 86 ч, а для “грубой” с частицами размером 0,20 мкм был почти в 3 раза меньше — ~ 36 ч [39]. Те же закономерности изменения содержания фторуглеродной фазы в крови обнаружены для эмульсий ПФОБ/ФЛ

[40, 41]. Авторы этих работ говорят об обратно пропорциональной зависимости между периодом полувыведения и средним диаметром частиц, который они варьировали от 0,05 до 0,63 мкм. Однако влияние состава и размера частиц на продолжительность циркуляции носит качественный характер. Так, для эмульсии на основе ПФД/ПФТПА и смешанного эмульгатора П-268/ФЛ с размером частиц 0,13 – 0,14 мкм период полувыведения из сосудистого русла был равным ~ 17,2 ч. Для эмульсии ПФМЦП/П-268 с меньшим размером частиц, 0,08 – 0,09 мкм, этот параметр оказался меньше ~ 8 ч [42]. Авторы объясняют разницу во времени циркуляции особенностями строения адсорбционного слоя ПАВ вокруг частиц.

С позиций коллоидной химии и биофизики попадание эмульсии ПФУ в сосудистое русло можно рассматривать как стресс-воздействие, которое должно приводить к изменению свойств дисперсной среды. Это воздействие можно свести к следующим моментам. Быстрая стадия — разбавление эмульсии ПФУ и уменьшение концентрации свободного эмульгатора в среде. Вторая замедленная стадия — ослабление связей молекул ПАВ с поверхностью частиц как результат первого процесса. Это изменение прочности связей ПАВ с ПФУ усугубляется контактом и взаимодействием частиц с макромолекулами плазмы, что может привести к изменению состава адсорбционного слоя или разрушению. Несмотря на упрощенность нарисованной нами картины реагирования эмульсий ПФУ на стресс-воздействие при попадании в сосудистое русло, некоторые экспериментальные результаты хорошо ее подтверждают. Во-первых, отмечено сохранение фторуглеродной фазы эмульсий ПФУ/(ФЛ-П-268) и ПФУ/П-268 в крови животных при удалении из сосудистого русла большей части эмульгатора П-268 [43, 44]. Во-вторых, обнаружено изменение состава адсорбционного слоя ПАВ вокруг частиц эмульсий ПФУ/П-268 при циркуляции в сосудистом русле крыс, т.к. частицы ПФУ, выделенные из крови животных, со-

держали на своей поверхности различные фракции ФЛ и холестерин [45].

Этапы разведения эмульсий и реагирования частиц ПФУ с биологическими структурами плазмы осложняются взаимодействием частиц с компонентами крови. Здесь решающая роль в обеспечении стабильности эмульсий *in vivo* принадлежит поверхностному слою ПАВ вокруг частиц. В идеальном случае именно “индифферентность” поверхности частиц к лейкоцитам, способным захватывать чужеродный материал, может существенно увеличить длительность циркуляции эмульсий ПФУ в сосудистом русле за счет снижения фагоцитоза нейтрофилами и моноцитами. Действительно, степень фагоцитоза частиц эмульсий ПФУ, дополнительно экранированных перфторированным полиэтиленгликолем (R-F-ПЭГ), была меньше по сравнению с нативными эмульсиями [46].

**Препараты на основе эмульсий ПФУ первого и второго поколения.** В табл. 2 приведены некоторые свойства эмульсий ПФУ, которые согласно общепринятым взглядам относят к препаратам первого и второго поколения [47]. (В таблице не указана эмульсия, которую нужно отнести к препаратам второго поколения [48]: ее фторуглеродную основу составляет ПФД, эмульгатор — ФЛ, поверхность частиц покрыта модифицированным ПЭГ).

Два класса препаратов отличаются по следующим признакам:

- по содержанию и природе фторуглеродной фазы (концентрация ПФУ в эмульсиях второго поколения в 2 – 4 раза выше, чем в первом);
- по природе эмульгатора (в эмульсиях второго поколения водорастворимый эмульгатор F-68 заменен на ФЛ);
- по условиям хранения (препараты второго поколения хранят в незамороженном состоянии).

Из всех названных препаратов только Перфторан используется в клиниках. Остальные препараты или отменены (Флюосол-ДА) или находятся в стадии разработки, или широких клинических испытаний. С точки зрения стабильности и условий хранения Оксигент имеет преимущества по сравнению с Перфтораном. То же самое можно сказать и о кислородной емкости (КЕ) Оксигента, которая в 3 раза выше, чем у Перфторана за счет большей концентрации фторуглеродной фазы.

