

**ВЛИЯНИЕ НА ИЗКУСТВЕНАТА ПЕРФЛУОРОВЪГЛЕРОДНА КРЪВ FC-43 EMULSION  
ВЪРХУ МАКРОСКОПСКАТА, ХИСТОЛОГИЧНАТА И УЛТРАСТРУКТУРНАТА  
ХАРАКТЕРИСТИКА НА БЕЛИТЕ ДРОБОВЕ И КИСЕЛИННО-АЛКАЛНИЯ  
И ГАЗОВИЯ БАЛАНС ПРИ ЗАЙЦИ**

Е. Янев<sup>1</sup>, С. Лазаров<sup>1</sup>, М. Балуцов<sup>1</sup>, А. Момчилова<sup>2</sup> и Р. Панков<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Катедра по патологична физиология, МУ – София

<sup>2</sup>Институт по биофизика, БАН – София

<sup>3</sup>Биологичен факултет, Софийски университет “Св. Кл. Охридски” – София

**INFLUENCE OF ARTIFICIAL PERFLUOROCARBON BLOOD FC-43 EMULSION  
ON GROSS MORPHOLOGICAL, HISTOLOGIC AND CELLULAR STRUCTURE  
OF THE LUNG, ON ARTERIAL BLOOD GASES AND ACID-BASE BALANCE IN RABBITS**

E. Yanev<sup>1</sup>, S. Lazarov<sup>1</sup>, M. Balutsov<sup>1</sup>, A. Momchilova<sup>2</sup> and R. Pancov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Pathophysiology, Medical University – Sofia

<sup>2</sup>Institute of Biophysics, BAS – Sofia

<sup>3</sup>Biological Faculty, University of Sofia “Sv. Kl. Ohridski”

<p><b>Резюме:</b></p> <p><b>Ключови думи:</b></p> <p><b>Адрес за кореспонденция:</b></p>	<p>Изкуствената кръв, съдържаща перфлуоровъглеродни съединения, е средство на избор за пълно или частично обемно заместване при липса на пълноценна кръв или еритроцитна маса. Тя се използва за перфузиране на донорски органи, при остри кръвоизливи и в реанимационните мероприятия при респираторен дистрес-синдром у възрастни. Перфлуоровъглеродните частици се екскретират и елиминират от човешкия организъм през белите дробове. За пълното им изчистване са нужни 1-2 седмици. Съществува възможност за увреждане структурата и функцията на белодробната сърфактантна система. Поради това проведохме макроскопско, хистологично (светлинномикроскопско), ултраструктурно (електронномикроскопско) проучване върху морфологията на белите дробове и биохимично проучване върху киселинно-алкалния и кръвногазовия метаболизъм на зайци, перфузирани с изкуствената перфлуоровъглеродна кръв FC-43 emulsion. Резултатите при контролната и опитната групи животни са твърде сходни, което говори, че FC-43 emulsion не предизвиква каквито и да било структурни нарушения в белодробния паренхим.</p> <p>белодробен паренхим, белодробна сърфактантна система, изкуствена перфлуоровъглеродна кръв, FC-43 emulsion, киселинно-алкален и кръвногазов баланс</p> <p><i>Д-р Симеон Лазаров, дм, Катедра по патологична физиология, Медицински факултет, МУ, ул. “Св. Г. Софийски” № 1, 1431 София, тел. 0897 751 493, e-mail: maks2000@abv.bg</i></p>
<p><b>Summary:</b></p>	<p>Artificial blood, containing perfluorocarbon substances, is a preferable means for complete or partial substitution of the circulating blood in case of a lack of whole blood or erythrocyte mass. It is used for perfusion of organs in case of acute hemorrhages. Perfluorocarbon substances are excreted and released from the human body through the lungs. Two or three weeks are needed for their complete elimination. There is a possibility for structural and functional injury of the alveolar surfactant. That’s why we investigated the AS of rabbits, perfused by artificial perfluorocarbon blood FC-43 emulsion. We studied the gross morphological, histologic and cellular structure of the lung, blood acid-</p>

<b>Key words:</b>	base and arterial blood gas balance. No statistically significant alterations have been observed in the investigated parameters between control and experimental values.
<b>Address for correspondence:</b>	Lung parenchyma, pulmonary surfactant system, artificial perfluorocarbon blood FC-43 emulsion, acid-base and arterial blood gas balance  Simeon Lazarov, M.D., Ph.D., Department of Pathophysiology, Medical Faculty, Medical University, 1, Sv. G. Sofiiski Str., Bg – 1431 Sofia, tel. +359 897 751 493, e-mail: maks2000@abv.bg

