

ПЕРФТОРАН. НЕИСПОЛЬЗОВАННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ МЕДИЦИНЫ ПРОТИВ COVID-19.

Е.И. Маевский^{1,2}, А.Е. Головненкова^{1,2}, С.В. Алексеев^{1,2}, А.В. Капцов^{1,2},
Л.А. Богданова^{1,2}

¹Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино Московской обл. Россия. <https://iteb.ru>; ²МОУ “Институт инженерной физики”, Серпухов, Московской области. Россия. <https://iifrf.ru> (eim11@mail.ru)

Резюме:

В кратком обзоре сопоставлены известные клинические симптомы и выявленные патогенетические механизмы COVID-19 с уникальными свойствами российского газопереносающего кровезаменителя Перфторана, представляющего собой наноземulsion полностью фторированных органических соединений. Обобщенный анализ результатов более чем 20-летнего клинического применения Перфторана позволяет предложить его к качестве целевого средства, способного существенно уменьшать пагубное действие ключевых факторов, ответственных за поражение организма человека и летальные исходы при коронавирусной инфекции. Акцентируется внимание на основных особенностях действия Перфторана: способности ослаблять действие гемической, циркуляторной, тромбоэмболической и дыхательной гипоксии, обеспечивать частичное возмещение кислород-переносающей функции поврежденных эритроцитов и гемоглобина, оказывать цитопотекторное действие на уровне альвеол легких, эритроцитов, эндотелия сосудов и других тканей, уменьшать первичные повреждения и вторичную воспалительную альтерацию. Упоминается клинический опыт купирования острого респираторного дистресс синдрома (ОРДС), предотвращения развития диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови, лечения тромбозов с помощью Перфторана. Многие лечебные эффекты были продемонстрированы ранее при внутривенном, а также местном и аэрозольном введении препарата. Фактически статья обосновывает необходимость восстановления промышленного производства Перфторана, остановленного по финансовым причинам.

Ключевые слова: COVID-19, Перфторан, антигипоксическое, противовоспалительное, противосвертывающее свойства, лечение ОРДС, тромбоэмболий, цитопротекция, улучшение кровотока.

PERFTOORAN. UNUSED POTENTIAL OF MEDICINE AGAINST COVID-19.

E.I. Maevsky^{1,2}, A.E. Golovnenkova^{1,2}, S.V. Alekseev^{1,2}, A.V. Kaptsov^{1,2}, L.A. Bogdanova^{1,2}

1) Institute for Theoretical and Experimental Biophysics, Russian Academy of Sciences, Pushchino, Moscow region, Russia. <https://iteb.ru>; 2) IPI “Institute of Engineering Physics”, Serpukhov, Moscow Region. Russia. <https://iifrf.ru> (eim11@mail.ru)

Abstract.

This brief review compares the known clinical symptoms and identified pathogenetic mechanisms of COVID-19 with the unique properties of the Russian gas-carrying blood substitute Perftoran, which is a nanoemulsion of completely fluorinated organic compounds. A generalized analysis of the results of more than 20 years of clinical Perftoran use allows us to propose it as a target agent capable of

significantly reducing the harmful effects of key factors responsible for the damage to the human body and deaths in coronavirus infection. Attention is focused on the main features of Perftoran action: the ability to weaken the effect of hemic, circulatory, thromboembolic and respiratory hypoxia, to provide partial replacement of the oxygen-carrying function of damaged erythrocytes and hemoglobin, to exhibit a cytoprotective effect at the level of the lung alveoli, erythrocytes, vascular endothelium and other tissues, to reduce the primary damage and secondary inflammatory alteration. Clinical experience in relief of acute respiratory distress syndrome (ARDS), prevention of disseminated intravascular coagulation, and treatment of thromboembolism with Perftoran is mentioned. Many therapeutic effects have been demonstrated previously with intravenous, as well as with local and aerosol administration of the drug. In fact, the article substantiates the need to restore the industrial manufacturing of Perftoran, which was stopped due to financial reasons.

Key words: COVID-19, Perftoran, antihypoxic, anti-inflammatory, anticoagulant properties, ARDS treatment, thromboembolism, cytoprotection, improving blood flow.

Истина и наука уже не одно десятилетие теряют авторитет.

Пришло время принимать вещи такими, какие они есть.

Соня Траусс [1]

1. Введение: о COVID-19.

Всемирная организация здравоохранения декларировала заболевание COVID-19, вызываемое коронавирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) как пандемию. Наступившая эпидемия обнажила странную роль и организационную беспомощность ВОЗ. Более того, породила сомнение в компетенции руководства ВОЗ [2]. Это проявилось в отсутствии консолидации усилий мирового медицинского сообщества. Прошли многие месяцы после начала эпидемии в Китае, заболевание охватило население практически всех стран, возбудитель идентифицирован. Однако, общая картина COVID-19 до сих пор не ясна, не полна. Анализ патогенеза крайне фрагментарен. Соответственно, не апробировано большинство предложенных способов профилактики распространения и лечения инфекции. И это при том, что со стороны врачей и исследователей предпринимаются беспрецедентные усилия, отраженные частично более чем в 13 тысячах статей, представленных в научных биомедицинских базах данных (при поиске на запрос «COVID-19»). В значительной части работ проведены «частные» обобщения и сопоставлены клинические картины и методы лечения «пандемии» с опытом борьбы с прошедшими коронавирусными эпидемиями, вызванными SARS и MERS. Однако, консенсус не достигнут в отношении оптимизации методов диагностики, стратегии и тактики лечения COVID-19 [3, 4, 5, 6, 7].

Обзорный эпидемиологический анализ свидетельствует о том, что «SARS-CoV-2 реплицируется главным образом в верхних и нижних дыхательных путях и в основном передается воздушно-капельным путем, в том числе при бессимптомном течении. Число размножений (R) в настоящее время оценивается на уровне от 2 до 3, в то время как инкубационный период составляет в среднем 6 дней (медиана диапазона 2-14 дней). В 5-10% случаев развивается пневмония, которая может привести к госпитализации, дыхательной

недостаточности и полиорганной недостаточности. Факторами риска, осложняющими течение заболевания, являются преклонный возраст, гипертония, хронические сердечно-сосудистые и легочные заболевания и иммунодефицит. Общий коэффициент смертности составляет 1,4% и возрастает в шестом десятилетии жизни. Резкое сокращение социальных контактов привело к быстрому сокращению R. Какие из принятых мер оказались эффективными, пока неизвестно» [8].

