

Радиационная биология. Радиоэкология 2007; 47 (6): 690–695.)

12. Palyga GF, Zhavoronkov LP, Chibisov OF, et al. The influence of exogenous melanin on the development of female Wistar rats' posterities of first generation exposed to low doses at different dose rates during embryogenesis. Radiacionnaja biologija. Radiojekoologija 2004; 44 (6): 677–680. Russian (Палыга Г. Ф., Жаворонков Л. П., Чибисов О. Ф. и др. Влияние меланина на развитие потомства первого поколения самок крыс Вистар, облученного в эмбриогенезе в малой дозе различной мощности. Радиационная биология. Радиоэкология 2004; 44 (6): 677–680.)

13. Ostrovskij MA, Doncov AE. Physiological functions of melanin in organism. Fiziologija cheloveka 1985; 11 (4): 670–678. Russian (Островский М. А., Донцов А. Е. Физиологические функции меланина в организме. Физиология человека 1985; 11 (4): 670–678.)

14. Zherebin JuM, Bondarenko NA, Makan SYJu, et al. Pharmacological properties of enomelaninovykh pigments. Doklady AN USSR 1984; 3 (5): 64–67. Russian (Жеребин Ю. М., Бондаренко Н. А., Макан С. Ю. и др. Фармакологические свойства эномеланиновых пигментов. Доклады АН УССР 1984; 3 (5): 64–67.)

15. Grossi GF, Durante M, Gvalanella G, et al. Effects of melanin on high-LET radiation response of human epithelial cells. Radiation and environmental biophysics 1998; 37: 63–67 p.

16. Novikov DA, Kurchenko VP, Azarko II. Photoprotective properties of melanin from grapes and tea. Radiacionnaja biologija. Radiojekoologija 2001; 41 (6): 664–670. Russian (Новиков Д. А., Курченко В. П., Азарко И. И. Фотопротективные свойства меланинов из винограда и чая. Радиационная биология. Радиоэкология 2001; 41 (6): 664–670.)

17. Pugh ND, Balachandran H, Lata H, et al. Melanin: dietary mucosal immune modulator from Echinacea and other botanical supplements. Int immunopharmacol 2005; 5 (4): 637–647.

18. Mossje IB, Kostrova LN, Dubovik BV, et al. The melanin effect on mutagenic action of chronic irradiation and adaptive response in mice. Radiacionnaja biologija. Radiojekoologija 1999; 39 (2-3): 329–333. Russian (Моссэ И. Б., Кострова Л. Н., Дубовик Б. В. и др. Влияние меланина на мутагенное действие хронического облучения и адаптивный ответ у мышей. Радиационная биология. Радиоэкология 1999; 39 (2-3): 329–333.)

19. Alekseeva TN, Oreshhenko AV, Kulikova AV, et al. Influence of a vegetable pigment of melanin on klastogeny effects of chemical mutagens at mice. Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija 2001; (6): 51–61. Russian (Алексеева Т. Н., Орещенко А. В., Куликова А. В. и др. Влияние растительного меланинового пигмента на кластогенные эффекты химических мутагенов у мышей. Экспериментальная и клиническая фармакология 2001; (6): 51–61.)

20. El-Obeid A, Al-Harbi S, AL-Jomah N, Hassib A. Herbal melanin modulates tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha), interleukin 6 (IL-6) and vascular endothelial growth factor (VEGF) production. Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology 2006; 13 (5): 324–333.

21. El-Obeid A, Hassib A, Pontén F, Westermarck B. Effect of herbal melanin on IL-8: a possible role of Toll-like receptor 4 (TLR4). Biochemical and Biophysical research communications 2006; 344 (4): 1200–6.

22. Oberg F, Hassib A, Ahnfelt M, et al. Herbal melanin activates TLR 4/NF-kappa B signaling pathway. Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology 2009; 16 (5): 477–484.

УДК 615.849:577.346:576.32

Обзор

### АКТУАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МЕТОДИЧЕСКИХ И ТЕХНИЧЕСКИХ РЕШЕНИЙ РАДИАЦИОННОЙ ОБРАБОТКИ КРОВИ, ЕЕ КОМПОНЕНТОВ И ПРЕПАРАТОВ (ОБЗОР)

**А. В. Гордеев** — ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, отдел №8, старший научный сотрудник; **Л. А. Наумова** — ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, отдел №8, научный сотрудник, кандидат биологических наук; **С. В. Харитонов** — ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, отдел №8, инженер.

### CURRENT STATE OF METHODOLOGICAL AND DECISIONS FOR RADIATION TREATMENT OF BLOOD, ITS COMPONENTS AND PRODUCTS (REVIEW)

**A. V. Gordeev** — Federal Medical and Biophysical Center n.a. A. I. Burnazyan, Department №8, Senior Researcher; **L. A. Naumova** — Federal Medical and Biophysical Center n.a. A. I. Burnazyan, Department № 8, Researcher, Candidate of Biological Sciences; **S. V. Kharitonov** — Federal Medical and Biophysical Center n.a. A. I. Burnazyan, Department № 8, Engineer.

Дата поступления — 15.11.2014 г.

Дата принятия в печать — 10.12.2014 г.

**Гордеев А. В., Наумова Л. А., Харитонов С. В.** Актуальное состояние методических и технических решений радиационной обработки крови, ее компонентов и препаратов (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2014; 10 (4): 832–838.