## ВЪВЕДЕНИЕ

Честотата на острите кръвоизливи нараства непрекъснато. Поради това нуждата от кръв и кръвни продукти при редица тежки хирургични интервенции се увеличава. Наблюдава се обаче и рязък спад в количеството на донорската кръв. Това води до несвоевременни хемотрансфузии на цялостна кръв, еритроцитна маса и други кръвни продукти. Освен това, при хемотрансфузиите нараства рискът от трансмисивни инфекции, включително вирусни хепатити В, С и D (HBV, HCV, HDV), цитомегаловирус (CMV), човешки имунодефицитен вирус 1 и 2 (HIV-1 и -2), вирус на жълтата треска (IFV), малария и др. [5, 8-13, 16, 18, 23].

Като средство на избор за пълно или частично заместване на кръвния обем в такива случаи се препоръчва използването на "изкуствена (бяла) кръв". Тя съдържа различни перфлуоровъглеродни съединения, които са активни хемоглобин-подобни субстанции. Те притежават свойството да свързват, транспортират и отдават кръвните газове (O<sub>2</sub> и CO<sub>2</sub>). Днес за клинично приложение се използват перфлуоровъглеродните емулсии Fluoroson-DA, Perfluorocarbon, Perftoran и др. Fluoroson-DA съдържа perfluorodecalin и perfluorotripropylamine. Perftoran съдържа prefluorodecalin и prefluoromethylcyclohexylpiperidin. Изкуствената перфлуоровъглеродна кръв FC-43 emulsion, която съдържа perfluorotributylamine, се използва за експериментални цели. Това са комплексни емулсии, които съдържат редица компоненти за оптимално поддържане на тяхното осмотично налягане и pH [5, 8-13, 21-23].

Различните перфлуоровъглеродородни частици се екскретират през белите дробове и се елиминират по време на дишането. За изчистването на Fluorosol-DA са необходими 1-2 седмици, а на FC-43 emulsion – над 900 дни. Според някои автори перфлуоровъглеродородните частици се отлагат в алвеоларните макрофаги (AM) и алвеолоцитите тип I и II (ПН-I и II). Така те биха могли да предизвикат различни структурни

и/или функционални нарушения в белодробната сърфактантна система (БСС), белодробния (БС) и алвеоларния сърфактант (АС). Това би довело до нарушения във функцията на белите дробове, киселинно-алкалния и кръвногазовия метаболизъм [1-3, 19, 21-23].

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Експерименталните проучвания проведохме върху 12 женски заека, порода Белгийски великан, със средно тегло 3450 ± 410 g, разделени в 2 групи (всяка от по 6 заека) – контролна и експериментална. Използвахме за кръвозаместване и перфузия изкуствената перфлуоровъглеродна кръв за експериментални цели, с кодовото наименование FC-43 emulsion на фирмата Green Cross Corporation, Osaka, Japan. За получаването на пълноценна за експеримент изкуствена кръв към 400 ml FC-43 emulsion се прибавят 30 ml от стандартния разтвор А и 70 ml от стандартния разтвор В. Получената смес има следния състав: Perfluorotri-butylamine (FC-43) 20.0 w/v%, Pluronic F-68 2.56 w/v%, NaCl 0.60 w/v%, KCl 0.034 w/v%, MgCl<sub>2</sub> 0.020 w/v%, CaCl<sub>2</sub> 0.028 w/v%, NaHCO<sub>3</sub> 0.21 w/v%, Glucose 0.180 w/v%, и HES 3.0 w/v%. Стандартните разтвори А и В се смесват поотделно с FC-43 emulsion, за да се избегне получаването на преципитати от MgHCO<sub>3</sub> и CaHCO<sub>3</sub> [22].