Один из первых мета-анализов заболевания в Китае показал разнообразие симптоматики. Среди больных COVID-19 лихорадка отмечалась в 88,7%, кашель в 57,6%, одышка в 45,6%. Среди заболевших 20,3% нуждались в интенсивной терапии, 32,8% имели острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), в 6,2% развивался шок. Около 13,9% госпитализированных пациентов умерли. Около 20% больных в отделении интенсивной терапии имели полиморбидную патологию [9]. Во многих публикациях у больных отмечались лимфопения, снижение количества CD4 + и CD8 + Т-клеток как предикторов прогрессирования заболевания. Наблюдались высокие уровни IL-6 и IL-8, особенно при тяжелом или критически тяжелом течении заболевания, что коррелировало с уменьшением количества лимфоцитов. К детерминантам тяжести заболевания отнесены главным образом факторы хозяина, такие как возраст, наличие лимфоцитопении и «цитокиновый шторм». Китайские исследователи посчитали, что меньшее влияние на клиническую картину оказывали генетические вариации вируса.

Необычность протекания инфекционного процесса очевидна и не сравнима даже с известными ретровирусными инфекциями, вызываемыми SARS и MERS. Профилактика распространения инфекции строится на классических противоэпидемических мероприятиях: физическое дистанцирование, разделение потоков здоровых и больных людей, соблюдение базовых гигиенических правил и предписаний. Неясно пренебрежение официальной медицины (принимаемых стандартов) к мерам и средствам укрепления и поддержания врожденного неспецифического иммунитета, который в конечном счете предопределяет формирование специфического приобретенного иммунитета. На этом фоне вызывает некий оптимизм обращение к неспецифическим мерам, в частности, к возможному профилактическому эффекту вакцинации БЦЖ [10]. Весьма претенциозно выглядит заголовок «Coronavirus breakthrough: dexamethasone is first drug shown to save lives» [11], появившийся в базах данных без обоснования и даже без краткого резюме (abstract).

Хочется надеяться на то, что предлагаемые неспецифические и конкретные противовирусные стратегии, включающие потенциально полезные противовирусные препараты и известные лекарства, все-таки находятся в срочном исследовании и апробации, и идет не только интенсивное создание вакцин. Последнее отягощается быстрыми мутациями вируса и тем, что изменяющийся SARS-CoV-2 зачастую не теряет свою агрессивность после пассажа через человека.

В настоящее время выявлены многие присущие COVID-19 особенности и разнообразие течения заболевания. Встречаются как бессимптомные формы, так и знаменующиеся острым началом с бурным прогрессированием болезни, с повышением температуры, сухим кашлем, чиханием, одышкой, развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома), появлением множественных локальных геморагий, кожных полиморфных высыпаний, симптомов

поражения желудочно-кишечного тракта, почечной недостаточности, энцефалопатии, миокардита и сосудистых расстройств вплоть до инсульта. Утвердилось мнение, что люди преклонного возраста, отягощенные сопутствующими заболеваниями, в большей степени подвержены развитию таких явлений, как «цитокиновый шторм», ОРДС, ДВС синдром и т.п. Но информация сегодняшнего дня заставляет признать, что COVID-19 захватывает и зрелый возраст, и молодое население. Отмечено, что во многих случаях первоначальная симптоматика связана с поражением мест внедрения коронавируса, с теми участками организма, которые богаты ангиотензиновыми рецепторами ACE2. Эти рецепторы в избытке имеются в эндотелии всех кровеносных сосудов, найдены фактически во всех тканях, в том числе в слизистых оболочках полости рта и носа, носоглотки, легких, желудка, тонкой кишки, толстой кишки, а также в коже, лимфатических узлах, тимусе, костном мозге, селезенке, печени, почках и головном мозге. Особенно богаты рецепторами ACE2 эпителий альвеол легких и эндотелий желудочно-кишечного тракта [12].

Патологоанатомы первыми заметили, что первоначальная поголовная диагностика пневмоний ввела в заблуждение медицинское сообщество: скорее всего смертность при COVID-19 определяют гемическая гипоксия, внутрисосудистый микротромбоз и тромбоэмболия, а далеко не только пневмония. Александр Владимирович Эдигер, патологоанатом и клинический фармаколог неоднократно в течение марта-апреля 2020 года обращал внимание специалистов и широкой телевизионной аудитории, на то, что массовое тиражирование представлений о развитии пневмонии не является истиной в последней инстанции, что это далеко не пневмония, «легкиене становятся органом-мишенью номер один». При этом А.В. Эдигер делал акцент на развитии гипоксии смешанного генеза, связанной с повреждением клеток крови, гемоглобина и поражением стенок сосудов, а в мае уже утверждал: «я придерживаюсь теории, что COVID-19 – это в первую очередь сердечно-сосудистая патология, а не легочная». Очевидно, при COVID-19 развивается гемическая, циркуляторная, тромбоэмболическая и дыхательная гипоксия. Основанием для постановки диагноза «пневмония» стало сочетание измененной рентгенологической картины легких с гипоксией и в ряде случаев с острой дыхательной недостаточностью и ОРДС.

По словам руководителя Новосибирского Центра профилактики тромбозов Андрея Александровича Громова (интервью 26.04.2020) [13] патологоанатомические данные свидетельствуют о том, что первостепенную роль при COVID-19 играют «повреждение клеток крови и воспаление стенок сосудов – гемолитический микротромбоваскулит,... Тогда как «пневмония вторична, развивается позже и далеко не всегда». «...Коронавирус вызывает нарушение кровотока в микрососудах и тромбозы в сосудах крупных и средних. Причем не только в легких, но и в сердце, головном мозге, коже, возможно, в почках. Тромбозы – не осложнение. Это проявление второй стадии болезни». Соответственно А.А. Громов предложил «комплексную терапию с использованием гепаринов, антиагрегантов, мембраностабилизаторов...».

О высокой частоте встречаемости венозных тромбозов свидетельствовали публикации английских, американских и китайских ученых [14, 15]. Кливлендские исследователи отметили, что отличительным диагностическим лабораторным критерием COVID-19 является многократное повышение уровня D-димера (продукта деградации фибрина, маркера

гиперкоагуляции и тромбоза) при нормальном уровне фибриногена, «что коррелировало с тяжестью заболевания и риском тромбоза» [16].

Весьма репрезентативное описание профилактики, диагностики и лечения COVID-19 представила версия №6 «Временных методических рекомендаций Минздрава РФ» [17]. В ней, в частности, указано, что встречаются «Пневмония без дыхательной недостаточности. Пневмония с острой дыхательной недостаточностью. Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Сепсис. Септический (инфекционно-токсический) шок. Тромбозы. Тромбоэмболии».

Приведенная информация побудила авторов настоящей статьи откликнуться на мартовский призыв А.В. Эдигера рассмотреть потенциальную возможность и необходимость включения препарата Перфторан в комплексное лечение гипоксии и нарушений кровотока при COVID-19.

2. О Перфторане.

