

# НОВІ РОЗЧИНИ ДЛЯ РЕСУСПЕНДУВАННЯ ЕРИТРОЦИТНОЇ МАСИ

**Б.О. Кондрацький, М.Й. Винарчик, Д.Л. Качмарик, О.П. Волос, О.М. Панас,  
Н.М. Корецька, Л.Г. Дорошенко, З.В. Орчинська, В.В. Орлик, В.Л. Новак**

*Державна установа «Інститут патології крові та трансфузійної медицини АМН України», Львів*

**Резюме.** Представлені результати створення технології та вивчення властивостей розчинів для ресуспендування еритроцитів Сахарофосфоксилу та Глюкофосфоксилу в процесі довготривалого зберігання. Токсикологічні дослідження показали, що розчини належать до групи нешкідливих речовин і не мають кумулятивних властивостей.

**Ключові слова:** консервування крові, розчини для ресуспендування еритроцитів.

## НОВЫЕ РЕСУСПЕНДИРУЮЩИЕ РАСТВОРЫ ДЛЯ ЭРИТРОЦИТНОЙ МАССЫ

**Б.А. Кондрацкий, М.И. Винарчик, Д.Л. Качмарик,  
О.П. Волос, О.Н. Панас, Н.М. Корецкая,  
Л.Г. Дорошенко, З.В. Орчинская, В.В. Орлик,  
В.Л. Новак**

**Резюме.** Представлены результаты создания технологии и изучения свойств растворов для ресуспендирования эритроцитов Сахарофосфоксила и Глюкофосфоксила в процессе длительного хранения. Токсикологические исследования показали, что растворы принадлежат к группе безвредных веществ и не обладают кумулятивными свойствами.

**Ключевые слова:** консервирование крови, ресуспендирующие растворы для эритроцитов.

## NEW SOLUTIONS FOR RESUSPENSION ERYTHROCYTES

**B.O. Kondratskyi, M.I. Vynarchyk,  
D.L. Kachmaryk, O.P. Volos, O.M. Panas,  
N.M. Koretska, L.G. Doroschenko,  
Z.V. Orchynska, V.V. Orlyk, V.L. Novak**

**Summary.** The results of technology creation and researching the properties of solutions for erythrocyte resuspension Sacharophosphoxyl and Glucophosphoxyl while it's long conservation are presented. Toxicological researches showed, that solutions belong to group of harmless substances, and don't have cumulative properties.

**Key words:** blood conservation, solutions for resuspension erythrocytes.

**Адреса для листування:**

Кондрацький Б. О.

79013, Львів, вул.Нечуя-Левицького 8/8

## ВСТУП

Важливим завданням виробничої трансфузіології є створення розчинів для ресуспендування еритроцитів донорської крові, які давали б можливість більш тривалий час зберігати морфофункціональні властивості еритроцитарної маси [1].

Як відомо, при розділенні крові на компоненти, та після повного видалення плазми, лейкоцитів та тромбоцитів виникає задача — консервування еритроконцентрату з гематокритом 0,85–0,95 л/л. Для такого середовища необхідне не тільки консервування, але і ресуспендування перед трансфузією. Такий еритроконцентрат можна ресуспендувати і в ізотонічному розчині натрію хлориду, однак термін зберігання становитиме лише 24 год. Якщо ж вказаний еритроконцентрат ресуспендувати в спеціальному розчині, тоді таку суспензію можна зберігати до 21 дня.

В практиці служби крові США та країн Європи використовуються розчини для ресуспендування еритроцитів, до складу яких у різних комбінаціях входять: лимонна кислота, глюкоза, натрій фосфорнокислий, манітол, натрію хлорид, тощо.

В Україні до цього часу відсутні вітчизняні розчини для ресуспендування еритроцитної маси після їх консервування як при позитивній температурі, так і після замороження.

З метою розробки нових розчинів цього класу, нами був проведений аналіз складу вже існуючих

препаратів-аналогів. Майже всі розчини (за виключенням розчину «AdSol AS-I» (США) та «SAGM» (Швеція) містять натрію фосфат, який діє як буфер, необхідний для нормального протікання процесів метаболізму. Фосфати включаються також у вуглеводно-фосфорний обмін, що сприяє кращому збереженню клітин та їх приживленню [2].

