



УДК 615.384

## ПЕРСПЕКТИВИ РОЗРОБКИ КРОВОЗАМІННИКІВ З ГАЗОТРАНСПОРТНОЮ ФУНКЦІЄЮ

Студ. М.Е. Попова, гр. БХФск-16  
Науковий керівник доц. Г.Г. Куришко  
Київський національний університет технологій та дизайну

**Мета і завдання.** Провести аналіз існуючих форм кровозамінників, що володіють газотransпортною функцією, з метою розробки трансфузійного препарату для допомоги пацієнтам з рідкісними групами крові або у випадках проблем з підбором донорської крові в хірургії, інтенсивній терапії, а також в умовах військової медицини і медицини катастроф.

**Об'єкт та предмет дослідження.** Об'єктом дослідження є аналіз існуючих форм модифікованого гемоглобіну для визначення доцільності та перспективи розробки штучних кровозамінників при застосування їх у трансфузіології.

**Результати дослідження.** У сучасній трансфузіології тенденція використання донорської крові та її компонентів щороку зменшується. Це пов'язано, насамперед, зі зменшенням кількості донорів крові. В Україні лише 1,4% жителів є донорами крові, коли у Германії цей показник складає 6,21 %, у Італії – 5,5%, у Польщі – 3,1%, а у світі близько 1,5%. За оцінкою Всесвітньої організації охорони здоров'я щорічна світова потреба в донорській крові складає 100 мільйонів одиниць. За даними Міністерства охорони здоров'я України за останні десять років число донорів у нашій країні знизилась на 53,8% і складає лише 1,4% від численості населення.

Окрім проблем, що пов'язані з недостатньою кількістю донорів значне місце займає також проблема біологічної безпеки гемотрансфузій. Основним аспектом є ризик передачі інфекцій, що передаються кров'ю (ВІЛ-інфекція, гепатити С і В, сифіліс тощо) при переливанні крові та її компонентів. Для підтвердження безпечності крові необхідне проведення значної кількості тестів, що викликає значне зростання вартості дози донорської крові та проведення яких не дає змогу остаточно гарантувати повну безпеку реципієнта. Більшість посттрансфузійних ускладнень пов'язані з імунологічною реакцією, оскільки переливання крові це, по суті, переливання біологічного антигенного матеріалу від донора до реципієнта. Суттєвою проблемою переливання цільної крові є присутність в ній лейкоцитів – носіїв антигенів системи HLA (повторні гемотрансфузії можуть викликати пірогенні імунні реакції негемолітичного типу). Іншою суттєвою проблемою є зберігання донорської крові та її компонентів. Незважаючи на те, що свіжозаморожену плазму крові можливо зберігати достатньо тривалий термін – до двох років, еритроцитарна маса, навіть за використання найсучасніших гемоконсервантів, починає втрачати здатність переносити кисень вже на 10 добу зберігання, а на 21 добу еритроцити повністю втрачають 2,3-дифосфогліцерату.

Тому, проблема створення штучних кровозамінників з газотransпортною функцією є важливою та актуальною, оскільки вони мають певні переваги в порівнянні з донорською кров'ю, а саме: незалежність від кількості донорів та їх групи крові, відсутність ризику імунологічного конфлікту, відсутність вірогідності перенесення інфекційних захворювань, тривалий термін зберігання, здатність циркулювати в кровоносному руслі реципієнту зі зберіганням газотransпортної функції, можливість промислового виробництва.

Перші спроби використання вільного гемоглобіну (гемолізованих еритроцитів) були зроблені ще в 1768 р, проте були виявлені суттєві побічні ефекти: внутрішньо судинне згортання і серцево-судинна недостатність. Пізніше, в 1949 р, W.R. Amberson і співавтори опублікували статтю про успішне використання розчину гемоглобіну. Але знову був зареєстрований ряд побічних ефектів: вазоконстрикція, ниркова недостатність, абдомінальний біль. Вже понад п'ятдесят років вчені намагаються розробити штучну кров на основі гемоглобіну (вперше дослідження були опубліковані у 1957 г.). Здавалось, що незабаром буде створений газотransпортний гемоглобіновий кровозамінник, але виникали нові проблеми, причин яких було декілька: молекули гемоглобіну не можливо вводити до кров'яного русла у вільному вигляді, оскільки гемоглобін миттєво зв'язується з білками плазми,

**Сучасні матеріали і технології виробництва виробів  
широкого вжитку та спеціального призначення**

*Промислова фармація*



наприклад альбуміном, і перетворюється в гаптоглобін який утилізується в нирках, кістковому мозку та селезінці. Цей процес може привести до гемоглобінурії і тромбозу судин.