Напомним, что Перфторан – известная в клинической практике лекарственная форма наноэмульсии химически инертных перфторорганических соединений (ПФОС) [18, 19, 20, 21]. Исходно Перфторан, как и другие эмульсии ПФОС, разрабатывался в качестве газопереносящего кровезаменителя, способного частично возместить функцию утраченных эритроцитов по переносу кислорода при кровопотере или токсическом поражении эритроцитов и гемоглобина [22]. Достаточно обширный библиографический указатель, включающий ссылки более чем на 2200 публикаций за 1966-2001 гг., посвященных ПФОС, эмульсиям ПФОС и их использованию в экспериментальной и клинической медицине, был издан в 2002 г. благодаря академику Г.А. Софронову [23].

ПФОС используются в качестве газопереносящей основы в биологии и медицине, так как способны в 20-30 раз лучше растворять кислород, чем вода и биологические жидкости, включая плазму крови. Однако все ПФОС не растворимы в воде, и поэтому могут быть введены в кровоток только в виде субмикронной эмульсии в водной среде, каковой и является Перфторан (рис.1).

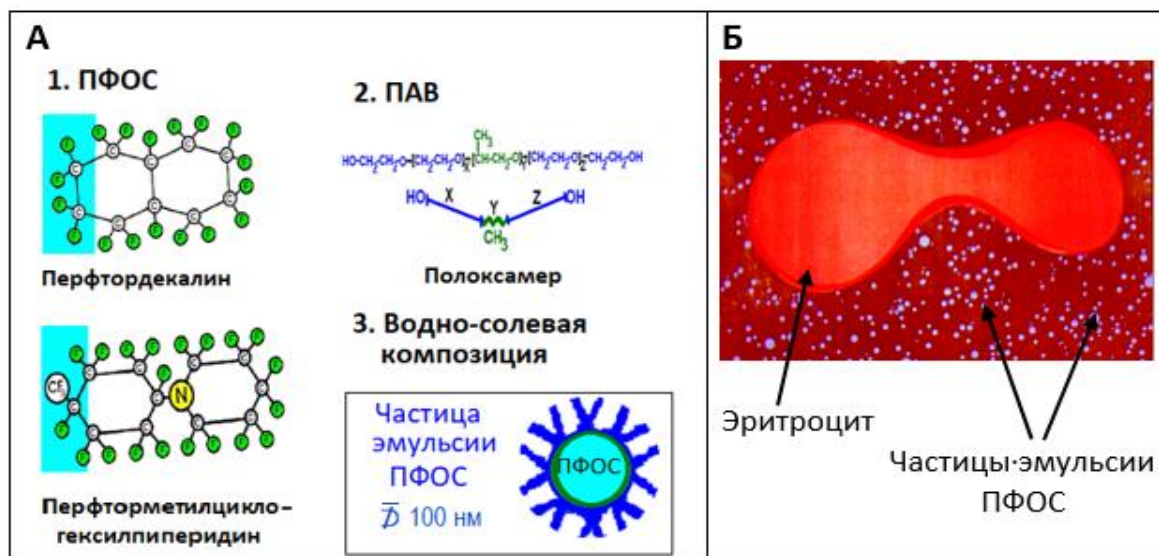


Рис.1. Перфторан. А – схематически показаны основные компоненты, входящие в состав препарата. 1) ПФОС -перфторорганические соединения, 2) ПАВ - поверхностно-активное вещество - полуксамер. 3) Водно-солевая композиция с глюкозой, близкая по солевому

составу и осмотичности плазме крови. Б – электронная микрофотография: гантелевидный эритроцит и частицы эмульсии ПФОС препарата Перфторан (фото В.В. Образцова, ИБФ АН СССР; окраска фото «Союзнаучфильм», 1984).

Основой для создания Перфторана стали работы химиков под руководством академика И.Л. Кнунянца (ИНЭОС АН СССР). Перфторан разрабатывался объединенными усилиями более чем 40 учреждений различных ведомств СССР для нужд военно-полевой медицины, медицины катастроф и практического здравоохранения как кровезамещающее средство, препятствующее гипоксии и нарушению кровотока. В Фармкомитет МЗ СССР досье на препарат представлял Институт биологической физики АН СССР (директор - Института чл.-корр. АН СССР Г.Р. Иваницкий) от лаборатории Медицинской биофизики и биохимии, которой руководил талантливый организатор, блестящий ученый и врач, профессор Феликс Федорович Белоярцев. Ключевую роль в создании досье на препарат сыграло участие специалистов Всесоюзного НИИ технологии кровезаменителей и гормональных препаратов Минмедпрома СССР. В 1984-1985 гг. был определен порядок и направление клинических испытаний Перфторана. В начале 1990-х за счет поддержки со стороны академика С.Н. Федорова - основателя МНТК «Микрохирургия глаза» - было учреждено институтами, клиниками и предприятиями страны производственное предприятие ОАО «НПФ Перфторан». В 1996 г. Фармкомитет МЗ РФ одобрил широкое клиническое применение Перфторана. В 1998 г. Перфторан бы принят на снабжение медицинской службой Вооруженных сил Российской Федерации как плазмозамещающее средство с газопереносающей функцией [24]. Препарат поставлялся в аптечную сеть России, Украины, Казахстана, а также по запросам различных клиник, лечебных учреждений МО, МВД, МЧС, центров медицины катастроф и переливания крови. С 2010 г. под названием Vidaphor препарат продавался в Мексике, а в 2014 г. был зарегистрирован в Узбекистане.

Перфторан оказался единственным в мире кровезаменителем на основе ПФОС, применявшимся более 2-х десятилетий в практическом здравоохранении. Препарат оригинален по составу: уникальный компонент Перфторана - перфторметилциклогексилпиперидин был синтезирован Л.Л. Гервицем и К.Н. Макаровым в лаборатории академика И.Л. Кнунянца [25, 26] и нигде не производился до последнего времени, кроме России. Оригинальной была и технология получения Перфторана [27]. Успех создания Перфторана обусловлен в значительной мере скрупулезным учетом ограничений и ошибок, выявленных при анализе предшествующих зарубежных и отечественных исследований, особенностей действия эмульсий ПФОС, показаний, противопоказаний, возможных осложнений, частоты, степени выраженности и возможных причин развития побочных реакций. Как меру предосторожности для снижения вероятности развития нежелательных побочных реакций инструкция по применению Перфторана включала «биологическую пробу».

(Справка: В 2015 году компания ОАО «НПФ Перфторан» по финансовым обстоятельствам прекратила производство препарата и самоликвидировалась. Регистрационное удостоверение на Перфторан перерегистрировано 27.04.16 компанией “Solopharm” на производственное ООО «Гротекс» [28]. Для продолжения исследований и совершенствования технологии получения эмульсий ПФОС в 2015-2016 гг. на базе ИТЭБ РАН за счет средств МОУ «Институт инженерной физики» удалось организовать лабораторный участок с локальной чистой зоной, где изготавливаются опытные партии различных эмульсий ПФОС, включая генерик Перфторана.)