До складу більшості зарубіжних розчинів включено аденін (вітамін В4), який забезпечує підтримання концентрації аденозинтрифосфату (АТФ) та 2,3 дифосфогліцерату (2,3-ДФГ) у процесі зберігання еритроцитів, а також їх приживлення після трансфузії [3]. Розчини, які були розроблені в Україні («Еритроцифоніт» та «ЛьвівПК-16») не містять цього компоненту, що значно знижує їх консерваційні властивості.

Для підтримання структури й функції еритроцитів із перенесення кисню до складу розчинів включалися енергетичні субстрати — глюкоза, маніт, сахароза тощо.

Деякі розчини для ресуспендування еритроцитів у своєму складі містять стабілізатор лимонну кислоту або її натрієву сіль (натрію гідроцитрат). Стабілізатор при контакті з кров'ю запобігає її згортанню завдяки блокуванню аніонами цитрату катіонів кальцію, в результаті чого утворюються комплексні недисоціюючі сполуки, які залишаються в розчині [4, 5].

В кінці ХХ століття в Україні було розроблено кілька розчинів для ресуспендування еритроцитної маси («Еритроцифоніт», «ЛьвівІПК-13», «ЛьвівІПК-16», «Лактасофан»), однак жоден із них не знайшов широкого застосування у службі крові України. В той же час, лікувальні заклади потребують достатню кількість якісних трансфузійних середовищ, серед яких еритромаза, еритроконцентрат, еритроцитарна завісина, еритроцитна маса без домішок лейкоцитів та тромбоцитів, розморожена відмита еритроцитна маса займають одне з провідних місць. Тому створення нових суто вітчизняних розчинів для ресуспендування еритроцитів і впровадження їх у серійне виробництво матиме велике медико-соціальне а також економічне значення.

Мета роботи полягала в обґрунтуванні створення нових розчинів для ресуспендування розморожених відмитих еритроцитів, а також еритроцитів, консервованих при позитивній температурі.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

При виконанні роботи застосовано комплекс морфо-фізико-біохімічних та біологічних методів дослідження, як дозволили дати оцінку якості розчинів для ресуспендування еритроцитів і морфо-

функціональної повноцінності еритроцитів в процесі зберігання при позитивній температурі.

Для визначення нешкідливості розчинів проводилися дослідження на пірогенність, гостру та хронічну токсичність [6].

Після макроскопічної оцінки консервованої крові, яке включало прозорість, колірність плазми, наявність в ній ниток фібрину, згустків крові, появу видимого гемолізу, вивчалися наступні морфологічні та фізико-біохімічні показники: рН крові, загальний та вільний гемоглобін, скритий гемоліз, гематокрит, концентрація екстраклітинного калію та АТФ, процес диск-сферотрансформації (здатність складатися в монетні стовпчики) [7].

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За підсумками технологічних та лабораторно-експериментальних робіт було розроблено прописи, а також технологію виготовлення та методи лабораторного контролю двох розчинів для ресуспендування еритроцитів — Глюкофосфоксил та Сахарофосфоксил.

В таблиці 1 наведено склад розчину Глюкофосфоксил для ресуспендування еритроцитів.

Основний акцент у складі розчину покладено на складові, які можуть створити максимально наближені до фізіологічних умови зберігання

Таблиця 1

Склад розчину Глюкофосфоксил для ресуспендування еритроцитів

№ п/п	Компонент	Вміст, г/л	Йонний склад		
			Іон	Вміст, г/л	Вміст, ммоль/л
1.	Глюкоза	20,0			
2.	Ксилітол	20,0			
3.	Аденін	0,16			
4.	Натрію хлорид	5,0	Na <sup>+</sup>	2,42	105,1
5.	Натрію фосфат двоаміщений 12-водний	3,5	HPO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	0,93	9,8
			Cl <sup>-</sup>	3,033	85,6
Теоретична осмолярність — 445 мОсм/л					

Таблиця 2

Склад розчину Сахарофосфоксил для ресуспендування еритроцитів

№ п/п	Найменування компонентів	Вміст, г/л	Йонний склад		
			Іон	Вміст, г/л	Вміст, ммоль/л
1.	Сахароза	40,0			
2.	Ксилітол	20,0			
3.	Аденін	0,16			
4.	Натрію хлорид	4,5	Na <sup>+</sup>	2,39	104,2
5.	Натрію гідроксид двоаміщений 1,5 водний	1,0	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> O <sub>7</sub> <sup>-</sup>	0,72	3,8
6.	Натрію фосфат двоаміщений 12-водний	3,5	HPO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	0,93	9,8
			Cl <sup>-</sup>	2,73	77,0
Теоретична осмолярність — 445 мОсм/л					

еритроцитів, а також додатково надавати лікувальних властивостей суспензії еритроцитів.