Зайците фиксирахме по гръб върху операционната маса. След локална анестезия с 1% разтвор на Procain зайците бяха трахеотомирани и в трахеята беше въведена полиетиленова канюла, свързана чрез адаптер за NR клапа на Ruben. Клапата свързахме с Oximixer на фирмата Drager – Германия. Чрез него подавахме газова смес, получена в оксимиксера, с цел отмиване на издишаните газове от клапата и поддържане стабилността на вдишаната газова смес. Отпрепарирахме a. carotis communis sinistra и v. jugularis dextra. В тях въведохме полиетиленови катетри, които свързахме със стандартни удължители към 50 ml спринцовки, тип

Braun. Катетърът, въведен в v. jugularis dextra, и удължителят на системата бяха предварително запълнени с FC-43 emulsion. От катетъра в a. carotis communis sinistra изтегляхме бавно (за 30 мин) около 1/3 от обема на циркулиращата кръв. Едновременно с това през венозния катетър инфузирахме същото количество от изкуствената перфлуоровъглеродна кръв FC-43 emulsion (по 2 ml/мин).

По време на обменната трансфузия проследявахме систолното артериално налягане с апарат на Shiller и показателите на киселинно-алкалното и газовото състояние на кръвта по микрометода на Astrup на апарат на фирмата Radiometer. Изследваните параметри проследявахме в динамика: преди обменната трансфузия, на 15-ата, 30-ата и 60-ата мин.

Един час след въвеждането на цялото количество FC-43 emulsion, след локална анестезия с 1% разтвор на Procain, в трахеята на животните се фиксира пластмасова канюла. През нея беше въведен модифициран разтвор на Карновски. Животните бяха убити след лека етерна наркоза и се направи срединна торокотомия. След направения макроскопски оглед се взе материал за светлинномикроскопско (хистологично) и ултраструктурно (електронномикроскопско) изследване. Той се фиксира в 10% разтвор на формалин (за хистологично изследване) и 3% разтвор на глутаралдехид (за електронномикроскопско изследване). След това материалът за хистологично изследване се подложи на дехидратация във възходяща алкохолна серия и просветляване в бензол. Така обработеният материал се включи в парафинови блокчета, които се нарязаха на микротом. Изготвените срезове се оцветиха по Ерлих с хематоксилин-еозин (ХЕ) и се изследваха на светлинен микроскоп. Материалът за електронномикроскопско изследване се фиксира в желатинови капсули и беше нарязан на замразяващ микротом LKB-Reichert. Препаратите бяха изследвани чрез трансмисионен електронен микроскоп Hitachi.

## РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

### Морфологични изследвания

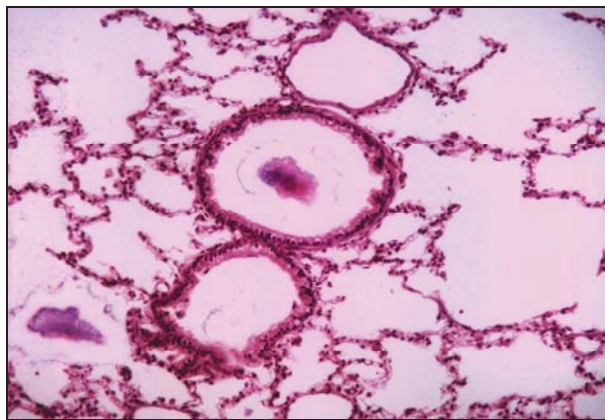
Макроскопското, хистологичното (светлинномикроскопското) и ултраструктурното (електронномикроскопското) изследване на белодробния паренхим на контролните и опитните животни показва твърде сходни резултати. И при двете групи животни не се наблюдават промени в белодробния паренхим.

**А. Контролна група животни.** Макроскопското, хистологичното и ултраструктурното из-

следване на белодробния паренхим на контролните животни не показва патологични промени.

**1. Макроскопска характеристика.** Макроскопски белите дробове изглеждат непроменени. Имат меко-еластична консистенция, бледорозов цвят и хомогенна структура. Потопени във вода, изплуват бързо на повърхността. Плеврата е гладка, лъскава и прозрачна. При срез белодробната тъкан има розово-синкав цвят и запазен строеж. При натиск от срезната повърхност изтича оскъдно количество кръвениста течност.

**2. Светлинномикроскопска характеристика.** Хистологичната структура на белодробния паренхим е запазена. Терминалните и респираторните бронхиоли, алвеоларните входове, алвеолите и капиллярите са нормални по големина и структура. Около терминалните и респираторните бронхиоли се откриват единични лимфоцити и макрофаги. Алвеолите са свободни от течност и клетъчни елементи, а стените им не са задебелени (размерът им достига до 3  $\mu\text{m}$ ). Интерстициумът е интактен, без оточна течност. В микроциркулацията се откриват еритроцити и единични левкоцити (фиг. 1).