Официальная инструкция рекомендует применять Перфторан как кровезаменитель с газотранспортной функцией в следующих ситуациях:

- При острой и хронической гиповолемии (травматическом, геморрагическом, ожоговом и инфекционно-токсическом шоке, черепно-мозговой травме, операционной и послеоперационной гиповолемии).
- При нарушении микроциркуляции и периферического кровообращения (изменении тканевого метаболизма и газообмена, гнойно-септическом состоянии, инфекции, нарушении мозгового кровообращения, жировой эмболии).
- Для регионарной перфузии, лаважа легких, промывания гнойных ран, брюшной и других полостей.
- Для противоишемической защиты донорских органов.

Противопоказанием для применения Перфторана является гемофилия. В нескольких исследованиях отмечалось торможение свертывания крови после инфузий Перфторана, что опасно при неостановленном кровотечении.

События последнего времени заставляют под иным углом зрения рассмотреть свойства Перфторана не только как средства для лечения острой кровопотери, гипоксических и ишемических состояний различного генеза, но и как препарата, обладающего рядом особенностей действия, которые могли бы внести вклад в лечение COVID-19. Эти свойства обусловлены фармацевтической - биологической активностью Перфторана и его компонентов. К настоящему времени выяснены основные механизмы действия Перфторана.

Частицы эмульсии, содержащие ПФОС, имеют в 15 раз более высокую кислородную емкость (КЕ), чем водная среда. Однако доля эмульгированных ПФОС в препарате не превышает 10 объемных процентов. Поэтому величина абсолютной КЕ препарата лишь в 3 раза выше КЕ плазмы крови. Несмотря на столь низкую абсолютную КЕ, после введения в кровоток малых доз Перфторана (в 15 - 20 раз меньших, чем объем циркулирующей крови) наблюдалось существенное повышение парциального давления кислорода (pO_2) в артериальной крови и в тканях. Прирост pO_2 связан с тем, что на уровне легочных и периферических артериол, капилляров и венул происходит ускорение газообмена и одновременно расширяются суженные сосуды [29]. Наряду с этим из ранних работ японских и российских исследователей известно, что скорость захвата и отдачи кислорода частицами эмульсии ПФОС на порядок выше скорости насыщения кислородом гемоглобина в эритроцитах и деоксигенации оксигемоглобина. На каждый эритроцит после введения Перфторана в малой дозе - порядка 200-400 мл приходится не менее сотни тысяч частиц эмульсии даже при отсутствии кровопотери. В кровотоке частицы эмульсии располагаются пристеночно: между эритроцитами и стенками сосудов. Благодаря этому уменьшается величина водного барьера и диффузионное расстояние, которые должны проходить молекулы кислорода. В результате образуется своеобразный кислородный конвейер: эстафетный перенос кислорода в легочных сосудах из альвеолярного воздуха сначала в частицы эмульсии, затем в эритроциты, а в тканевом участке кровотока из эритроцитов вновь через частицы эмульсии в клетки тканей [30]. Причем частицы ПФОС могут отдавать значительно большую долю растворенного в них кислорода, чем гемоглобин эритроцитов. Кроме того, даже после введения малой дозы Перфторана (порядка 4 мл/кг) происходит двукратное увеличение поверхности газообмена. Совокупность перечисленных факторов обеспечивает значимое повышение величины тканевого pO_2 в области нарушенного кровотока после введения всего

300 мл Перфторана, например, у больных с облитерирующими заболеваниями сосудов конечностей (рис. 2).

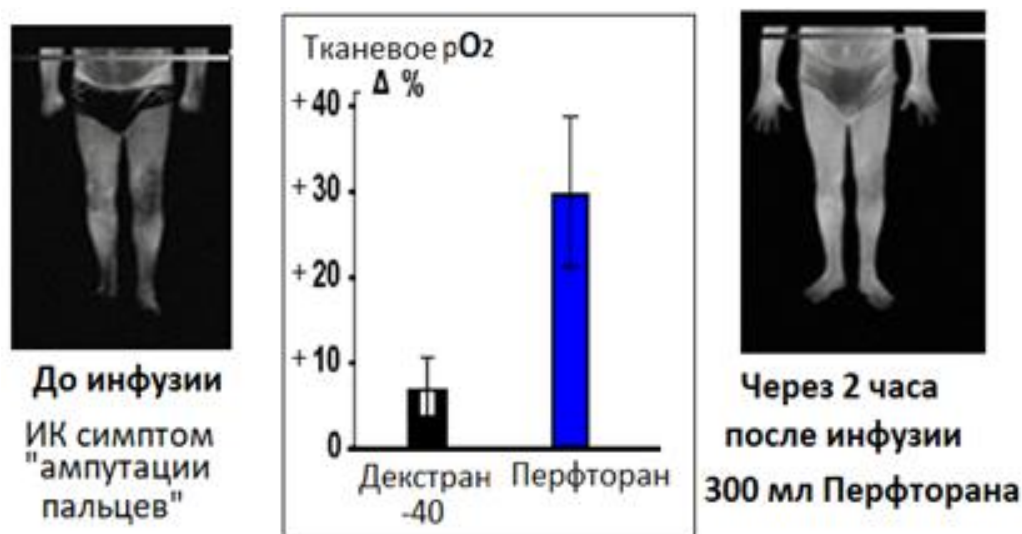


Рис.2 Улучшение кровотока после инфузии 300 мл Перфторана у больного с облитерирующим атеросклерозом сосудов. Приведены тепловизионные изображения до и после инфузии Перфторана [31]. В центре - сравнение влияния инфузии Декстрана-40 (реополиглюкин) и Перфторана на величину тканевого pO_2 , измеренную транскутанеальным датчиком (из отчета Н.Л. Крылова и В.В. Мороза по 2 фазе клинических испытаний Перфторана, 1985 г., см. также [32])

Улучшение кровотока после введения малых доз Перфторана, как показали теоретические исследования Недоспасова и Беды [33] и экспериментальные данные [34,35], в значительной мере обусловлено вазодилатацией. Дело в том, что в частицах эмульсии ПФОС идет гидрофобный микрокатализ с участием эндогенного NO и растворенного O_2 . В итоге на 3-4 порядка возрастает образование S-нитрозотиолов из глутатиона, цистеина и альбумина плазмы крови, которые играют роль высокоактивных вазодилататоров. Соответственно увеличение кровотока и pO_2 способствуют увеличению температуры конечностей, что и было зарегистрировано с помощью тепловизионной инфракрасной камеры (рис.2) [31]. Необходимо заметить, что до сих пор нет полной ясности, почему вазодилаторное действие Перфторана наблюдается после короткого курса препарата в течение 3-6 месяцев, тогда как в кровотоке следы Перфторана не обнаруживаются уже через 3 суток [29].