Следует подчеркнуть, что при клинических испытаниях Оксигента был установлен интересный факт — оптимальная доза вводимого препарата составляла 1,8 г ПФУ/кг, что соответствует в единицах объема 3 мл/кг [49]. Изучение Оксигента на волонтерах подтвердило, что превышение этой дозы нежелательно [50, 51]. Перфторан успешно применяется в клиниках в схемах интенсивной терапии критических состояний в дозах, как правило, не превышающих 10 мл/кг или 2 г ПФУ/кг [52 – 55]. Таким образом, допустимые терапевтические дозы (в г/кг) для обоих препаратов практически одинаковы. Преимущество Оксигента по сравнению с Перфтораном в отношении КЕ весьма существенно. Нам кажется, что увеличение КЕ и тем са-

мым увеличение содержания ПФУ в препарате не является обязательным при разработке новых инфузионных сред.

**Побочные реакции и системы тестирования качества и стабильности эмульсий ПФУ.** Эмульсии ПФУ малотоксичны. LD<sub>50</sub> для них составляет 30 – 40 г ПФУ/кг массы тела [28, 56, 57]. Однако препараты на их основе — Флюосол-ДА, Перфторан и Оксигент — в той или иной степени обладают побочным действием. Клинически оно проявляется в разной степени следующим образом: затрудненность дыхания, гиперемия кожных покровов, сыпь на теле, падение давления, боли в пояснице или за грудиной и др. [58 – 60]. Было показано, что нежелательные реакции у больных на введение Флюозола-ДА вызваны его взаимодействием с системой комплемента [60]. При этом комплемент-активирующим фактором является водорастворимый эмульгатор плуроник F-68 в составе препарата [61]. Вместе с тем, по сведениям других авторов, эмульсии ПФУ, полученные на аналогичном эмульгаторе П-268, в том числе и Перфторан, могут не обладать реактогенностью, а степень выраженности реакции на их введение зависит от времени хранения [62, 63]. Подобный анализ побочных и клинических эффектов препарата Перфторан сделан в работе [64].

В [65] было показано, что комплемент-активирующая способность эмульсий ПФОБ/ФЛ значительно меньше. Считается, что проявление побочной реакции у пациентов на введение препарата Оксигент связано с другим механизмом — высвобождением продуктов каскада арахидоновой кислоты (простагландинов, цитокинов и др.) во время фагоцитоза частиц ПФУ макрофагами [60]. Стало общепринятым называть эти реакции “симптомами лихорадки” — Flu-Like symptoms [66, 67].

Таким образом, до настоящего времени остается актуальным вопрос оценки качества эмульсий ПФУ на этапе разработки их технологии и доклинического изучения. В свете сказанного представляет интерес предложенная система исследования биосовместимости эмульсий ПФУ с кровью [68]. Она включает совокупность следующих тестов: влияние на гемолиз эритроцитов, комплемент-активирующее действие и комплексную оценку взаимодействия с клетками белой крови человека — влияние на высвобождение цитокинов, морфологию, пролиферацию и фагоцитоз.

По-видимому, побочные реакции, свойственные ПФУ-эмульсионным препаратам и проявляющиеся (или не проявляющиеся) в разной степени у различных пациентов, связаны с тонкими изменениями физико-химических свойств, которые могут происходить при их получении, хранении и транспортировке. “Макро”-параметры, такие как размер частиц, кислотность и др., все-таки недостаточны для подтверждения стандартности и стабильности этих сред. В эмульсиях ПФУ наряду с частицами разного диаметра могут находиться мицеллярные образования ПФУ/эмульгатор и свободный эмульгатор (молекулярная и надмолекулярная формы). Кроме того, степень организации мо-

лекул ПАВ вокруг частиц может быть различной при разных способах получения и может изменяться при хранении. Поэтому эмульсии ПФУ являются трудно определяемыми средами. Прогресс в изучении качества и стабильности эмульсий ПФУ связан с расширением представлений об их структуре. Для теоретического описания и анализа изменения структуры эмульсий ПФУ автором предложено выделить следующие представления [9]: 1) “общую структуру” эмульсий, определяемую средним диаметром частиц и распределением частиц по размерам; 2) “макроструктуру”, обусловленную неоднородностью внутреннего строения частиц, которые имеют структуру двухслойного шара [69] (макроструктура определяется соотношением объемов ядра, ПФУ и оболочки); 3) “микроструктуру” эмульсии, зависящую от состояния молекул ПАВ в оболочке, т.е. их взаимного расположения, упорядоченности, окисленности и др. Для наблюдения за трансформацией структуры эмульсий ПФУ была разработана физико-химическая система исследований [70 – 73], которая повышает надежность тестирования стабильности *in vitro* и прогноза стабильности *in vivo* исследуемых сред [74, 75].