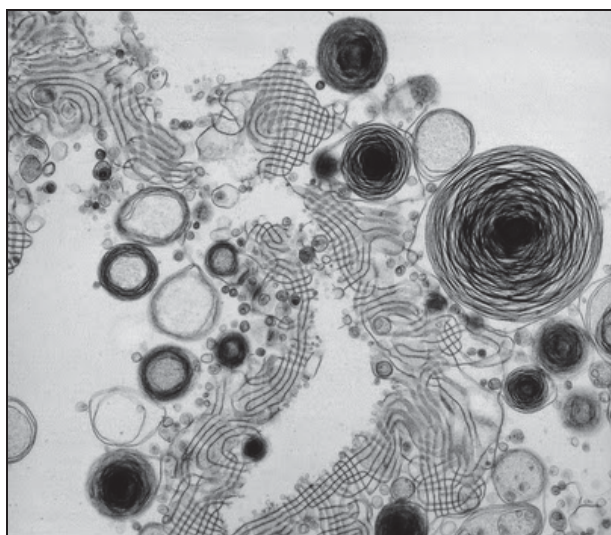
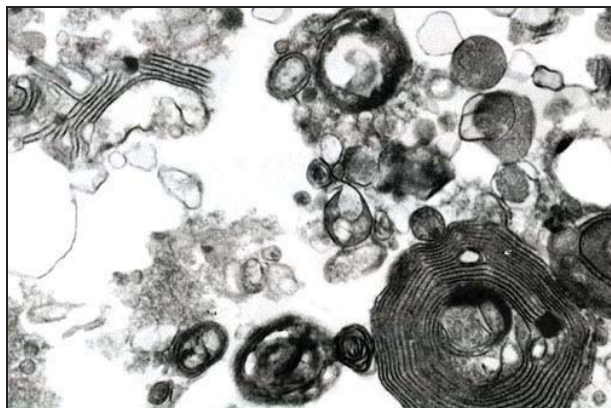


Фиг. 1. Хистологична характеристика на белодробния паренхим и респираторните бронхиоли на зайци. ХЕ

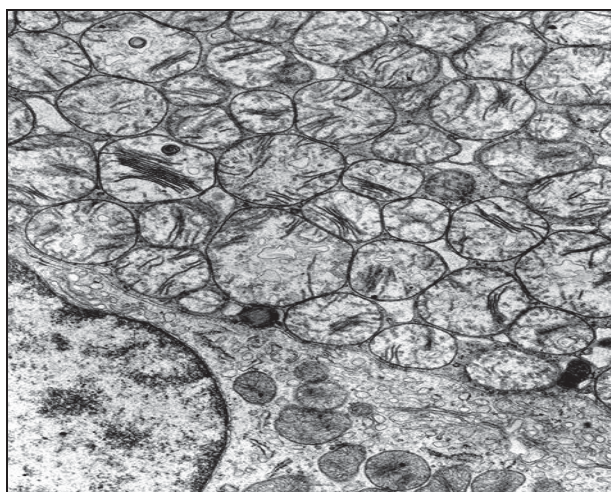
**3. Електронномикроскопска характеристика.** Виждат се алвеоли, обхванати от гъста капилярна мрежа. В алвеоларния лумен се наблюдават единични АМ и всички форми на трансформация на БС – осмиефилни ламеларни телца (ЛТ) (фиг. 2), тубуларен миелин (ТМ) и миелинови фигури (МФ) (фиг. 3).

Алвеоларните макрофаги са локализирани в лумена на алвеолите. АМ имат диаметър > 20  $\mu\text{m}$ . Съдържат умерено количество гладък и относително малко количество гранулиран ендоплазмен ретикулум, окръглени митохондрии и голямо количество лизозоми и пероксизоми. В

тях често се откриват ТМ, МФ и феритин. Понякога тези структури имат паракристален строеж. В АМ се откриват клетъчни включения (фагозоми, фаголизозоми, остатъчни телца и др.), които съдържат пигменти (хемосидерин).