Обширная поверхность наночастиц эмульсии выполняет роль сорбента, который уменьшает поражение форменных элементов крови, нейронов мозга, клеток печени и других тканей при появлении в кровотоке токсинов. Так, при гемолизе концентрация свободного гемоглобина в присутствии Перфторана уменьшается в несколько раз (табл. 2 в статье В.В. Мороза и соавт., 2006. [36]). Перфторан как внутрисосудистый сорбент может уменьшить поражающее действие далеко не безвредных продуктов разрушения гемоглобина. Кроме того, он может связывать ряд активированных плазменных факторов свертывания крови, снижать концентрацию D-димера и продуктов воспаления. Контакт эмульсии с клеточной мембраной уменьшает чувствительность клеток к ионам Ca^{2+} , что может увеличивать скорость агрегации и дезагрегации тромбоцитов и значительно повышать эластичность мембраны эритроцитов

[37]. Агрегация эритроцитов также уменьшается почти двукратно [36]. В условиях неостановленного кровотечения эти явления могут рассматриваться как негативные. Однако именно такое действие Перфторана уменьшает риск развития тромбозов и ДВС-синдрома. Например, в гинекологической практике установлено, что Перфторан наряду с улучшением кислородного обеспечения и кислотно-щелочного баланса крови способствует ускорению венозного кровотока и с успехом может быть использован в комплексной профилактике тромбоэмболий [38].

Мембранотропное действие эмульсии ПФОС и ее компонентов, неиногенного поверхностно-активного вещества и собственно ПФОС, имеющих сродство к липидам мембран, вместе с активацией антиоксидантных систем способствуют цитопротекторной активности препарата [39, 40].

Совокупность перечисленных свойств Перфторана позволила использовать его в качестве эффективного средства в профилактике и лечении постишемических реперфузионных повреждений, в том числе при кардиоплегии [41], синдроме длительного сдавления тканей [42], при заборе, сохранении и подготовке донорских органов и тканей к трансплантации [43, 44].

Нельзя не упомянуть об активации детоксицирующей функции печени за счет индукции перфтордекалином синтеза *de novo* цитохрома P450 по фенобарбитальному типу и ферментов второй фазы детоксикации в печени [45]. Противовоспалительное и ранозаживляющее действие Перфторана, продемонстрированное в эксперименте, особенно ярко проявляется при лечении незаживающих ран и трофических язв даже при лепре [46].

В связи с тем, что COVID-19 вызывается ретровирусом, напомним о публикациях, в которых отражен положительный опыт включения Перфторана в комплексную терапию тяжелых форм вирусных гепатитов (B + C, B + D, B + C + D) [47, 48]. Ранее была показана эффективность Перфторана в эксперименте при монотерапии вирусного Эритробластного лейкоза Раушера у мышей и в нескольких случаях при клиническом использовании в терапии людей, пораженных ВИЧ, когда на фоне повторяющихся раз в квартал курсах Перфторана в течение года удавалось полностью предотвратить развитие оппортунистических инфекций.

Иммунологическая активность эмульсий ПФОС, включая Перфторан, далеко не однозначна [47, 48, 49, 50]. Она проявляется в активации системы комплимента если в качестве ПАВ берутся полоксамеры или в активации каскада арахидоновой кислоты при стабилизации эмульсии ПФОС фосфолипидами [51, 52, 53, 54]. Проявлением иммунотропности является торможение Перфтораном и другими эмульсиями ПФОС реакций отторжения пересаженного трансплантата, препятствие взаимодействию вирусов с наружными клеточными рецепторами и наблюдения об замедлении репликации вирусов. Важным компонентом иммунотропных, противовоспалительных эффектов Перфторана является его способность временно подавлять избыточную активность макрофагов и нейтрофильных лейкоцитов [49, 50]. «Защитный механизм может действовать, в частности, путем уменьшения инфильтрации нейтрофилов, ингибирования продукции противовоспалительных цитокинов и предотвращения высвобождения свободных радикалов» [55]. Эти эффекты препятствуют развитию вторичной альтерации, обусловленной тем, что «в определенных условиях поведение нейтрофилов приобретает не свойственный им характер и тогда цитотоксическая реакция клетки оказывается направленной против жизненно важных структур собственного организма» и здоровых клеток, окружающих очаг поврежденной ткани [56]. Оказалось, что для подавления «кислородного

взрыва», инициируемого в праймированных нейтрофильных лейкоцитах, достаточно присутствия разведенного в 25 раз Перфторана [57]. В целом опыт использования коммерческого фармакопейного препарата «Перфторан» в клинической практике и экспериментальные данные, полученные при исследовании других эмульсий ПФОС, дают основание полагать, что эти препараты могут быть использованы в качестве временного «гасителя» фагоцитарной и киллерной активности гиперактивированных макрофагов, могут предотвращать вторичную альтерацию в раневом и воспалительном очаге, способствовать ускорению регенерации поврежденных тканей. Возможно, именно с этим связано значительное уменьшение разрастания соединительной ткани - торможение фиброза паренхиматозных органов [58]. Значимы противовоспалительный и ранозаживляющий эффекты местного применения Перфторана при повреждении различных органов и тканей [59].

Кратко фармакологические эффекты Перфторана, имеющие прямое отношение к лечению COVID-19, можно резюмировать следующим образом: улучшение кислородного обеспечения и трофики, цитопротекция, детоксикация, противовоспалительное и ранозаживляющее действие, подавление прогрессирования вирусной инфекции. Яркие проявления этих свойств наблюдались при различных способах применения Перфторана: инфузионном, внутритканевом инъекционном, при промывании полостей, ран и язв, аппликации на раневую поверхность, приеме внутрь, а также в аэрозольном виде при ингаляциях, в том числе при COVID-19 [личное сообщение].

3. Заключение

Представлено обоснование потенциальной возможности применения лекарственной формы эмульсии перфторорганических соединений - Перфторана как целевого средства для купирования ряда клинических проявлений COVID-19. Оказалось, что лечебные свойства Перфторана могут обеспечить существенное ослабление пагубного действия гемической, циркуляторной, тромбоэмболической и дыхательной гипоксии, частичное возмещение кислород-переносящей функции поврежденных эритроцитов и гемоглобина, защиту тканей от первичного повреждения и от вторичной альтерации при последующей гиперактивации иммунной системы. К основным факторам лечебного действия Перфторана следует отнести следующие:

- Ослабление поражения эпителия бронхов и альвеол легких, эндотелия желудочно-кишечного тракта.
- Профилактика развития и терапия острого респираторного дистресс-синдрома.
- Защита эритроцитов от повреждения, повышение их эластичности,
- Уменьшение уровня свободного гемоглобина и его прооксидантного действия.

Сорбция продуктов распада гема.

- Уменьшение повреждения эндотелия кровеносных сосудов.
- Кардинальное улучшение доставки кислорода наночастицами эмульсии ПФОС.
- Расширение спазмированных и суженных сосудов.
- Антитромбогенное действие, уменьшение вероятности развития и тяжести синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

- Торможение воспалительной гиперактивной реакции иммунной системы.