Представлен обзор используемых в настоящее время гемотрансфузионных сред — компонентов и препаратов, получаемых из донорской крови, терапевтических эффектов, реакций и осложнений при гемотрансфузии, применения радиационной обработки для гемотрансфузионных сред. Подробно рассмотрена практика радиационной обработки донорской крови и компонентов для профилактики реакции «трансплантат против хозяина», оценены исследования радиационной обработки плазмы для ее инфекционной безопасности. Представлено актуальное состояние методик и технических решений радиационной обработки гемотрансфузионных сред. Рассмотрены альтернативы радиационной обработки крови.

**Ключевые слова:** кровь, ее компоненты и препараты, гемотрансфузия, реакции и осложнения, профилактика реакций и осложнений, радиационная обработка, методики и технические решения, альтернативы радиационной обработки крови.

**Gordeev AV, Naumova LA, Kharitonov SV.** Current state of methodological and decisions for radiation treatment of blood, its components and products (review) *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2014; 10 (4): 832–838.

This article presents currently used blood transfusion media — components and blood products, therapeutic effects, reactions and complications of blood transfusion, use of radiation treatment for blood transfusion fluids. There had been discussed in detail the practice of radiation processing of blood components and for the prevention of reaction

“graft versus host” and studies of plasma radiation treatment for its infectious safety. There was presented the current state of techniques and technical solutions of radiation treatment of transfusion-transmissible environments. There were also considered an alternative to radiation treatment of blood.

**Key words:** blood components and products, blood transfusion, reactions and complications, prevention of reactions and complications, radiation treatment, methods and technical solutions, alternative to radiation treatment of blood.

Гемотрансфузия — переливание донорской крови или ее компонентов — является широко применяемым и постоянно развивающимся направлением медицинской деятельности. Цельная кровь может применяться для гемотрансфузии в нескольких видах: свежеситратная кровь — свежезаготовленная цельная донорская кровь с добавлением стабилизатора; консервированная донорская кровь — свежеситратная кровь с добавлением консервантов; гепаринизированная кровь — цельная донорская кровь с добавлением гепарина, глюкозы и натрия хлорида, применяемая для аппаратов искусственного кровообращения; аутологичная кровь — собственная цельная кровь пациента, применяемая для аутогемотрансфузии и реинфузии [1]. Показания к использованию цельной крови ограничиваются случаями острых кровопотерь с резким уменьшением объема циркулирующей крови и другими экстремальными состояниями. Цельная донорская кровь при хранении частично теряет свои свойства за счет распада большей части лейкоцитов и тромбоцитов.

Достижения современной трансфузиологии позволили производить фракционирование крови на ряд компонентов и препаратов. Для фракционирования крови и получения из нее клеточных элементов в больших количествах применяют методы плазмоцитоза с последующей подготовкой трансфузионных сред, вводимых пациентам. При использовании компонентов и препаратов крови удается получить более выраженный терапевтический эффект, чем при использовании цельной крови.

Основными компонентами крови, используемыми в трансфузиологии, являются: эритроцитсодержащая среда, концентраты лейкоцитов, концентраты тромбоцитов и плазма [1]. К эритроцитсодержащим средам относятся эритроцитная масса, эритроконцентрат, эритроцитная взвесь, отмытые эритроциты. Эритроцитная масса — компонент донорской крови человека, полученный удалением части плазмы из цельной крови без последующей обработки. Эритроконцентрат — компонент крови, полученный из цельной крови центрифугированием до полного удаления плазмы и лейкоцитомоноцитарного слоя. Эритроцитная взвесь — компонент крови, полученный из цельной крови центрифугированием и удалением плазмы с последующим взвешиванием эритроцитов в соответствующем питательном растворе. Отмытые эритроциты — компонент крови, полученный из цельной крови центрифугированием и удалением плазмы с последующим отмыванием эритроцитов изотоническим раствором. Концентрат лейкоцитов — трансфузионная среда с высоким содержанием лейкоцитов, получаемая с помощью рефрижераторной центрифуги или сепаратора клеток крови. Концентрат тромбоцитов готовят из обогащенной тромбоцитами плазмы или из лейкоцитомоноцитарного слоя. В настоящее время в основном используется плазма свежезамороженная (ПСЗ). Кроме того, готовят антигемофильную, иммунную (антистафило-

кокковая, антиколи-антисинегнойная и т.д.) плазму. Наиболее часто используют ПСЗ, так как в ней сохранены практически все биологические свойства плазмы. ПСЗ получают методом плазмофереза или центрифугирования цельной крови и немедленного замораживания.

Из плазмы методом фракционирования получают различные белковые препараты, которые по целенаправленности действия разделяют на три группы: комплексного действия; корректоры гемостаза; препараты иммунологического действия [1]. К препаратам комплексного действия относятся альбумин и протеин. К корректорам гемостаза относятся криопреципитат, протромбиновый комплекс, фибриноген, тромбин, гемостатическая губка, фибринолизин. К препаратам иммунологического действия относятся белковые фракции плазмы (γ-глобулины или иммуноглобулины), которые являются носителями антител, выполняющих защитную роль в организме.

Терапевтические эффекты гемотрансфузии обусловлены сложнейшими регуляторными механизмами обмена на всех уровнях: от молекулярного до органотканевого. Перелитая кровь оказывает на организм реципиента следующие воздействия: заместительное, гемодинамическое, иммунологическое, гемостатическое, стимулирующие [2]. Заместительный эффект заключается в возмещении утраченной организмом части крови. Гемодинамический эффект — в стойком увеличении объема циркулирующей крови, увеличении венозного притока к правым отделам сердца, повышении минутного объема сердца. Иммунологический эффект — в усилении иммунологических свойств реципиента за счет ввода макрофагов, гранулоцитов, иммуноглобулинов, цитокинов, различных антител и т.д. Гемостатический эффект — в оказании стимулирующего действия на систему гемостаза реципиента, вызывая умеренную гиперкоагуляцию. Стимулирующий эффект — в развитии в организме изменений, аналогичных стрессу после переливания крови. Происходит стимуляция гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы.