Создание и изучение препаратов, рассматриваемых как переносчики кислорода, привлекает внимание ученых разных стран (см. обзор [67]). Ежегодно у нас в стране и за рубежом проходят конференции, посвященные этим вопросам. Однако большая часть заслушиваемых сообщений касается исследований разного рода клиничко-биологических аспектов. Меньшая часть посвящена изучению молекулярных механизмов действия препаратов. Вместе с тем, без этих результатов возможно только совершенствование препаратов, ставших уже традиционными — Флюозол-ДА → Перфторан → Оксигент. Из данного обзора видно, что при создании новых препаратов, содержащих эмульгированные ПФУ, необходимо учитывать и изучать их стабильность и *in vitro*, и *in vivo*. Этот вопрос для коллоидных метастабильных систем весьма проблематичен и нуждается в проведении фундаментальных исследований.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Г. Р. Иваницкий, *Вестник РАН*, **69**(3), 273 – 276 (1999).
2. Г. А. Софронов, Е. А. Селиванов, М. Д. Ханевич, *Вестник РАМН*, № 10, 13 – 15 (1999).
3. И. Н. Кузнецова, *Хим.-фарм. журн.*, **26**(11 – 12), 28 – 31 (1992).
4. И. А. Маурер, И. Н. Кузнецова, *1-й Всес. семинар “Оптические методы исследования потоков”*, Тез. докл., Новосибирск (1989), сс. 175 – 176.
5. А. Р. Зарицкий, И. Н. Кузнецова, Е. В. Переведенцева, М. В. Фок, *Журн. физ. химии*, **67**(3), 591 – 594 (1993).
6. Е. В. Perevedentseva, A. R. Zaritskiy, M. V. Fok, and I. N. Kuznetsova, *Art. Cells, Blood Subs. and Immob. Biotech.*, **26**(2), 223 – 229 (1998).
7. И. Н. Кузнецова, *Биофизика*, **46**(4), 761 – 764 (2001).
8. И. Н. Кузнецова, в сб.: *Перфторорганические соединения в биологии и медицине*, ИТЭБ РАН, Пущино (1997), сс. 73 – 83.
9. И. Н. Кузнецова, *Автореф. дис. докт. биол. наук*, Санкт-Петербург (1999).
10. J. G. Riess, S. F. Flaim, D. H. Klein, and J. G. Weers, в сб.: *Физиологическая активность фторсодержащих соединений (эксперимент и клиника)*, ИТЭБ РАН, Пущино (1995), сс. 73 – 90.
11. Ю. Э. Кирш, В. П. Панов, Ц. М. Гельфер и др., в сб.: *Фторуглеродные газопереносящие среды*, ИТЭБ РАН, Пущино (1984), сс. 70 – 73.
12. I. R. Schmolka, *Fed. Proceed.*, **34**(6), 1449 – 1453 (1975).
13. В. В. Образцов, Д. Г. Шехтман, А. Н. Склифас, К. Н. Макаров, *Биохимия*, **54**(4), 613 – 619 (1988).
14. В. А. Ненашев, В. Г. Риттер, *Биофизика*, **28**(6), 613 – 619 (1983).
15. C. F. Kong, B. M. Fung, E. A. O. Rear, *J. Phys. Chem.*, **89**(20), 4386 – 4390 (1985).
16. Sh. Maglassi, a. Siman-Tov, *Int. J. Pharm.*, **59**(1), 69 – 72 (1990).
17. U. Gross, S. Ruediger, *J. Fluorine Chem.*, **69**(1), 31 – 34 (1994).