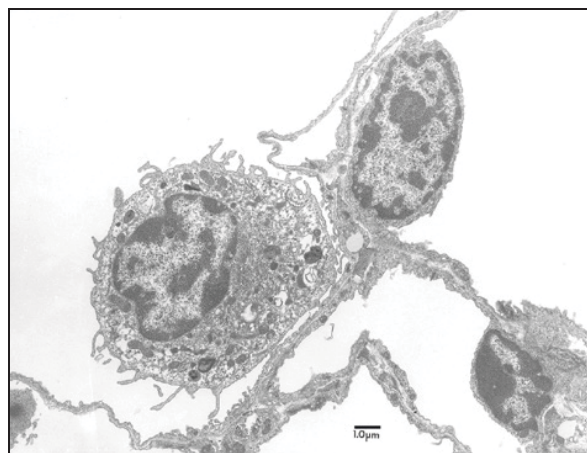
Фиг. 2. Разплетени ламеларни телца и тубулен миелин, разположени в алвеоларното пространство. x 30 000



Фиг. 3. Миелинови фигури, разположени в алвеоларното пространство. x 12 000

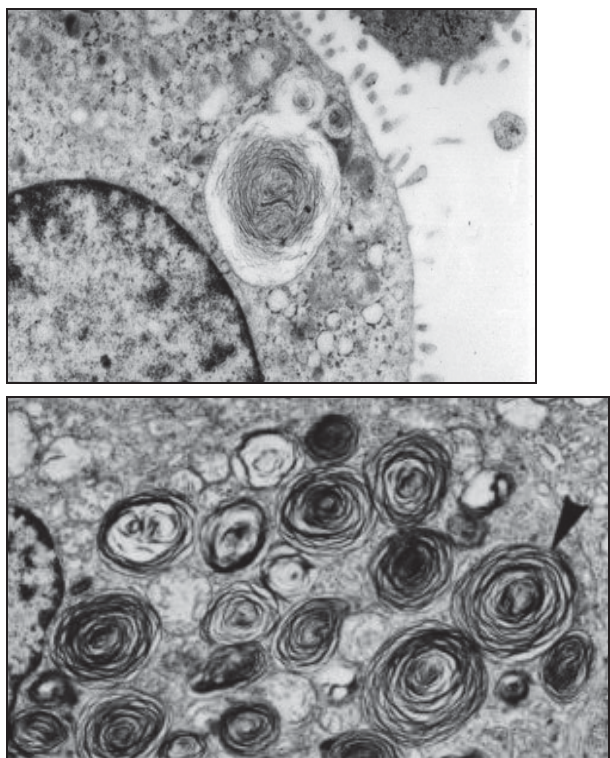
Стените на алвеолите са изградени от ПН-I и II, свързани чрез здрави междуклетъчни връзки (десмосоми, zonula и macula adherence) и подредени върху интактна алвеоларна базална мембрана, с дебелина 50-150 nm. Тя е представена като тънко електронноплътно образувание с хомогенен строеж. Изградена е от тънки, гъсто преплетени помежду си фибриларни протеини, потопени в основното вещество на съединителната тъкан. Преобладаващ клетъчен елемент са ПН-I. Те заемат 95-97% от общата алвеоларна повърхност, докато ПН-II – само 3-5%. Алвеоларната повърхност на ПН-I, II и III е покрита от гликокаликс, здраво свързан с апикалната част на цитоплазмените им мембрани. Той има хомогенна електронноплътна структура и дебелина 35-45 nm. Състои се от компактен слой с плътен строеж, върху който е отложена по-рехавата полиморфна структура под формата на пелена. Над нея се източват дървоподобни филиформени структури. Гликокаликсът заема цялата апикална повърхност на ПН-I, II и III, но е по-дебел върху ПН-II.

ПН-I (мембранозни пневмоцити; „плоски повърхностни епителоцити“) имат изключително тънка цитоплазма с дебелина около 0.2-0.5  $\mu\text{m}$  (фиг. 4). Тези високодиференцирани сквамозни клетки покриват със своя много тънък цитоплазмен пласт по-голямата част от алвеоларната повърхност. Част от цитоплазмата на ПН-I дори прониква през порите на Кон и покрива малка част от повърхността на съседните алвеоли. В централния регион на ПН-I са разположени ядрото и малък брой клетъчни органели – лизозоми, митохондрии и множество перинуклеарно разположени пиноцитозни везикули. От този централен регион навън излизат дълги израстъци, които покриват над 90% от алвеоларната повърхност. Цитоплазменният обем на ПН-I е 2 пъти по-малък от този на ПН-II.