Кровь — одна из тканей организма, поэтому переливание крови рассматривается как операция по трансплантации тканей и иногда представляет серьезную опасность для состояния здоровья и даже жизни больного. Практически все гемотрансфузионные реакции и осложнения можно разделить на три категории, обусловленные 1) групповой несовместимостью крови донора и реципиента по клеточным и плазменным антигенам и антителам к ним; 2) парентальным заражением реципиента возбудителями инфекционных заболеваний; 3) иммуномодулирующим действием аллогенных гемотрансфузий [1, 2].

Таким образом, в проблеме обеспечения безопасности гемотрансфузий определяются три основные взаимозависимые составляющие: 1) максимальное совмещение по антигенам клеток и плазменных белков крови донора и реципиента — иммуногематологическая (изосерологическая) безопасность; 2) предотвращение иммуномодулирующего эффекта гемотрансфузий; 3) профилактика передачи возбудителей гемотрансмиссивных болезней — инфекционная безопасность.

Ответственный автор — Гордеев Андрей Валерьевич  
Тел.: (499) 199675, (916) 1481511  
E-mail: agoribph@rambler.ru

Изосерологическая безопасность может быть обеспечена только компетентной работой врача и заключается в подборе пар «донор — реципиент» для проведения гемотрансфузии. В свою очередь, для предотвращения иммуномодулирующего эффекта гемотрансфузий и обеспечения инфекционной безопасности возможно применение специальных технологий, когда компоненты крови перед применением проходят специальную обработку, включая радиационную обработку.

В настоящее время радиационная обработка применяется или рассматривается как возможный способ применения:

— для донорской крови и ее компонентов с целью профилактики посттрансфузионной реакции «трансплантат против хозяина» в дозе от 25 до 50 Гр;

— для аутологичной крови и ее компонентов как метод интенсивной терапии для быстрого восстановления функций защитно-приспособительных систем организма у больных с критическими состояниями на фоне тяжелого течения заболеваний в дозе от 50 до 300 Гр;

— для аутологичной крови и ее компонентов в хирургической практике онкологических заболеваний в дозе до 50 Гр;

— для плазмы донорской крови для обеспечения ее инфекционной безопасности в дозе до 50 кГр

Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) происходит при введении иммунокомпетентных лимфоцитов иммунонекомпетентному «хозяину» (реципиенту), не способному уничтожить донорские лимфоциты. Иммунокомпетентные донорские лимфоциты приживаются в организме реципиента, распознают клетки хозяина как чужеродные и вызывают повреждения его собственных тканей. РТПХ часто наблюдается после аллогенной трансплантации гемопозитической ткани и как редкое осложнение встречается после переливания клеточных компонентов крови, контаминированных лимфоцитами донора с естественной пролиферативной активностью, особенно в случае наличия у донора и реципиента некоторых общих HLA антигенов [3]. Первоначально РТПХ была обнаружена у иммунодефицитных детей [4]. В дальнейшем было установлено, что у восприимчивых пациентов РТПХ могут вызывать жизнеспособные лимфоциты, содержащиеся в компонентах крови [5]. Наибольшую опасность для жизни пациента в случае возникновения РТПХ представляет аплазия костного мозга, развивающаяся под действием лимфоцитов донора. Это опасное осложнение наиболее характерно именно для посттрансфузионной РТПХ [6, 7]. Облучение компонентов крови ионизирующим излучением в настоящее время является практически единственным распространенным и широко используемым методом снижения риска развития РТПХ. Считается, что гамма- или рентгеновское облучение в дозе от 25 до 50 Гр предотвращает развитие РТПХ за счет блокирования пролиферации лимфоцитов, при этом жизнеспособность и функции других гемоцитов сохраняются [8], что подтверждено *in vitro* полученными данными о выживаемости и функциональной полноценности зрелых эритроцитов, тромбоцитов и нейтрофилов при облучении в данном диапазоне доз [9] и потенциальной возможности обеспечить посттрансфузионный прирост клеточности [10]. Определиться с выбором величины рекомендуемой дозы облучения позволили и данные о полном устранении возможности пролиферации Т-лимфоцитов при облучении в дозе от 25 до 50 Гр

[11]. Облучение компонентов крови для снижения риска развития реакции «трансплантат против хозяина» предусматривается в России действующими Правилами клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов [8]. Согласно им рентгеновскому или гамма-облучению в дозе от 25 до 50 Гр перед переливанием подвергаются:

— эритроцитсодержащие компоненты для профилактики РТПХ у реципиентов, получающих иммуносупрессивную терапию, детей с выраженным синдромом иммунной недостаточности, новорожденных с низкой массой тела, при внутриутробных переливаниях, а также при родственном (отец, мать, родные братья и сестры) переливании;

— тромбоциты для профилактики РТПХ;  
— аферезные гранулоциты.

Для больных с критическими состояниями на фоне тяжелого течения заболеваний необходимо быстрое восстановление функций защитно-приспособительных систем организма, что достигается применением различных методов интенсивной терапии. Одним из таких методов является экстракорпоральное рентгеновское облучение аутокрови с последующей ретрансфузией больному [12].