- Противовирусное действие.

Достижение означенных терапевтических эффектов во многих ситуациях может быть обеспечено за счет использования значительно меньших доз Перфторана, чем те, которые востребованы при возмещении кровопотери. Вполне достаточно 2-10 мл препарата на кг массы тела. Улучшение функции легких, кишечника, тимуса, кровотока в периферических сосудах обнаружено даже при местном применении 5-40 мл Перфторана. Внутривенно вводится порядка 20-30 мл, при внутритканевом обкалывании - по 0,5-1,0 мл на каждую инъекцию. При аэрозольном применении, в частности, для купирования ОРДС на одну ингаляцию требуется не более 50 мл препарата [60].

Проблема лечения ОРДС при COVID-19, в том числе путем использования Перфторана на стадиях 1 и 3 ОРДС была рассмотрена 5 июня 2020 г. чл.-корр. РАН В.В. Морозом на заседании Секции медико-биологических наук ОМН РАН [61].

Необходимость поиска средств и способов защиты от вирусных атак и изыскания путей уменьшения потерь при развитии коронавирусной инфекции, включая Перфторан, обусловлена тем, что в текущий период времени трудно представить гарантированное предотвращение распространения инфекции и развития заболеваний при известной биологии постоянно мутируемых коронавирусов только за счет вакцинации. Продолжающийся неблагоприятный эпидемиологический период и угроза новых волн инфекционного неблагополучия являются призывом к форсированию разработок диагностических, профилактических и терапевтических мер и, в частности, к восстановлению производства и включению Перфторана в арсенал терапевтических средств.

Сегодняшний темп вхождения в практику лечения COVID-19 даже известных и доступных российских препаратов не вдохновляет. Трудно смириться с уже традиционным ожиданием применения ПФОС и их эмульсий до тех пор, пока в насущной необходимости этого способа лечения не убедятся за рубежом, где четко обозначен всплеск активности и непреходящее внимание к препаратам на основе ПФОС [62, 63, 64].

Литература

1. Соня Траусс. "Ведомости" [<http://plus-one.vedomosti.ru/blog/lichnoe...>]
2. Дмитрий Здорников "ВОЗ назвала дексаметазон научным прорывом из-за некомпетентности — Эдигер" [<https://www.osnmedia.ru/obshhestvo/voz-nazvala-opasnyj-deksametazon...>]
3. Guo Y.R., Cao Q.D., Hong Z.S., Tan Y.Y., Chen S.D., Jin H.J., Tan K.S., Wang D.Y., Yan Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res.* 2020 Mar 13;7(1):11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0.
4. See A., Toh S.T. Respiratory Sampling for SARS-CoV-2 - An Overview. *Head Neck.* 2020 May 1. doi: 10.1002/hed.26232;
5. Временные методические рекомендации: Профилактика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрав РФ. Версия 6 (28.04.2020).
6. Şimşek Yavuz S., Ünal S. Antiviral treatment of COVID-19 *Turk J Med Sci.* 2020 Apr 21;50(SI-1):611-619. doi: 10.3906/sag-2004-145;

7. Ozma M.A., Maroufi P., Khodadadi E., Köse Ş., Esposito I., Ganbarov K., Dao S., Esposito S., Dal T., Zeinalzadeh E., Kafil H.S. Clinical manifestation, diagnosis, prevention and control of SARS-CoV-2 (COVID-19) during the outbreak period. *Infez Med.* 2020 Ahead of print Jun 1;28(2):153-165.
8. Salzberger B, et al. Epidemiology of SARS-CoV-2 infection and COVID-19. Review article. *Internist (Berl)*. 2020 Jun 16. doi: 10.1007/s00108-020-00834-9. [[Epub ahead of print](#)]
9. A.J. Rodriguez-Morales, J.A. Cardona-Ospina, E. Gutiérrez-Ocampo et al., Clinical, Laboratory and Imaging Features of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis/Latin American Network of Coronavirus Disease 2019-COVID-19 Research (LANCOVID-19). Electronic address:[<https://www.lancovid.org/Meta-Analysis>. *Travel Med Infect Dis.* Mar-Apr 2020; 34:101623. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101623. Epub 2020 Mar 13.]
10. БЦЖ вакцинация: [<https://www.youtube.com/watch?list=PLp...>]
11. Ledford H. Coronavirus breakthrough: dexamethasone is first drug shown to save lives. *Nature*. 2020 Jun 16. doi: 10.1038/d41586-020-01824-5. Online ahead of print.PMID: 32546811,
12. I. Hamming, W. Timens, M.L.C. Bulthuis, A.T. Lely, G.J. Navis, H. van Goor Tissue Distribution of ACE2 Protein, the Functional Receptor for SARS Coronavirus. A First Step in Understanding SARS Pathogenesis // *J Pathol.* 2004; 203(2):631-7. doi: 10.1002/path.1570.
13. Нина Желудков «Сибирские ученые подарили итальянцам способ лечения коронавируса». Интервью с А.А. Громовым. 26.04.2020 [<https://m.sibkray.ru/news/1/934835/>],
14. Levi M., Thachil J., Iba T., Levy J.H. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020 May 11. pii: S2352-3026(20)30145-9. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30145-9. [[Epub ahead of print](#)];
15. Ren B., Yan F., Deng Z., Zhang S., Xiao L., Wu M., Cai Extremely High Incidence of Lower Extremity Deep Venous Thrombosis in 48 Patients with Severe COVID-19 in Wuhan. *L Circulation.* 2020 May 15. doi: 10.1161/ Circulation АНА.120.047407. [[Epub ahead of print](#)].
16. Mucha S.R., Dugar S., McCrae K., Joseph D.E., Bartholomew J., Sacha G., Militello M. Coagulopathy in COVID-19. *Cleve Clin J Med.* 2020 May 14. doi: 10.3949/ccjm.87a.ccc024. [[Epub ahead of print](#)].
17. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19. Временные методические рекомендации Минздрава России в краткой варианте версии 6 [<https://static.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/143/original/COVID-19-V6.pdf?1588331460>].
18. Перфторан (Материал Википедии, представлен С.И. Воробьевым), см. также wiki2.org/ru/Перфторан
19. Голубев А.М. Перфторан — плазмозаменитель с функцией транспорта кислорода // *Бюл экспер. биол. и мед.* 1998. Т. 125, № 5. С.484-3492.
20. Л.А. Богданова, Е.И. Маевский, Р.Я. Сенина, С.Ю. Пушкин, О.Г.Аксенова, Г.Р.Иваницкий Краткий обзор клинического применения перфторана // *Биомедицинский журнал medline.ru* 2001, Т. 2, СТ. 5, с. 30-36.
21. Maevsky E, Ivanitsky G, Bogdanova L, Axenova O, Karmen N, Zhiburt E, et al. Clinical results of Perftoran application: present and future. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol.* 2005;33(1):37-46. doi: 10.1081/bio-200046654.PMID: 15768564.
22. J.G. Riess Perfluorocarbon-based Oxygen Delivery. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol.* 2006;34(6):567-80. doi:10.1080/10731190600973824.