18. H. L. Rosano, S. Habif, C. Oleksiak, et al., *Surfactant Solutions*, **11**(4), 431 – 456 (1991).
19. H. Meinert, P. Reuter, W. Roehlke, et al., *J. Fluorine Chem.*, **66**(2), 203 – 207 (1994).
20. M. Postel, P. Chang, J. P. Rolland, et al., *Biochim. Biophys. Acta*, **1086**(1), 95 – 98 (1991).
21. Y. Ni, T. J. Pelura, T. A. Sklenar, et al., *Artif. Cells, Blood Substit., Immob. Biotechnol.*, **22**(4), 1307 – 1315 (1994).
22. M. P. Kraft, J. P. Rolland, J. S. Riess, *J. Phys. Chys. Chem.*, **95**(14), 5673 – 5676 (1991).
23. О. Э. Оксинаид, М. З. Романова, Н. И. Афонин, *Вестник РАМН СССР*, № 8, 37 – 41 (1990).
24. А. С. Кабальнов, Ю. Д. Апросин, О. Б. Павлова-Веревкина и др., *Коллоид. журн.*, **48**(1), 27 – 32 (1986).
25. О. Б. Павлова-Веревкина, Ю. Д. Апросин, Л. В. Новопашина, Н. И. Афонин, *Коллоид. журн.*, **49**(1), 178 – 181 (1987).
26. А. С. Кабальнов, К. Н. Макаров, Л. В. Гервиц и др., *Коллоид. журн.*, **48**(2), 393 – 394 (1986).
27. R. A. Arkanskas, D. H. Klein, J. G. Weers, *Art. Cells, Blood Substit., Immob. Biotechnol.*, **22**(4), 1317 – 1323 (1994).
28. Г. Р. Иваницкий, С. И. Воробьев, *Биофизика*, **41**(1), 178 – 190 (1996).
29. J. Greiner, A. Manfredi, J. G. Riess, *New J. Chem.*, **13**, 247 – 254 (1989).
30. L. Zarif, J. Greiner, S. Pace, J. G. Riess, *J. Med. Chem.*, **33**(4), 1262 – 1269 (1990).
31. P. Santaella, P. Vierling, J. G. Riess, *New J. Chem.*, **15**, 685 – 692 (1991).
32. A. Millius, J. Greiner, J. G. Riess, *Colloids Surf.*, **63**(3 – 4), 281 – 289 (1992).
33. F. Guillod, J. Greiner, A. Milius, J. G. Riess, *Artif. Cells, Blood Substit., Immob. Biotechnol.*, **22**(4), 1273 – 1279 (1994).
34. J. G. Riess, L. Sole-Violan, V. Postel, *J. Disp. Sci. Technol.*, **13**, 349 – 355 (1992).
35. C. Cornelus, M. P. Kraft, J. G. Riess, *J. Colloid. Interface Sci.*, **163**(2), 391 – 394 (1994).
36. C. Cornthuis, M. P. Kraft, J. G. Riess, *Artif. Cells, Blood Substit., Immob. Biotechnol.*, **22**(4), 1267 – 1272 (1994).
37. L. Sole-Violan, B. Devallez, M. Postel, J. G. Riess, *New J. Chem.*, **17**(8 – 9), 581 – 583 (1993).
38. M. P. Kraft, *Adv. Drug Delliv. Rev.*, **47**(2 – 3), 209 – 228 (2001).
39. H. Okamoto, K. Yamanouchi, K. Yokoyama, *Chem. Pharm. Bull.*, **23**(7), 1452 – 1457 (1975).
40. J. Klein, R. C. Jones, P. E. Keipert, et al., *Colloids Surf. A.*, **84**(1), 89 – 95 (1994).
41. P. E. Keipert, S. Otto, S. F. Flaim *Artif. Cells, Blood Substit., Immob. Biotechnol.*, **22**(4), 1169 – 1174 (1994).
42. Е. В. Телешина, Н. Н. Доронина, *Гематол. и трансфузиол.*, **31**(5), 20 – 22 (1986).
43. Л. А. Седова, И. Н. Кузнецова, Н. Ш. Гохман, Л. Н. Николаенко, *Гематол. и трансфузиол.*, **29**(9), 26 – 38 (1984).