В хирургической практике при лечении онкологических заболеваний имеется постоянный и растущий спрос на кровь. С предварительно запасенной и обработанной фильтрацией кровью пациента всегда возможно наличие аллогенного барьера, нарушение условий хранения, постоперативное инфицирование и восстановление популяции опухолевых клеток. Интраоперативной прямой реинфузии крови противопоказаны жизнеспособность опухолевых клеток во взятой крови. Фильтрационные методы здесь не спасают, т.к. лейкоцитарные фильтры имеют ограниченную емкость для уменьшения концентрации опухолевых клеток. Однако экспериментально подтверждено, что облучение взятой во время операции и затем возвращенной пациенту крови дозой 50 Гр дает сокращение числа опухолевых клеток на 12 порядков. Безопасность свежих, не хранимых, красных клеток крови достаточно высока: гемолиз минимален, 24-часовая норма выживаемости превышена. Хотя облученные опухолевые клетки остаются некоторое время жизнеспособными, но ДНК-метаболизм у них отсутствует. В практике хирургии раковых заболеваний клиники университета Регенсбурга (Германия) этот метод облучения дозой 50 Гр во время интраоперационной реинфузии крови реализован на практике: к 2003 г. проведено свыше 700 операций с использованием этого метода [13–16]. Аналогичные исследования проведены и для интраоперационной реинфузии во время кардиологических операций, но вопрос об обязательности процедуры облучения или методических указаниях к назначению облучения не решен до сих пор [16].

Методики и технические решения радиационной обработки крови и ее препаратов в дозах до 50 Гр уже существуют и применяются. Такие методики и технические решения могут быть классифицированы по виду используемого излучения, способу облучения и форме (типу) облучаемой упаковки или емкости. Исторически сложившаяся практика облучения крови была связана с использованием гамма-излучения радиоизотопов кобальта-60 и цезия-137. Гамма-излучение, испускаемое источниками с этими радиоизотопами, имеет высокую проникающую способность и позволяет облучать кровь и ее препараты практически в любом виде упаковки. Рентгеновское излуче-

ние, генерируемое рентгеновскими трубками, также достаточно давно применяется для облучения крови. Первыми в практике облучения крови стали применяться медицинские рентгеновские аппараты, затем аппараты для радиотерапевтических процедур. Специальные рентгеновские установки для облучения крови созданы в последние 10–15 лет. Специальные рентгеновские установки используют рентгеновское излучение с энергией от 90 до 600 кэВ. В них, как правило, применено верхнее расположение рентгеновской трубки, создающей вертикально падающее конусообразное поле излучения (с углом до 60°), и нижнее горизонтальное расположение облучаемого контейнера в зоне равномерного поля доз. Использование рентгеновских установок для радиационной обработки крови имеет свои преимущества и недостатки по сравнению с радиоизотопными установками. Особенно это касается установок, устанавливаемых непосредственно в больницах и клиниках [17].

Установки для облучения крови в последние 10–15 лет выпускаются только в виде специализированных или универсальных облучательных установок. Для проведения обработки крови и ее компонентов для облучения в дозах до 50 Гр применяется несколько моделей зарубежных радиационных установок [18]. Из последних моделей можно назвать RS 3000 Shielded X-ray Radiation Source Rad-Source, Inc., Raycell MDS Nordion, RS 3400 Rad Source X-ray Blood Irradiator Rad Source Technologies, Inc., RS 325, RS 225 и другие.

Недостатками использования установок с гамма-источниками по сравнению с рентгеновскими являются:

- риск радиоактивного загрязнения установки и окружающей среды в случае аварийных ситуаций или разгерметизации источников;

- необходимость дозарядки источников по мере распада радиоизотопов;

- необходимость специальной утилизации установки с радиоизотопными источниками;

- сложность разрешительных процедур для эксплуатации радиоизотопных источников;

- относительная высокая стоимость радиоизотопных источников.

Преимущества использования установок с гамма-источниками по сравнению с рентгеновскими: высокая проникающая способность, позволяющая облучать большие объемные упаковки; простота в управлении.

Имеется разработка отечественной рентгеновской установки для облучения донорской крови, ее компонентов и препаратов, сочетающей относительно невысокую энергию квантов, высокую скорость набора дозы, невысокую цену и хорошую ремонтпригодность. Такой разработкой является установка РУСТ-М1, в которой принимали участие ООО «Диагностика-М» и ФГУП ГРЦ «КБ им. академика В.П. Макеева». Исследования возможности создания рентгеновской установки для облучения крови начаты в 2003 г. В период с 2009 по 2011 г. изготовлен опытный образец установки и проведены испытания, в которых принимал участие ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, а в 2012 г. рентгеновская установка прошла государственную регистрацию и сертификацию.

Рассмотрение особенностей разработанных в последние годы установок для радиационной обработки крови и ее препаратов в дозах до 50 Гр и примененных в них методик и технических решений радиационной обработки позволяет отметить следующие тенденции:

1. Основное направление развития технических решений — создание специализированных установок.

2. Специализированные установки, особенно рентгеновские, имеют компьютеризированные и программируемые системы управления, задания и контроля дозы излучения, расчета дозы по объему контейнера с кровью, максимально возможную равномерность облучения.

3. Преимущественно разрабатываются рентгеновские специализированные установки, чему способствуют как технические так и технологические факторы: повышение безопасности установок, качества облучения, отсутствие дополнительных разрешительных мер и специального штата, адаптация персонала клиник к рентгеновским установкам, сравнительно низкая стоимость оборудования и его эксплуатации, отсутствие затрат на утилизацию источников.