23. Перфторорганические соединений в экспериментальной и клинической медицине. Библиографический указатель (1966-2001 гг.). Под общей ред. акад. Г.А. Софронова. Санкт-Петербург. 2002 г. 268 с.

24. «О принятии на снабжение медицинской службы Вооруженных сил Российской Федерации плазмозамещающего средства с газопереносящей функцией Перфторан в лекарственной форме -эмульсии для инфузий» Приказ начальника Главного военно-медицинского управления МО РФ № 341 №341 от 26.06.1998 г.

25. Gervits L.L., Makarov K.N., Maevsky E.I., Ivanitsky G.R., Pushkin S.Ju., Maslennikov I.A. Perfluorinated Cycle-Containing Tertiary Amines used as A Basis for Gas-Conveying Emulsions and Device for Production Thereof// Patent No: US 6,878,826 B2, -: Date of Patent: Apr.12, 2005

26. Новикова М.Д., Нестерова А.Н., Шабалин Д.А., Гервиц Л.Л. Способ получения перфторированных циклосодержащих третичных аминов. Патент РФ № 2 686 491 Приоритет от 17.10.2018, Опубликовано 29.04.2019. Бюл. № 13]

27. Маевский Е.И., Иваницкий Г.Р., Макаров К.Н., Кулакова Г.Н., Архипов В.В., Мороз В.В., Старовойтова Л.Н., Сенина Р.Я., Пушкин С.Ю., Ивашина А.И. Эмульсия перфторорганических соединений для медицинских целей, способ ее приготовления и способы лечения и профилактики заболеваний с ее использованием. Патент РФ № 2206319, Приоритет 20.07.2000. Публикация от 20.06.2003 (зарубежное патентование: E.I.Maevsky, G.R.Ivanitsky, K.N.Makarov et al. /Emulsion of perfluororganic compounds for medical purposes, Method for producing said Emulsion and Methods for Curing and Preventing Diseases with the aid of Emulsion The European Patent № 00970349.7-2112-RU0000309. Date of filing: 20.07.00. Notification of the data mentioned in Article 128(5) EPC pursuant to Rule 17(3) EPC from 26.02.03.; //E.I.Maevsky, G.R.Ivanitsky, K.N.Makarov et al / Emulsion of perfluororganic compounds for medical purposes, a process for preparation thereof and methods for treating and preventing Diseases with the use of thereof. United State Patent No. US 6,562,872,B1, May 13,2003).

28. ООО «Гротекс» - производственная компания фирмы Solopharm [https://www.vidal.ru/drugs/perftoran_20674].

29. Мороз В.В., Маевский Е.И., Иваницкий Г.Р., Кармен Н.Б., Богданова Л.А., Лежнева И.Э., Хижняк Е.П., Хижняк Л.Н., Петрова И.Н., Орлов А.А., Суворова Н.В. Эмульсия перфторорганических соединений как средство для лечения нарушений регионального кровотока// Общая реаниматология,- , 2007, - 3(1), С.:49-53

30. Иваницкий Г.Р. Биофизика на пороге нового тысячелетия: перфторуглеродные среды и газотранспортные кровезаменители. Биофизика. 2001, т. 46, № 1, с. 5 - 33.

31. Иваницкий Г.Р., Деев А.А., Маевский Е.И., Хижняк Е.П., Хижняк Л.Н. Возможности термографии в современной медицине: исследование пространственного изменения температуры кожи человека при введении перфторана. ДАН, 2003, т. 393, № 3, с. 419 - 423.

32. С.Ф. Багненко, В.В. Сорока, С.П. Нохрин, К.А. Андрейчук Применение перфторана в лечении больных с критической ишемией нижних конечностей. // Биомедицинский журнал www.medline.ru хирургия, сентябрь 2005. Т. 6, с.683-693

33. Недоспасов А.А., Беда Н.В. «Перфторан»: революционная комбинация. Природа, 2005, №8 (по Проектам РФФИ: № 02-04-49530 - Мицеллярное окислительное нитрозирование; №03-04-06492 - NO и «Перфторан»: революционная комбинация.) [http://vivovoco.astronet.ru/vv/journal/nature/08_05/perftoran.htm]

34. Rafikova O., Sokolova E., Rafikov R., Nudler E. Control of plasma NO bioactivity by perfluorocarbons: physiological mechanisms and clinical implications // *Circulation*. 2004. V.110. N.23 P.3573-3580.

35. Рафикова О.В. Регуляция уровня оксида азота в крови под действием альбумина и эмульсии перфторуглеводородов. Автореф. Канд. дисс., кбн. спец. «физиология». М. 2005. 24 с.

36. Мороз В. В., Молчанова Л. В., Герасимов Л. В., Остапченко Д. А., Ершова Л. И., Лиховецкая З. М., Горбунова Н. А. Влияние перфторана на гемореологию и гемолиз у больных с тяжелой травмой и кровопотерей // *Общая реаниматология*. 2006. т. II, №1, с. 5-11.

37. Д.Ю. Лазаренко, М.Д. Ханевич, Г.А. Софронов, Н.Б. Андреева, Г.А. Поддубский Влияние перфторана на микроциркуляцию и реологические свойства крови у больных с гастродуоденальными кровотечениями // *Биомедицинский журнал medline.ru* 2004. Т. 5, СТ. 17. с. 70-73.

38. Эфендиев М.М. Профилактика и лечение тромбозомболических осложнений при постгеморрагических анемиях в гинекологии // *Вестник новых медицинских технологий*. 2007. №2. С. 76-79.

39. А.М. Голубев, А.Н. Кузовлев, Д.В. Сундуков, М.А. Голубев Морфологическая характеристика легких при ингаляции липополисахарида и перфторана // *Общая реаниматология*. 2015, Т. 11, № 1, с. 6-13. [<https://doi.org/10.15360/1813-9779-2015-1-6-13>]

40. Захаров А.М., Маевский Е.И., Кармен Н.Б., Милютин Н.П. Перфторан как мембранотропный агент // *Вестник новых медицинских технологий* 2007 -№4 – С.150-152.

41. Белоярцев Ф.Ф., Кайдаш А.Н., Исламов Б.И., Маевский Е.И., Кокос Д.М., Фрейдин А.А., Образцов В.В. Оценка возможностей использования фторуглеродной кардиopleгии для противоишемической защиты миокарда. // *Вестник АМН СССР*, 1986, III, с.37-43.