Фиг. 4. Мембранозни алвеоларни епителни клетки (ПН-I) вдясно и грануларна алвеоларна епителна клетка (ПН-II) вляво. x 10 300

ПН-II (грануларни пневмоцити) са локализираны най-често в нишите на интералвеоларния септум. Те са големи, с кубоидална форма и размер около 7-14  $\mu\text{m}$ , имат голямо ядро, светла цитоплазма и изпъкват към лумена на алвеолите (виж фиг. 4). ПН-II заемат малка площ и често са обхванати от цитоплазмените израстъци на ПН-I, за които те са свързани посредством клетъчни връзки. Свободната клетъчна повърхност на ПН-II съдържа къси микровили, особено в апикалния край, и е покрита от дебел гликокаликс. Под цитоплазмената мембрана на ПН-II са разположени успоредно множество контрактилни микрофиламенти. Цитоплазмата им съдържа множество клетъчни органели, сред които умерено количество осмиефилни ЛТ (фиг. 5).



Фиг. 5. Осмиефилни ламеларни телца, разположени в цитоплазмата на ПН-II. x 12 500

В белодробния интерстициум се открива добре развита капилярна мрежа от непрекъснат тип. Капилярите са с диаметър 6 (в артериалния си край) и 10  $\mu\text{m}$  (във венозния край) и изграждат гъста, разклонена мрежа от взаимно свързани съдове. Стените им са с дебелина около 1  $\mu\text{m}$ . Изградени са от много тънки ендотелни клетки, фибозна базална мембрана, перицити и фибозна капсула. Съдовият ендотел е свързан чрез здрави връзки (десмосоми). Тяхната базална мембрана е непрекъсната и вътреклетъчните пори са изключително тънки. Капилярите са изпълнени с плазма и единични еритроцити.

**Б. Експериментални групи животни.** При животните от експерименталната група не се наблюдават макроскопски, хистологични и ултраструктурни промени в белодробния паренхим.

1. **Макроскопска характеристика.** Макроскопски белите дробове са непроменени, имат меко-еластична консистенция, бледорозов цвят и хомогенна структура. Плеврата е гладка, лъскава и прозрачна. При срез белодробната тъкан има розово-синкав цвят и запазен строеж.

2. **Светлинномикроскопска характеристика.** Хистологията не показва патологични изменения. Терминалните и респираторните бронхиоли, алвеоларните входове, алвеолите, интерстициумът и капилярите са нормални по големина и структура. Около терминалните и респираторните бронхиоли се откриват единични лимфоцити и макрофаги. Алвеолите са свободни от течност и клетъчни елементи, а стените им не са задебелени. Интерстициумът е интактен.

3. **Електронномикроскопска характеристика.** Ултраструктурното изследване на белодробния паренхим на животните от експерименталната група не показва патологични промени. В алвеоларния лумен се наблюдават единични АМ и всички форми на трансформация на БС – осмиефилни ЛТ, ТМ и МФ. Липсват данни за алвеоларен оток, кръвоизливи и вътреалвеоларни левкоцитни инфилтрати.

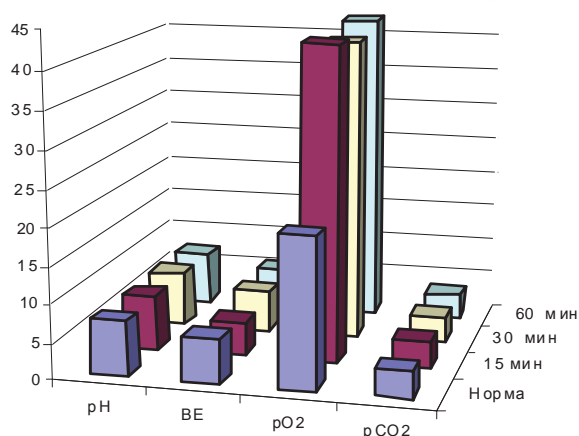
ПН-I и II са подредени върху интактна алвеоларна базална мембрана. При тях липсват данни за остро клетъчно увреждане, клетъчна смърт и клетъчна деградация, а междуклетъчните контакти не са нарушени. Белодробният интерстициум е интактен. Капилярите са с нормална големина и запазена структура.