В настоящее время применение радиационной обработки плазмы донорской крови не осуществляется, но исследуется и рассматривается как возможный способ обеспечения инфекционной безопасности плазмы. При исследованиях и обосновании радиационной обработки плазмы крови учитываются гемотрансмиссивные инфекции и обуславливающие их микроорганизмы, их радиочувствительность и дозы облучения, необходимые для бактерицидного эффекта, а также существующие способы радиационной стерилизации сред.

Гемотрансмиссивные инфекции, которые могут передаваться с кровью и ее компонентами при трансфузиях, наблюдаются в значительном количестве [19]. Инфекции обуславливаются микроорганизмами, относящимися к различным видам: бактерии, вирусы, паразиты, риккетсии, инфекционные белки (прионы). Из известных сегодня науке почти 2 тыс. видов вирусов вообще патогенных — ничтожная доля, патогенных для человека и того меньше, а патогенных, способных передаваться с донорской кровью, еще меньше. Главная особенность таких вирусов — способность формировать бессимптомное носительство, которое можно обнаружить лишь специальными средствами. К вирусам, которые вызывают наиболее опасные инфекции при переливании крови или ее компонентов, относится ряд вирусов [19]: вирус иммунодефицита человека 1-го и 2-го типов (ВИЧ-1, ВИЧ-2); вирус гепатита В, опасный заболелением с высокой вероятностью, переходящим в хроническую форму — цирроз и первичный рак печени; вирус гепатита С, вызывающий инфицирование, которое в около 85% случаев становится хроническими заболеваниями, переходящими у трети инфицированных через 15–25 лет в цирроз и первичный рак печени; вирус гепатита А, вызывающий инфекционную желтуху; парвовирус В19, вызывающий патологическую симптоматику, например аплазию эритроцитов; герпесвирусы — большое семейство оболочечных возбудителей однотипной морфологии, которые сопровождают человека с первых месяцев жизни и становятся опасными при поражении иммунной системы.

Для радиационной инактивации патогенов крови необходимо учитывать их радиочувствительность и дозы облучения, необходимые для бактерицидного эффекта [20, 21]. Все вирусы даже в репродуцирующей форме обладают очень низкой радиочувствительностью. Для них средняя доза, вызывающая гибель половины популяции, варьируется от 4

до 7 кГр. Для вирусов в покоящейся форме эта доза намного выше. В ряде случаев бактерицидный эффект для некоторых видов микроорганизмов может быть достигнут только при значительных дозах от 10 до 20 кГр.

В качестве возможного способа обеспечения инфекционной безопасности плазмы методом радиационной стерилизации рассматривается криорадиационная обработка [22–25]. Криорадиационная обработка заключается в замораживании плазмы крови или препаратов из плазмы, обработке ионизирующим излучением в дозах не менее 30 кГр с последующим размораживанием. Исследования по радиационной стерилизации свежемороженой плазмы крови в России показали [25]:

— эффективность радиационной обработки свежемороженой плазмы крови в дозах 40–50 кГр, приводящей к полной инактивации ВИЧ, гепатитов А, В, С, аденовирусов и других гемотрансмиссивных инфекций;

— сохранность после обработки содержания в плазме иммуноглобулинов, общего белка, рН, липидов, титров антител CMV-AT, HAV-AT, HBs-AT (при достоверном сильном увеличении титров антител в ряде образцов плазмы), активности комплемента при некотором увеличении времени свертывания;

— хроматографическую чистоту иммуноглобулинов, выделенных при фракционировании облученной плазмы.

Аналогичные результаты получены и в единичных экспериментах с препаратами на основе плазмы крови — растворами иммуноглобулинов и некоторых убитых вакцин. Полученные результаты свидетельствовали о целесообразности продолжения исследований, направленных на разработку промышленной технологии стерилизации свежемороженой (криорадиационная обработка) плазмы крови и препаратов, получаемых из нее. Учитывая необходимые дозы радиационной обработки (40–50 кГр), целесообразно такую обработку проводить на ускорителях электронов. Приемлемый способ криорадиационной стерилизации плазмы и получаемых из нее компонентов в дозах не менее 30 кГр должен максимально сохранять структуры, физико-химические и биологические свойства отдельных важнейших белков плазмы крови после радиационной обработки [22–25], вписываться в существующую технологию заготовки и хранения плазмы.

Вместе с тем для профилактики РТПХ и обеспечения инфекционной безопасности донорской крови применяются или могут применяться и другие методы и технологии. Так, для профилактики РТПХ предполагается возможность использования нерадиационных методов [26], таких, как применение лейкоцитарных фильтров и облучение компонентов крови ультрафиолетовым излучением. В настоящее время указанные методы не применяются как способы профилактики против РТПХ в связи с тем, что сейчас остается неизвестной пороговая зависимость (доза — эффект) развития РТПХ от количества перелитых лимфоцитов донора, существующие фильтрационные технологии не могут обеспечить полного удаления лимфоцитов, обработка крови проводится в пластиковых контейнерах, используемых для хранения компонентов крови, через стенки которых не проникает ультрафиолетовое излучение. Для обеспечения инфекционной безопасности донорской крови в настоящее время проводится ее карантинизация, исследование (тестирование) на наличие па-

тогенов и инактивация патогенов методами, не применяющими ионизирующее излучение.