Оскільки в крові гемоглобін знаходиться всередині еритроцитів, виникла ідея помістити його в мікрокапсулу. Чверть століття вчені зробили оболонку капсули. Досліди на тваринах показали, що такі штучні клітини виживають в кровотоці лише кілька годин, імунна система організму розпізнає їх як «порушників», знешкоджує і видаляє залишки з системи кровообігу. При цьому виникає сильна алергічна реакція. Складним також є створення еритроцитів відповідної форми, адже еритроцит має унікальну властивість змінювати форму в залежності від того, у якій частині кров'яного русла він знаходиться. Його форма – тороподібний диск, – надає йому еластичність і велику поверхню для обміну газами. Штучний еритроцит можна зробити лише сферичним, а значить, і менш еластичним.

Необхідно зазначити, що препарати модифікованого гемоглобіну не повинні володіти антигенними властивостями. Препарати на основі модифікованого гемоглобіну повинні досить довго залишатися в системній циркуляції і не елімінувати шляхами, властивими елімінації вільного гемоглобіну. Цілий ряд фізико-хімічних властивостей даних препаратів (онкотичного, осмотичність, в'язкість, реологія) не повинні істотно відрізнятися від таких у нативній крові.

В цілому на даний час розроблено наступні види кровозамінників з газотранспортною функцією на основі модифікованого гемоглобіну (НВОС – Hemoglobin-Based Oxygen Carriers):

1. Гемоглобін, поперечно зв'язаний діаспіріном – HemAssist (Baxter, Deerfield, США), де  $\alpha$ -ланцюги за допомогою поперечних зв'язків зв'язуються за допомогою діаспірину. У зв'язку зі збільшенням летальності при використанні даної групи препаратів припинені.

2. Полімеризований людський гемоглобін – PolyHeme (Northfield Laboratories, Evanston, США), пірідоксал гемоглобін – отримують з донорських еритроцитів з простроченим терміном зберігання. Третя стадія клінічних випробувань продемонструвала збільшення рівня летальності при його використанні.

3. Полімеризований коров'ячий гемоглобін – Hemopure, НВОС-201 (OPK Biotech, Cambridge, США, Росія), препарат на основі коров'ячого гемоглобіну, полімеризованого глутаральдегідом. У 2002 р після розгляду результатів клінічних випробувань препарату Hemopure FDA запропонувало компанії Віоріге провести додаткові дослідження його ефективності і безпеки, однак у серпні 2009 р була отримана остаточна відмова на проведення подальших випробувань препарату.

Аналогічний препарат, який отримав назву Oxyglobin або НВОС-301, являє собою єдиний кровозамінник з газотранспортною функцією на основі модифікованого гемоглобіну, який дозволений FDA в США і Європейською комісією в країнах Євросоюзу для використання у ветеринарній практиці.

4. Гемоглобін рафімер – Hemolink (Hemosol Research Corporation, Mississauga, Канада), в даному препараті  $\beta$ -ланцюги гемоглобіну поперечно зв'язують О-раффінозу, обумовлюючи полімеризацію гемоглобіну. Препарат виявився кардіотоксичним.

5. Гемоглобін, модифікований малеїмідактинованим поліетиленгліколем – Hemospan, МР4ОХ (Sangart Inc., San Diego, США), подібна модифікація гемоглобіну дозволяє укрупнити молекулу гемоглобіну. Дана група препаратів викликає мінімальну вазоконстрикцію, але супроводжується артеріальною гіпертензією. Проводиться ряд клінічних випробувань.

**Висновки.** В результаті проведених аналітичних досліджень встановлено, що на даний час єдиним дозволеним для використання у ветеринарній практиці в країнах Євросоюзу та в США кровозамінником з газотранспортною функцією на основі модифікованого гемоглобіну є препарат Oxyglobin або НВОС-301, тому розробка препаратів для застосування у трансфузіології на основі модифікованого гемоглобіну є важливим та актуальним.

**Ключові слова:** модифікований гемоглобін, трансфузіологія, кровозамінник з газотранспортною функцією.