42. Афанасьев Д.В., Кричевский А.Л., Галеев И.К., Сиворонов К.Н., Самойлова Т.К., Рудаев В. И. Способ лечения тяжелой компрессионной травмы мягких тканей // Патент РФ № 2 289 395. Приоритет от 05.11.2004. Опубликовано: 20.12.2006 Бюл. № 35.

43. Шумаков В.И., Онищенко Н.А., Сайтгареев Р.Ш. и др. Применение перфторуглеродной эмульсии при трансплантации легких (эксперим. исслед.) // *Биосовместимость*. - 1993. - Т.1, © 2. - С.57-65.

44. С.Ф. Багненко, Я.Г. Мойсюк, О.Н. Резник, В.В. Шилов Перспективы применения перфторана при изъятии почек от асистолических доноров // *Биомедицинский журнал medline.ru* 2004. Т.5, СТ.68, с. 212-213.

45. Образцов В.В., Шехтман Д.Г., Склифас А.Н., Макаров К.Н., Анализ физико-химических свойств фторуглеродных индукторов цитохрома Р-450 в мембранах эндоплазматического ретикулаума печени // *Биохимия*. – 1988. – Т.53, вып.4. – С.613-619.

46. Ющенко А.А., Урляпова Н.Г., Шац Е.И., Савин Л.А. Средство для лечения трофических язв и ожогов у больных лепрой // Патент РФ № 2205643. Приоритет от 13.05.2002. Опубликовано: 10.06.2003. Бюл. № 16.

47. Лобзин Ю.В, Гусев Д.А., Железкова Е.В., Ковеленов А.Ю., Плужников Н.Н. Иммунологические эффекты перфторана // *Экспер. клинич. фармакология*. 1998. Т.61., №5, с.34-36.

48. Ковеленов А.Ю., Михальцов А.Н., Малков А.Н. Перфторан как средство модуляции функциональной активности печеночных макрофагов// Бюл. экспер. биол. и медицины. 2002. N 12. С.637-640 doi: 10.1023/a:022905027083.PMID: 12660835
49. Лобзин Ю.В, Ковеленов А.Ю. Перфторуглеродные соединения как новое направление патогенетической терапии тяжелых форм вирусных гепатитов // Клиническая медицина, 2003.- N 5.-С.47-51.
50. Плужников Н.Н., Ковеленов А.Ю., Лобзин Ю.В., Сосюкин А.Е., Накатис Я.А., Бакулина Л.С., Разумова Д.В. Способ лечения острых форм вирусного гепатита в и микст-гепатитов (В + С, В + D, В + С + D)//Патент РФ № 2446798. Приоритет от 25.03.2010. Опубликовано: 10.04.2012 Бюл. № 10.
51. Vercellotti G.M., Hammerschmidt D.E., Craddock P.R., Jacob H.S., Activation of plasma complement by perfluorocarbon artificial blood: probable mechanism of adverse pulmonary reactions in treated patients and rationale for corticosteroids prophylaxis//Blood. 1982, V.59, I.6, pp.1299-1304.
52. S.F. Flaim, Pharmacokinetics and Side Effects of Perfluorocarbon-Based Blood Substitutes//Artificial Cells, Blood Substitutes, and Biotechnology 1994, V.22, I.4, pp.1043-54. /doi: 10.3109/10731199409138801.
53. S.F. Flaim, D.R. Hazard, J. Hogan &R.M. Peters, Characterization and Mechanism of Side-Effects of *Oxygent™ HT* (Highly Concentrated Fluorocarbon Emulsion) in Swine//Artificial Cells, Blood Substitutes, and Biotechnology 1994, V.22, I.4, P.1511-1515./Published online: 11 Jul 2009.
54. Е.И. Маевский. Возможные причины острой реактогенности эмульсии перфторуглеродов. Часть 1. Перфторан. // ИЗВЕСТИЯ Института инженерной физики. 2016. №1(39). с.79-87.
55. Chang H., Li M-H., Chen, C-W., Yan H-C., Huang K-L., Chu S-J. Intravascular FC-77 attenuates phorbol myristate acetate-induced acute lung injury in isolated rat lungs.// Critical Care Medicine. 2008, V.36, I.4, pp1222-1229.
56. А.А. Барсуков, М. А. Годков, В. М. Земсков, А. И. Ветошкин, А. Н. Диашев Роль праймированных нейтрофилов в повреждении паренхиматозных органов и развитии воспалительной патологии// Успехи современной биологии, 2004, т. 124, № 6, с. 542-554.
57. Шехтман Д.Г., Склифас А.Н., Сафронова В.Г., Габдулхакова А.Г., Капцов В.В., Пономарчук В.В., Н.И. Кукушкин Функциональное состояние нейтрофилов в присутствии эмульсии ПФОС// Сб. Перфторорганические соединения в биологии и медицине. Ред. Г.Р. Иваницкий, В.В. Мороз, С.Ю. Пушкин, Р.Я. Сенина. Пущино. НПО «Перфторан». 1999. С.222-227.
58. Далгатов Г.Д., Меджидов Р.Т. Средство для лечения и профилактики патологического разрастания соединительной ткани в паренхиматозных органах" Патент РФ № 2146133. Приоритет от 2.07.96 Опубликовано: 10.03.2000 Бюл. № 7.
59. Клигуненко Е.Н., Сорокина Е.Ю., Рожко В.И., Никитченко Н.Н. Местное применение перфторана в комплексном лечении длительно заживающих ран. Сб. Перфторорганические соединения в биологии и медицине. Ред. Г.Р. Иваницкий, В.В. Мороз, С.Ю. Пушкин, Р.Я. Сенина. Пущино. НПО «Перфторан». 1999. С.146-150.
60. Мороз В.В., Остапченко Д.А., Власенко А.В. Способ лечения острого респираторного дистресс-синдрома //Патент РФ № 226 434 Приоритет от 30.09.2003. Опубликовано: 10.12.2005 Бюл. № 34.
61. Мороз В.В. «Острый респираторный дистресс-синдром и COVID-19» Доклад на онлайн-заседании Бюро Секции медико-биологически наук ОМН РА 05.06.2020. Международный

мультимедийный пресс-центр МИА "Россия сегодня" [<http://www.sib-science.info/ru/ras/lechenie-covid-19-02062020>] (Надежда Волчкова «На линии защиты. Ученые и медики совместно противостоят коронавирусу»// Поиск. 12.05.2020, №24. С. 3).

62. Bruce D. Spiess. Perfluorocarbon Gas Transport: An Overview of Medical History with Yet Unrealized Potentials. Short title: Perfluorocarbon Overview. // Military supplement to shock journal— Introduction to Western Medicine. Shock. 2017.d of Print. 2018.

63. [<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Perflubron>]

64. F. Khan, K. Singh, M.T. Friedman Artificial Blood: The History and Current Perspectives of Blood Substitutes// DISCOVERIES. 2020, Jan-Mar, 8(1): 1-15. e104 DOI: 10.15190/d.2020.1