Тестирование крови донора [1, 19, 27, 28] проводится на ограниченное количество инфекций. В России при тестировании доноров обычно определяют маркеры только четырех гемотрансмиссивных инфекций (ВИЧ, гепатиты В, С и сифилис). Карантинизация — выдержка донорской крови [1] проводится в соответствии с продолжительностью серонегативного периода («фазы диагностического окна») при различных вирусных инфекциях — около 90 дней. Для свежемороженой донорской плазмы карантинизация составляет не менее трех месяцев в замороженном состоянии. Для подтверждения вирусобезопасности проводится повторное обследование доноров. Однако технические возможности обследования крови доноров не дают полной гарантии вирусобезопасности плазмы, полученной из этой крови. Методы инактивации патогенов, не применяющие ионизирующее излучение, можно условно разделить на физические, химические и фотохимические [29]. Физические методы основаны на температурном и механическом воздействии: пастеризация, прогревание нанофильтрация [30]. Химические методы основаны на добавлении химических веществ, разрушающих липидную оболочку вирусов либо имеющих высокую степень сродства к нуклеиновым кислотам патогенов. Фотохимические методы [1] основаны на реакции фотоактивного вещества с нуклеиновыми кислотами.

Кроме того, на развитие и применение радиационной обработки крови, ее компонентов и препаратов теоретически способна повлиять эволюция трансфузионных сред, которая может снять проблемы реакции «трансплантат против хозяина» и инфекционной безопасности [31]. В настоящее время эволюция трансфузионных сред идет по пути синтеза действующего начала (белка) методами генной инженерии. Так, сегодня получены оба фактора свертываемости — VIII и IX [32]. Пока они еще слишком дороги, но в перспективе должны стать существенно дешевле экстрагируемых. Особое внимание привлекает прямая доставка генов целевых белков, способных к экспрессии в клетках человека для синтеза необходимых продуктов. Наиболее интересные препараты такого класса — ДНК-вакцины [33]. В конце 2004 г. исследователи из Парижского университета нашли способ производить в лабораторных условиях красные кровяные тельца [34] и рассчитывают, что начнется массовое производство искусственных красных кровяных телец. Группа японских исследователей разработала новую формулу искусственной крови, которая в ближайшее время сможет успешно устранить опасность заражения вирусами и будет абсолютно совместимой с любой группой крови при ее переливании [35].

**Заключение.** Гемотрансфузия донорской крови или ее компонентов является широко применяемым и постоянно развивающимся направлением медицинской деятельности. Лечебные биологические эффекты гемотрансфузии обусловлены сложнейшими регуляторными механизмами обмена на всех уровнях: от молекулярного до органотканевого. Существует и применяется разнообразный перечень гемотрансфузионных сред — компонентов и препаратов, получаемых из донорской крови. Однако гемотрансфузия связана с посттрансфузионными реакциями и осложнениями, включая такие, как реакция «транс-

плантат против хозяина» и осложнения, обусловленные переносом инфекций при трансфузии.

Профилактика посттрансфузионных реакций и осложнений является важнейшим аспектом обеспечения безопасности гемотрансфузии. Существует большое количество разнообразных методов профилактики посттрансфузионных осложнений, к которым относится и радиационная обработка крови и ее препаратов. Радиационная обработка в настоящее время рассматривается как метод профилактики реакций «трансплантат против хозяина» и осложнений, обусловленных переносом инфекций при трансфузии плазмы.

Как метод профилактики реакций «трансплантат против хозяина» радиационная обработка крови и ее препаратов (эритроцитсодержащие компоненты, тромбоциты, аферезные гранулоциты и т.д.) в дозах от 25 до 50 Гр вошла в повседневную практику и регламентируется действующими нормативными документами сферы здравоохранения. Метод базируется на подавлении лимфоцитов в трансфузионной среде, в основном обуславливающих эту реакцию. Существуют установки, применяющие излучение радионуклидных источников или рентгеновское излучение для радиационной обработки крови и ее препаратов в дозе от 25 до 50 Гр. Примененные в них методики и технические решения радиационной обработки позволяют отметить следующие основные тенденции:

1. Основное направление развития технических решений — создание специализированных установок.

2. Специализированные установки, особенно рентгеновские, имеют компьютеризированные и программируемые системы управления, задания и контроля дозы излучения, расчета дозы по объему контейнера с кровью, максимально возможную равномерность облучения.

3. Преимущественно разрабатываются рентгеновские специализированные установки, чему способствуют как технические так и технологические факторы: повышение безопасности установок, качества облучения, отсутствие дополнительных разрешительных мер и специального штата, адаптация персонала клиник к рентгеновским установкам, сравнительно низкая стоимость оборудования и его эксплуатации, отсутствие затрат на утилизацию источников.

Радиационную обработку сегодня нельзя рассматривать как единственно возможную технологию предотвращения реакций «трансплантат против хозяина». С ней, возможно, смогут конкурировать развивающиеся фильтрационные и фотохимические технологии.