Другий запропонований розчин — це розчин Сахарофосфоксил (табл. 2).

До цього розчину включено стабілізатор натрію гідроцитрат у концентрації 0,1%, якої цілком достатньо для попередження утворення мікрозгустків, як інколи можуть утворюватися після заготівлі крові при позитивній температурі. Інші компоненти створюють умови для зберігання морфофункціональної повноцінності еритроцитів в процесі зберігання та застосування.

Отримані результати вивчення фізико-хімічних властивостей розроблених розчинів Глюкофосфоксил та Сахарофосфоксил та результати дослідження їх протягом 12 міс після приготування свідчать, що вони мають високу прозорість і низьку колірність. Крім цього, вміст глюкози, ксиліту, аденіну, натрію хлориду та натрію фосфорнокисло-го в серіях препаратів підтверджують відповідність всіх показників поставленим вимогам.

Для дослідження розчинів на токсичність було виготовлено спеціальні серії препаратів, які містили трикратний вміст всіх компонентів цих розчинів. Результати досліджень показали, що жоден із розроблених препаратів не має негативної дії на тварин. Після введення розчинів у тварин не спостерігалися будь-яких загальних реакцій (схуднення, втрата апетиту, наїжачення шерсті). За підсумками вивчення гострої токсичності розчини для ресуспендування еритроцитів були віднесені до групи практично нешкідливих речовин при доочеревинному введенні білим мишам та білим щурам.

Вивчення хронічної токсичності досліджуваних препаратів після їх багаторазового внутрішньовенного введення показало, що досліджувані розчини не мають кумулятивних властивостей. При патоморфологічному дослідженні органів тварин специфічних змін, які б вказували на негативну дію Глюкофосфоксилу та Сахарофосфоксилу, не виявлено.

Для вивчення можливості застосування розроблених розчинів для ресуспендування та попередньої оцінки про зберігання еритроцитної маси, нами вивчалися деякі морфологічні та біохімічні зміни еритроцитів в процесі їх зберігання при температурі  $+(4\pm 2)$  °С. З цією метою еритроцитна маса ресуспендувалася в розроблених розчинах і дослідження проводилися на 1-й, 7-й, 14-й

і 21-й день з дня заготівлі. Як показали дослідження, в процесі всього періоду зберігання, еритроцитна маса рідка, не містила згустків і ниток фібрину, кількість еритроцитів та гематокрит практично не змінювалися. Вміст вільного гемоглобіну в надстої еритроцитів складав від 0,06 до 0,35 г/л на 21-й день зберігання в Глюкофосфоксилі і від 0,09 до 0,34 г/л в Сахарофосфоксилі.

Спостерігалася тенденція більш помірного утворення сферульованих форм еритроцитів в розроблених розчинах, але тільки до 21-го дня зберігання. Протягом цього часу забезпечується достатнє збереження морфологічної структури і функціональних властивостей еритроцитів. Про це свідчить менш інтенсивна втрата внутрішньоклітинного калію і їх сферуляція, більш високий рівень АТФ, що визначає життєздатність і функцію еритроцитів, разом з інтенсивним поступленням неорганічного фосфору в клітини із розчинів для ресуспендування.

Отримані результати дають підстави стверджувати, що Глюкофосфоксил і Сахарофосфоксил придатні для зберігання еритроцитної маси при температурі  $+(4\pm 2)$  °С протягом 21 дня після заготівлі крові.

## **ВИСНОВКИ**

1. Розроблено прописи та технологію виготовлення двох розчинів для ресуспендування еритроцитів Глюкофосфоксилу та Сахарофосфоксилу, до складу яких входять в оптимальних кількостях речовини, що мають направлену дію, покращують обмін і реологічні властивості еритроцитів, забезпечують їх енергетичні процеси і осмотичний захист.

2. В розчинах не містяться речовини, які не метаболізуються організмом і які викликають алергічні реакції. Розроблені розчини нетоксичні, апірогенні, стерилізуються за звичайними правилами і стійкі при зберіганні протягом 12 міс. Розчини придатні для зберігання еритроцитної маси при температурі  $+(4\pm 2)$  °С протягом 21 дня після заготівлі крові.

3. Застосування цих розчинів в практиці служби крові дасть можливість зберігати властивості еритроцитної маси в умовах, максимально наближених фізіологічних.

## **ЛІТЕРАТУРА**

(в редакції)