#### **Биохимични изследвания**

Получените резултати от изследването на киселинно-алкалното и кръвногазовото състояние на зайци, перфузирани с изкуствената перфлуоровъглеродна кръв FC-43 emulsion сочат, че през целия период на наблюдение рН не показва статистически значими отклонения от изходните стойности. Излишъкът на бази (ВЕ), като най-качествен метаболитен показател, също не показва статистически значими отклонения в динамика в сравнение с контролните стойности. Кръвните газове ( $\text{PaO}_2$  и  $\text{PaCO}_2$ ), проследени в динамика и сравнени с началните контролни стойности, не се променят статистически достоверно (табл. 1, фиг. 6). Тъкмо обратното,  $\text{PaO}_2$  при контролните стойности е много по-ниско в сравнение с тези след перфузията с FC-43 emulsion.

**Таблица 1. Киселинно-алкален и газов метаболизъм при зайци, перфузирани с изкуствената перфлуоровъглеродна кръв FC-43 emulsion ( $\bar{x} \pm Sx$ )**

Показатели	Изходни стойности	15 мин след трансфузията	30 мин след трансфузията	60 мин след трансфузията
pH	7.395 ± 0.05	7.396 ± 0.07	7.396 ± 0.07	7.413 ± 0.06
BE	-5.85 ± 2.32	-4.53 ± 4.19	-5.70 ± 4.15	-5.51 ± 3.53
pO2	20.1 ± 17.6	42.4 ± 9.53	40.9 ± 11.6	42.4 ± 7.6
pCO2	3.67 ± 0.83	3.73 ± 0.81	3.66 ± 0.84	3.44 ± 0.83



**Фиг. 6. Киселинно-алкален и газов метаболизъм при зайци, перфузирани с изкуствената перфлуоровъглеродна кръв FC-43 emulsion**

**Функционални изследвания**

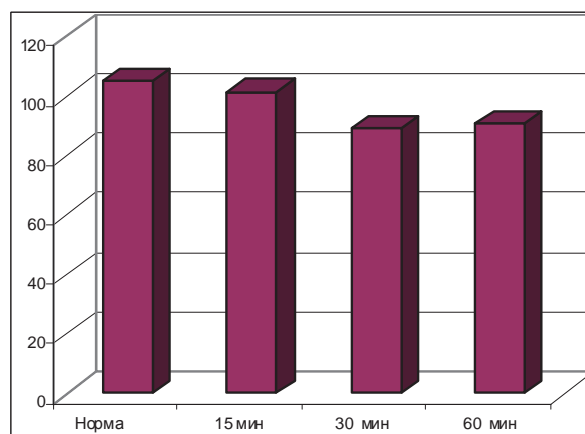
Получените резултати от измерването на систолното артериално кръвно налягане на зайци, перфузирани с изкуствената перфлуоровъглеродна кръв FC-43 emulsion, показват, че систолното артериално кръвно налягане на зайците не се променя статистически значимо в хода на обменната трансфузия с FC-43 emulsion (табл. 2, фиг. 7).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

При перфузията на зайците с изкуствената перфлуоровъглеродна кръв FC-43 emulsion не настъпват промени в белодробния паренхим. Като цяло представените резултати показват, че различните перфлуоровъглеродни съединения (бяла кръв) не предизвикват каквито и да било структурни и/или функционални нарушения в БСС и не оказват влияние върху артериалното кръвно налягане, киселинно-алкалния и кръвно-газовия метаболизъм. Това говори, че изкуствената перфлуоровъглеродна кръв може успешно да бъде използвана в интензивната медицина без риск от ятрогенно предизвикана белодробна патология.

**Таблица 2. Артериално кръвно налягане при зайци, перфузирани с изкуствена перфлуоровъглеродна кръв FC-43 emulsion ( $\bar{x} \pm Sx$ )**

Изходни стойности	15 мин след трансфузията	30 мин след трансфузията	60 мин след трансфузията
105 ± 2.45	101.5 ± 3.78	89 ± 6.63	90.76 ± 3.2