Как метод профилактики осложнений, обусловленных переносом инфекций при трансфузии в отношении плазмы крови и ее препаратов, радиационная обработка в дозах до 50 кГр находится на стадии исследований. Предложенные методы криорадиационной обработки не совпадают по температурным режимам заморозки перед облучением и оттаивания после него со стандартными условиями заготовки и хранения свежемороженой плазмы. Методы криорадиационной обработки, совпадающие по температурным режимам со стандартными условиями, пока находятся в стадии поиска подходящих режимов облучения и не получили должного подтверждения сохранности свойств плазмы после обработки. Поэтому для разработки практически пригодного ме-

тода обеззараживания важно проводить облучение в замороженном состоянии стандартных упаковок, подобрать режимы облучения и изучать сохранность свойств плазмы при облучении в этих режимах. Радиационную обработку плазмы крови и ее препаратов с целью профилактики осложнений, обусловленных переносом инфекций, в настоящее время заменяют тестирование крови доноров, карантинизация крови и инактивация патогенов методами, не применяющими ионизирующее излучение. Эти технологии не позволяют провести высокоэффективную инактивацию против широкого спектра инфекционных агентов, а методы инактивации при этом не могут пока не оказывать отрицательного воздействия на обрабатываемые компоненты крови. Однако с их развитием, и прежде всего технологий инактивации патогенов, методами, не применяющими ионизирующее излучение, эффективность инактивации будет повышена. Это позволяет предположить, что в будущем криорадиационная обработка плазмы может утратить свою актуальность.

Наконец, сегодня бурно развиваются биоинженерные и генноинженерные технологии создания компонентов для гемотрансфузий. Генноинженерным методом получены оба фактора свертываемости — VIII и IX, разрабатываются технологии производства ДНК-вакцин. Недавно группа японских исследователей разработала новую формулу искусственной крови, которая в ближайшее время сможет успешно устранить опасность заражения вирусами и будет абсолютно совместимой с любой группой крови при ее переливании.

Указанные обстоятельства позволяют предположить, что в будущем радиационная обработка крови и ее препаратов может утратить свою актуальность. Однако сроки этого будущего неизвестны, что не снимает сегодняшнюю актуальность вопроса радиационной обработки гемотрансфузионных сред.

#### References (Литература)

1. Ragimov AA, ed. Transfusion (national leadership). Moscow: Geotar Media, 2012; 1183 p. Russian (Трансфузиология (национальное руководство) / под ред. А.А. Рагимова. М.: Геотар-Медиа, 2012; 1183 с.)
2. Afendulov SA, Zhuravlev GU. Transfusion of blood and blood products: a teaching aid. Tambov: TSU Publishing House, 2010; 74 p. Russian (Афендулов С. А., Журавлев Г. Ю. Переливание компонентов крови и кровезаменителей: учеб.-метод. пособие. Тамбов: Издат. дом ТГУ, 2010; 74 с.)
3. Holland PV. Prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease. Arch Pathol Lab Med 1989; 113 (3): 285–91.
4. Hathaway WE, Githens JH, Blackburn WR, et al. Aplastic anemia, histiocytosis and erythrodermia in immunologically deficient children: probable human runt disease. N Engl J Med 1965; 271: 953–954.
5. Tomas ED, Storb R, Clift RA, et al. Bone-marrow transplantation. N Engl J Med 1975; 292: 832–843 and 895–902.
6. Anderson KC, Goodnough LT, Sayers M, et al: Variation in blood component irradiation practice: implications for prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease. Blood 1991; 77 (10): 2096–2102.
7. Chao NJ. Graft-versus-host disease: the viewpoint from the donor T cell. Biol Blood Marrow Transplantation 1997; 3 (1): 1–10.
8. Order of Health Ministry on April 2, 2013 N 183n: On approval of rules for the clinical use of blood and (or) its components. RG 2013; № 190. Russian (Приказ МЗ РФ от 2 апр. 2013 г. № 183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов»). В: Рос. газ. 2013; № 190)
9. Cheung T, Butson M, Yu PKN. Validation of blood product irradiation doses. Phys Med Biol 2001; 46: 241–244.