44. С. И. Воробьев, Ю. В. Ладиллов, В. В. Образцов, Г. Р. Иваницкий, *Бюл. экс. биол. и мед.*, **110**(7), 19 – 21 (1990).
45. Е. В. Терешина, Н. Н. Доронина, *Хим.-фарм. журн.*, **24**(7), 16 – 18 (1990).
46. Y. C. Hsu, C. A. Peng, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **283**(4), 776 – 781 (2001).
47. K. C. Lowe, *Art. Cells, Blood Substit., Immobil. Biotechnol.*, **28**(1), 25 – 28 (2000).
48. J. Sakanoue, M. Tamura, Sh. Fukushima, et al., *Art. Cells, Blood Substit., Immobil. Biotechnol.*, **29**(5), 389 – 397 (2001).
49. D. R. Span, R. van Brecht, G. Theilmeier, et al., *Anesthesiology*, **91**(5), 1195 – 1208 (1999).
50. P. T. Leese, R. J. Noveck, J. S. Shorr, et al., *Anesth. Analg.*, **91**(4), 804 – 811 (2000).
51. R. J. Noveck, E. J. Shannon, P. T. Leese, et al., *Anesth. Analg.*, **91**(4), 812 – 822 (2000).
52. В. В. Мороз, в сб.: *Физиологическая активность фторсодержащих соединений (эксперимент и клиника)*, ИТЭБ РАН, Пушкино (1995), сс. 189 – 200.
53. Л. В. Усенко, О. С. Гармаш, С. И. Забашный, в сб.: *Перфторорганические соединения в биологии и медицине*, ИТЭБ РАН, Пушкино (2001), сс. 120 – 127.
54. Е. Н. Клигуненко, И. И. Скирда, Д. П. Лещев, в сб.: *Перфторуглеродные соединения в биологии и медицине*, ИТЭБ РАН, Пушкино (2001), сс. 129 – 133.
55. Д. Л. Бирюкова, М. В. Петрова, *Анестезиол. и реаниматол.*, № 5, 19 – 21 (2001).
56. З. А. Чаплыгина, И. Н. Кузнецова, В. С. Домрачева, *Бюл. экспер. биол. и мед.*, № 11, 546 – 548 (1980).
57. A. R. Burgan, W. C. Herrick, D. M. Long, D. C. Long, *Biomater., Artif. Cells, Artif. Organs*, **16**, 681 – 685 (1988).
58. K. K. Tremper, E. M. Levine, K. Maxman, *Int. Anesthesiol. Clin.*, **23**(11), 185 – 197 (1985).
59. Н. Л. Крылов, В. В. Мороз, Ф. Ф. Белоярцев, *Воен.-мед. журн.*, **306**(8), 36 – 40 (1985).
60. S. F. Flaim, *Art. Cells, Blood Substit., Immobil. Biotechnol.*, **22**(4), 1043 – 1054 (1994).
61. G. M. Vercellotti, D. E. Hammerschmidt, P. R. Craddock, H. S. Jacob, *Blood*, **59**(6), 1299 – 1304 (1982).
62. М. В. Беркос, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Ленинград (1991).
63. А. Д. Долгушина, М. В. Беркос, Н. Н. Пятовская и др., *Гематол. и трансфузиол.*, № 2, 25 – 27 (1990).
64. Е. И. Маевский, О. Г. Аксенова, Л. А. Богданова и др., *Вест. службы крови России*, № 4, 23 – 29 (2001).
65. D. E. Hammerschmidt, G. M. Vercelotti, *Biomater., Artif. Cells, Artif. Organs*, **16**(1 – 3), 431 – 438 (1988).
66. N. M. Dietz, M. J. Joyner, M. A. Warner, *Anesth. Analg.*, **82**(2), 390 – 405 (1996).
67. J. G. Riess, *Chem. Rev.*, **101**(9), 2797 – 2919 (2001).
68. S. Dinkelman, W. Rohlke, H. Meinert, H. Northoff, *Art. Cells, Blood Substit., Immobil. Biotechnol.*, **29**(1), 57 – 70 (2001).
69. И. Н. Кузнецова, А. Г. Безрукова, В. Н. Лопатин, А. В. Паршин, *Биофизика*, **33**(1), 126 – 129 (1988).
70. И. Н. Кузнецова, З. А. Кругляк, *Хим.-фарм. журн.*, **31**(12), 1498 – 1503 (1987).
71. И. Н. Кузнецова, А. Г. Безрукова, В. Н. Лопатин, А. С. СССР № 1332198 (1987), *Бюл. изобрет.*, № 31, 164 (1987).
72. И. Н. Кузнецова, А. Г. Безрукова, *Коллоид. журн.*, **52**(1), 132 – 135 (1990).
73. И. Н. Кузнецова, Г. Ш. Гохман, Ю. В. Лаврова, *Журн. физич. химии*, **67**(9), 1884 – 1888 (1993).
74. И. Н. Кузнецова, в сб.: *Физиологическая активность фторсодержащих соединений (эксперимент и клиника)*, ИТЭБ РАН, Пушкино (1995), сс. 41 – 50.
75. И. Н. Кузнецова, в сб.: *Перфторорганические соединения в биологии и медицине*, ИТЭБ РАН, Пушкино (1997), сс. 135 – 142.

Поступила 13.01.03