**Фиг. 7. Артериално кръвно налягане при зайци, перфузирани с изкуствена перфлуоровъглеродна кръв FC-43 emulsion**

**Библиография**

1. Anatsov, A. Reactions and complications after perfusion of low quality blood. – In: Transfusion Haematology. – Med. i ficult., 1972, 396-401.
2. Barry, B. E., R. P. Geyer et J. D. Brain. Pulmonary effects of blood replacment with a perfluorochemical emulsion followed by exposure to 85% oxygen or air. – Rev. Resp., 138, 1988, 435-444.
3. Beloyartsev, F. F. et al. Medico-biological aspects of the use of perfluorocarbonic emulsions. – Pushchino, 1983, 116-127.
4. Van Blitterswijk, M. J., R. P. Van Hoven et B. M. Van der Meer. Lipid structure order parameter (reciprocal of fluidity) in biomembranes derived from steady-state fluoropolarization measurement. – BBA, 664, 1981, 322-333.
5. Chen, H. S. et Z. H. Yang. Perfluorocarbon as blood substitute in clinical applications and in war casualties. – Biomat. Art. Cells. Art. Org., 16, 1988, № 1-3, 403-409.
6. Folch, J., M. Olees et G. H. Slooane-Stanley. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. – J. Biol. Chem., 226, 1947, 497-509.

7. Gavrilov, O. K. Scientific Bases and Organization of Blood Banking. Moscow, 1977.
8. Golubev, A. M. et M. G. Madzhidov. Active perfluorocarbon medium for medicine and biology (new aspects). – Pushchino, 1993, 180-186.
9. Golubev, A. M. et A. E. Vasilyev. Medico-biological aspects of the use of perfluorocarbonic emulsions. – Pushchino, 1983, 136-150.
10. Golubev, A. M. Active perfluorocarbon medium for medicine and biology (new aspects). – Pushchino, 1993, 88-93.
11. Ivanitsky, G. R. et S. I. Vorobyov. Active perfluorocarbon medium for medicine and biology (new aspects). – Pushchino, 1993, 5-33.
12. Ivanitsky, G. R. et F. F. Beloyartsev. Medico-biological aspects of the use of perfluorocarbonic emulsions. – Pushchino, 1983, 9-38.
13. Islamov, B. I. et al. Medico-biological aspects of the use of perfluorocarbonic emulsions. – Pushchino, 1983, 57-67.
14. Krylov, N. L. et V. V. Moroz. Physico-chemical and clinical studies of perfluorocarbons. – Pushchino, 1994, 33-50.
15. Lowry, O. H. et al. Protein measurement with the Folin phenol reagent. – J. Biol. Chem., 193, 1951, 265-275.
16. Manual on General and Clinical Transfusiology. B. V. Petrovsky. (Ed.). Moscow, 1979.
17. Meshalkin, E. N. et al Medico-biological aspects of the use of perfluorocarbonic emulsions. – Pushchino, 1983, 67-71.
18. Obratsov, V. V. et al. Active perfluorocarbon medium for medicine and biology (new aspects). – Pushchino, 1993, 117-129.
19. Ruefer, R. Surfactant and alveolar surface forces after treathing of an inert fluorinated liquid. – Fed. Proc., 29, 1970, № 5, 1813-1815.
20. Shumakov, V. I. et al. Physico-chemical and clinical studies of perfluorocarbons. – Pushchino, 1994, 50-55.
21. Spence, R. C., S. McCoy et J. Costabile. Fluorosol-DA-20 in the treatment of severe anemia. – Crit. Care Med., 18, 1990, № 11, 1227-1230.
22. Technical information Ser. № 3, September 4. 1976. RN/ky/yd, FC-43 emulsion. The Green Cross Corporation, Osaka, Japan.
23. Vorobyov, S. I. Use of submicrone perfluorocarbonic emulsion stabilized by proxanol in medicine and biology – Theses. Doc. Med. S. – Moscow, 1994.

*Постъпила за печат на 4 юли 2011 г.*

**Т. Веков**  
**ЗДРАВНООСИГУРИТЕЛНИ СИСТЕМИ**  
 ТЕОРЕТИЧНИ ОСНОВИ И МОДЕЛИ  
 НА ФИНАНСИРАНЕ НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО  
 СЪВРЕМЕННИ И БЪДЕЩИ ПЕРСПЕКТИВИ ЗА РАЗВИТИЕ  
 С., БКИ, 2011, 340 с.



Преглед на развитието на моделите за финансиране на здравеопазването в световен мащаб с фокус върху развитието на здравноосигурителните системи, в т.ч. в България, през последното десетилетие. Представени са теорията и практиката на финансирането и управлението на публичните здравни системи в другите страни, развитието и резултатите на задължителното и доброволното здравно осигуряване в България, актуалното обществено мнение по тези въпроси, както и алтернативни варианти за подобряване качеството и ефективността на здравеопазването.