10. Duguid JKM, Carr R, Jenkins JA, et al. Clinical evaluation of the effects of storage time and irradiation on transfused platelets. *Vox Sang* 1991; 60: 151–154.
11. Goes EG, Borges JC, Covas DT, et al. Quality control of blood irradiation: determination T cells radiosensitivity to cobalt-60 gamma rays. *Transfusion* 2006; 46 (1): 34–40
12. Nesis AI. Effect of single irradiated blood transfusion on the body. In: Proc. Irradiation of blood outside the body: Materials Vsesoyuzn.konf. M., 1980; p. 56–62. Russian (Несис А.И. Влияние однократной трансфузии облученной крови на организм. В кн.: Облучение крови вне организма: материалы Всесоюзн. конф. М., 1980; с. 56–62)
13. Hansen E, Bechmann V, Altmeyen J. Intraoperative blood salvage in cancer surgery: safe and effective? *Transfus Apheresis Sci* 2002; 27 (2): 153–7.
14. Hansen E. Cell Salvage in the Presence of Malignancy. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine* 2003; 5 (5): 472–477.
15. Weisbach V., Eckstein R. Blood Irradiation for Intraoperative Autotransfusion in Cancer Surgery: the View of Transfusion Medicine. *Transfusion Medicine and Hemotherapy* 2004; 31: 282–285.
16. Melany A. Osby, Sunita Saxena, Shulman Ira A. Safe Handling and Administration of Blood Components: Review of Practical Concepts. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 2007; 131 (5): 690–694.
17. Transfusion Blood Irradiators Licensed to MDS Nordion. <http://www.radsources.com/company/timeline>
18. Radiological Devices Advisory Panel April 12, 2012. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/RadiologicalDevicePanel/UCM299255.pdf>
19. Filatov FP. Viral safety of blood transfusion. *Nature* 2005; (3): 3–8. Russian (Филатов Ф.П. Вирусная безопасность переливания крови. *Природа* 2005; (3): 3–8.)
20. Uchaykin VF, Cherednychenko TF, Smirnov AV. *Hepatology Infectious Diseases: a guide for physicians*. Moscow: GEOTAR Media, 2012; 640 p. Russian (Учайкин В.Ф., Чердынченко Т.Ф., Смирнов А.В. Инфекционная гепатология: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012; 640 с.)
21. Zhiburt EB. Benchmarking blanks and Blood Transfusion: A Guide for Physicians. Moscow: RANS, 2009; 364 p. Russian (Жибурт Е.Б. Бенчмаркинг заготовки и переливания крови: руководство для врачей. М.: РАЕН, 2009; 364 с.)
22. Trofimov VI. Radiation sterilization and disinfection technology: current status and prospects, machinery and equipment. In: Proceedings of the International Symposium "The Role of immunobiological drugs in modern medicine". Ufa, Russia, 1995; p. 233–238. Russian (Трофимов В.И. Радиационные технологии обеззараживания и стерилизации: современное состояние и перспективы, техника и оборудование. В кн.: Материалы международного симпозиума «Роль иммунобиологических препаратов в современной медицине». Уфа, 1995; с. 233–238.)
23. Kusliy AG, Nigmatulin TG, Tal'roze VL, VI Trofimov. Radiation inactivation of viruses in blood plasma, and practical aspects of the fundamental problems. *Chemical Physics* 2002; 21 (4): 86–95. Russian (Куслий А.Г., Нигматулин Т.Г., Тальрозе В.Л., Трофимов В.И. Радиационная инактивация вирусов в плазме донорской крови: практические аспекты и фундаментальные проблемы. *Химическая физика* 2002; 21 (4): 86–95.)
24. Trofimov VI. Radiation decontamination of blood and plasma derived therefrom protein preparations. *Remedium* 2003; (5): 62–64. Russian (Трофимов В.И. Радиационное обеззараживание плазмы донорской крови и получаемых из нее белковых препаратов. *Ремедиум* 2003; (5): 62–64.)
25. Shangareyeva RF. Vliyaniye krioradiatsionnoy processing donated blood plasma protein composition of its theme: PhD diss. Ufa, 2002; 129 p. Russian (Шангареева Р.Ф. Влияние криорадиационной обработки плазмы донорской крови на ее белковый состав: дис. ... канд. биол. наук. Уфа, 2002; 129 с.)
26. Petz LD, Calhoun L, Yam P, et al. Transfusion-associated graft-versus-host disease in immunocompetent patients: report of fatal case associated with transfusion of blood from a second-degree relative and a survey of predisposing factors. *Transfusion* 1993; 33: 742.
27. Karjakin AV, Terentyeva OA. Validation of ELISA test systems for monitoring viral safety of products manufactured from human blood. *Problems of Hematology and Blood Transfusion* 2001; (3): 52–53. Russian (Карякин А.В., Терентьева О.А. Валидация ИФА-тест-систем для проведения контроля вирусной безопасности препаратов, изготовленных из крови человека. *Проблемы гематологии и переливания крови* 2001; (3): 52–53.)
28. Shuvalova EP. Infectious diseases: textbook. Moscow: Meditsina, 2001; 640p. Russian (Шувалова Е.П. Инфекционные болезни: учебник. М.: Медицина, 2001; 640 с.)
29. Ragimov A.A. Molecular Hemotransfusion. *Bulletin of the blood service in Russia* 2013; (2): 10–19. Russian (Рагимов А.А. Молекулярная трансфузиология. *Вестник службы крови России* 2013; (2): 10–19.)
30. Zhiburt EB. Terms of plasma transfusion: Guidelines for doctors. Moscow: Meditsina, 2008; 240 p. Russian (Жибурт Е.Б. Правила переливания плазмы: руководство для врачей. М.: Медицина, 2008; 240 с.)
31. Chechetkin AV, Director RosNIIGT FMBA of Russia. From a scientific idea to production substitutes. *Who's Who in Medicine* 2014; 66 (2): 57. Russian (Чечеткин А.В., директор РосНИИГТ ФМБА России. От научной идеи до производства кровезаменителей. *Кто есть Кто в медицине* 2014; 66 (2): 57.)
32. Bertolini Josef, Neil Goss, John Curling. *Production of Plasma Proteins for Therapeutic Use*. Hoboken, N. J.: John Wiley & Sons, 2013; 512 p.
33. Savilova AM, Trofimov DY, Aleseev LP, Haitov RM. DNA vaccines: current status and prospects. *Immunologiya* 2007; (2): 114–123. Russian (Савилова А.М., Трофимов Д.Ю., Алесеев Л.П., Хаитов Р.М. ДНК-вакцины: современное состояние и перспективы. *Иммунология* 2007; (2): 114–123.)
34. Giarrantana MC, Rougard H, Dumont A, et al. Proof of principle for transfusion of in vitro-generated red blood cells. *Blood*: Published online. September 1, 2011, doi: 10.1182/blood-2011-06-362038.
35. Takeoka S. Developmental trend of Artificial Blood. *JMAJ* 2005; 48 (3): 135–139.

УДК 577.34:616.5

Оригинальная статья

## ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АУТОЛОГИЧНЫХ КЛЕТОЧНЫХ ПРОДУКТОВ НА ОСНОВЕ ЖИРОВОЙ ТКАНИ ДЛЯ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛЫХ МЕСТНЫХ ЛУЧЕВЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ

**П. С. Еремин** — ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, биолог; **Н. А. Пугалева** — ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, оператор ЭВМ; **М. Б. Мурзабеков** — ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, хирург; **В. Г. Лебедев** — ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, ведущий научный сотрудник; **Н. Л. Лазарева** — ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный