© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016 УДК 615.837.3.03:616.006.4.04].015.44

Воробьев А.И.^{1,2}, Горгидзе Л.А.², Захаров В.Н.³, Чечеткин В.Г.⁴, Кременецкая О.С.¹, Шевелев А.А.², Шкловский-Корди Н.Е.²

ВЛИЯНИЕ УДАРНО-ВОЛНОВОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ МИКРОСЕКУНДНОГО ДИАПАЗОНА НА ОПУХОЛЕВЫЕ КЛЕТКИ

¹ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН, 119991, г. Москва, Россия; ²ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия; ³ФНПЦ АО «Московский радиотехнический институт» РАН, 117519, г. Москва, Россия; ⁴ФГБУН «Институт прикладной математики им. М.В. Келдыша» РАН, 125047, г. Москва, Россия

Исследована возможность разрушения или структурных изменений злокачественных опухолевых клеток при воздействии на них коротких (микросекундного диапазона) ударно-волновых импульсов. Показано, что при воздействии на крупные опухолевые клетки ударно-волновых импульсов микросекундного диапазона наблюдаются изменения в структурной организации хроматина ядра, при этом удалось достигнуть эффекта повреждения именно опухолевых клеток, оставив неизменными здоровые.

Ключевые слова: злокачественные опухоли; лимфома; хроматин; ударно-волновое воздействие; ультразвук.

Для цитирования: Воробьев А.И., Горгидзе Л.А., Захаров В.Н., Чечеткин В.Г., Кременецкая О.С., Шевелев А.А., Шкловский-Корди Н.Е. Влияние ударно-волнового воздействия микросскундного диапазона на опухолевые клетки. *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61(2): 81-87. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-2-81-87

Vorobiev A.I.^{1,2}, Gorgidze L.A.¹, Zakharov V.N.³, Chechetkin V.G.⁴, Kremenetskaya O.S.¹, Shevelev A.A.¹, Shklovskiy-Kordi N.E.¹ INFLUENCE OF THE SHOCK-WAVE PULSES OF MICROSECOND-RANGE ON TUMOR CELLS

¹Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology, Moscow, 119991, Russian Federation; ²National Research Center for Hematology, Moscow, 125167, Russian Federation; ³Moscow Radiotechnical Institute of Russian Academy of Sciences, Moscow, 117519, Russian Federation; ⁴Keldysh Institute of Applied Mathematics of Russian Academy of Sciences, Moscow, 125047, Russian Federation

The possibility of destruction or structural changes of tumor cells exposed to short (microsecond range) shock-wave pulses was investigated. It was shown that changes in the structural organization of the nuclear chromatin were observed under the influence of shock-wave pulses of microsecond range on large tumor cells. The effect of tumor cells damage was achieved, normal cells remained to be intact.

K e y w o r d s : malignant tumors; lymphoma; chromatin; shock-wave influence; ultrasound.

For citation: Vorobiev A.I., Gorgidze L.A, Zakharov V.N., Chechetkin V.G., Kremenetskaya O.S., Shevelev A.A., Shklovskiy-Kordi N.E. Influence of the shock-wave pulses of microsecond-range on tumor cells. *Hematology and Transfusiology. Russian journal (Gematologiya i transfusiologiya)*. 2016; 61(2): 81-87. (in Russian). DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-2-81-87

Acknowledgments. The authors thank for fruitful discussions Vera A. Khokhlova. Funding. The study was supported by Grant of the President of Russian Federation (HIII 96-15-98100) and RFBR 13-07-00967, 13-07-00847, 14-07-00904, 16-29-12998, 16-07-01140, 16-07-01047A. Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 30 Jan 2016 Accepted 10 May 2016

. .

Истоки этой работы восходят к середине 1950-х годов, когда в лаборатории, руководимой Андреем Константиновичем Буровым, были поставлены первые опыты по исследованию воздействия мощных ультразвуковых (УЗ) волн на злокачественные опухоли животных, а позднее и человека. В работе принимал участие коллектив онкологов, возглавляемый акад. Н.Н. Блохиным. В лаборатории разрабатывали мощные УЗ-излучатели и с повышением мощности ярче проявлялись биологические эффекты ультразвука. Одновременно были сделаны пионерские работы в области, позднее получившей название нелинейной акустики [1, 2].

В 1960-х годах при изучении морфологии клеток острого лейкоза было обращено внимание на опухолевую прогрессию [3–5]: в рецидивах опухолевые клетки увеличивают свои площадь и наращивают искажения геометрии формы [6, 7]. Ясно, что форма, размеры клеток в препарате представляют собой артефакт, но артефакт абсолютно закономерный. Когда были измерены площади лейкозных клеток в начале болезни и в рецидиве, всегда обнаруживалось увеличение периметра, т.е. степень искажений формы и при этом оказалось,

Для корреспонденции:

For correspondence:

Information about authors:

Шкловский-Корди Никита Ефимович, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, Москва, Россия. E-mail: nikitashk@gmail.com.

Shklovskiy-Kordi Nikita E., BD, PhD, senior researcher Hematological Research Center, 125167, Moscow, Russia. E-mail: nikitashk@gmail.com.

Vorobiev A.I., http://orcid.org/0000-0003-2531-1561, Researcher ID: L-2684-2013; Gorgidze L.A., http://orcid.org/0000-0001-5235-2356, Researcher ID: P-8181-2014; Zakharov V.N., http://orcid.org/0000-0002-2720-5327; Chechetkin V.G., http://orcid.org/0000-0002-9534-0475; Kremenetskaya O.S., http://orcid.org/0000-0002-9849-6416, Researcher ID: N-6388-2014; Shevelev A.A., http://orcid.org/0000-0001-5480-6374; Shklovskiy-Kordi N.T., http://orcid.org/0000-0002-1413-1154, Researcher ID is: F-7980-2016.



Рис. 1. Вид типичного ударно-волнового импульса со ступенькой на фронте.

что таким образом можно наблюдать связь между формой клетки и ее опухолевой сущностью. Было обращено внимание на то, что клетки опухоли сплошь и рядом разрушаются при приготовлении препаратов (мазков). Количество разрушенных клеток в диагностических препаратах возрастает по мере прогрессии опухоли. Это не обязательное, но нередкое свойство. Тогда возникла морфологически обоснованная идея попытки механического воздействия на эти клетки, тем более раз они опухолевые, то несут отличный от нормального геном, что может означать большую чувствительность к различным цитотоксическим воздействиям по сравнению с нормальными клетками. Когда исходное повреждение дополняется повреждением лечебными препаратами (цитостатиками), есть основания ожидать, что такая клетка будет менее устойчива и к механическому воздействию [8–12].

Таким образом, возникла идея воздействовать на клетки опухолей ударно-волновыми полями. При этом предполагалось, что вследствие малых размеров клеток реальное воздействие на них будет осуществляться именно на фронте волны, а конкретнее – на искажениях (пикообразных «скачках» – ступеньках) фронта, образующихся при фокусировке (**рис. 1**). При длительности положительной фазы импульса ~0,5–1 мкс длительность таких «скачков» составляет доли наносекунд (нс), что наглядно показано на **рис. 1**: типичный вид ударно-волнового импульса со ступенькой на фронте аппарата Медолит-Т.

Ударно-волновое возмущение представляет собой нечто среднее между ультразвуком и ударной волной. При ударной волне угол наклона фронта много больше угла наклона хвоста, при ультразвуке угол наклона фронта равен углу наклона хвоста, при ударно-волновом импульсе угол наклона фронта немного больше угла наклона хвоста, пачки импульсов в отличие от ультразвука не используются. Длительность пика возмущения единичного ударно-волнового комплекса соответствует длительности УЗ-волны.

УЗ-волны в медицине применяют в диагностических системах с рабочим диапазоном частот от 1 до 30 МГц и мощностью не более 0,05 Вт/см², что минимизирует возможность биологического действия на облучаемые ткани.

В физиотерапии используют ненаправленное УЗ-облучение с частотой 0,8–3 МГц и интенсивностью у поверхности излучающей головки 0,25–3 Вт/см².

Сравнительно новая технология HIFU (фокусированный ультразвук высокой интенсивности) использует частоты 500 КГц – 2 МГц, перепады давления выше 50 МПа и высокую интенсивность в зоне фокусировки (до 2000 Вт/см²) при низкой интенсивности у поверхности трансдьсера (5-8 Вт/см²). Метод НІГU прошел клинические испытания при лечении различных доброкачественных и злокачественных опухолей (фиброиды матки, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, опухоли печени и почек, костные метастазы и др.). В последние годы разработаны модификации HIFU, названные УЗ-гистотрипсией [13], позволяющие осуществлять эмульсификацию тканей на глубине в заданном объеме за счет формирования кавитационного облака (короткие пучки ударно-волновых комплексов длительностью 1-20 мкс) или за счет быстрого локального вскипания ткани и взаимодействия ударных фронтов с образующейся паро-газовой полостью (пучки миллисекундной длительности).

Использованное в настоящей работе экстракорпоральное ударно-волновое воздействие отличается от HIFU низкой частотой подачи импульсов и преобладанием механических эффектов (в том числе кавитационного) над тепловым. Форма одиночной воздействующей волны и уровни перепадов давлений похожи на используемые при гистотрипсии.

Краткий обзор работ по воздействию ударноволновыми импульсами на опухолевые клетки

Вполне естественно, что после внедрения в клиническую практику литотриптерных методов экстракорпорального воздействия, исследователями был проявлен интерес в использовании такого воздействия для лечения других видов заболеваний, в частности опухолей [14–16].

В США и Японии опубликованы результаты по дезинтеграции опухолей и подавлению роста опухолей при использовании литотриптерного воздействия совместно с противоопухолевыми препаратами [15, 17–19]. Вследствие того, что амплитуды воздействия были достаточно большими (для литотрипсии характерны амплитуды воздействия в 60–110 МПа при длительностях ~0,5–1,2 мкс), воздействие сказывалось, в том числе негативно, и для здоровых клеток [20–22].

Первые в нашей стране работы, проведенные на белых лабораторных крысах в 7-м Центральном военном клиническом авиационном госпитале (ныне Филиал 1 ФГКУ «Главный военный



Рис. 2. Схема ударно-волнового воздействия на опытный образец ткани лимфатического узла.

клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России), в целом подтвердили ранее опубликованные результаты. Более подробные исследования были проведены в Новосибирске в институте гидродинамики им. М.А. Лаврентьева Сибирского отделения РАН [23, 24].

Использовали амплитуды в 25–45 МПа с длительностью импульсов ~0,5–1,0 мкс, создаваемых короткофокусной (60 мм) линзой с электромагнитным способом инициирования пучка. Работы по ударно-волновому воздействию (УВВ) проводили на клетках асцитной опухоли Кребс-2. Базовая идея работы – понизить количество опухолевых клеток, которые «ускользнули» от химиотерапии. Были сделаны следующие выводы:

• УВВ оказывает повреждающее действие на опухолевые клетки, которое может приводить к их гибели; количество погибших клеток в период УВВ находится в прямой зависимости от количества поданных импульсов;

• УВВ практически не влияет на функциональную активность оставшихся жизнеспособных опухолевых клеток, о чем свидетельствует прогрессивный рост опухоли при последующей прививке этих клеток мышам;

• УВВ существенно повышает чувствительность опухолевых клеток к противоопухолевому препарату циклофосфану, в результате чего противоопухолевый эффект химиопрепарата в значительной степени усиливается;

• относительно длительный интервал времени между УВВ и введением химиопрепарата (30 мин) позволяет говорить об устойчивых изменениях функциональных свойств мембраны;

 УВВ приводит к существенным изменениям мембранной проницаемости клеток, что доказывается прямыми измерениями методом рентгенофлюоресцентного анализа;

 обнаружение свободных радикалов после УВВ допускает возможность свободно-радикального механизма изменения мембранной проницаемости; предполагается, что образуются свобод-





Рис. 3. Внешний вид аппарата Медолит-Т.

ные радикалы, прежде всего из перекиси водорода, которая всегда имеется внутри клетки в сравнительно больших количествах.

Кроме того, в этих работах предполагается, что основной механизм воздействия – кавитационный.

Основной целью настоящего исследования является определение возможности разрушения опухолевых клеток человека за счет воздействия на них короткими и сверхкороткими ударноволновыми импульсами, создаваемыми в водной среде и фокусируемыми на зону интереса.

Задачи данного исследования:

• определение возможности разрушения или структурных изменений опухолевых клеток при воздействии на них коротких (микросекундного диапазона) ударно-волновых импульсов;

• определение характера воздействия на опухолевые и нормальные клетки.

Материал и методы

Исследования проводили *in vitro*. В качестве исследуемых образцов были выбраны лимфатические узлы (ЛУ) больных с двумя принципиально разными опухолями – диффузной В-крупноклеточной лимфомой (В-ККЛ) и раком с метастазами в ЛУ. В обоих случаях нормальная ткань ЛУ замещается крупными атипичными опухолевыми клетками, однако в небольшом количестве остаются также мелкие и средние реактивные лимфоидные клетки зрелого вида.

Биопсированный материал (фрагмент ЛУ) помещали в раствор Хенкса сразу же после операции, при поддерживаемой температуре ~35°С. Через 1–1,5 ч (после транспортировки материала от места забора проб к месту обработки) делали отпечатки с ткани ЛУ («нулевая точка» эксперимента) с целью установления факта сохранения морфологической картины материала при транспортировке. Далее материал делили на две порции, одну из которых считали контрольной (без УВВ), а вторую – опытной.

Предназначенную для исследований пробу опытного образца объемом ~1 см³ размещали в эластичной



Рис. 4. Контрольная проба непосредственно после транспортировки.

мембране с толщиной стенки ~0,2 мм, в которую добавляли ~8–10 см³ раствора Хенкса.

Эластичную мембрану закрепляли на подушке (см. схему воздействия на **рис. 2**) излучателя аппарата Медолит-Т (**рис. 3**) (регистрационное удостоверение № ФС 02262004/1379–05). Между подушкой и эластичной емкостью помещали слой УЗ-геля для прохождения ударно-волнового пучка к биообъекту без потерь. Ткань ЛУ совмещали с ударно-волновым фокусом излучателя аппарата Медолит-Т.



Рис. 5. Отпечаток опытной пробы непосредственно после ударно-волнового воздействия.



Рис. 6. Состояние опытной пробы через 1,5 ч после ударноволнового воздействия.



Рис. 7. Состояние контрольной (необработанной) пробы в то же время, что и проба на рис. 6.

Подавали 2000 ударно-волновых импульсов с частотой 4 Гц (полное время обработки не более 8,5 мин) с перепадом давления от 20 до 40 МПа, длительностью ударно-волнового импульса от 0,8 до 1,3 мкс с крутизной его фронта от 0,3 до 0,4 мкс. Объемный размер ударноволнового фокуса с величиной амплитуды не менее 0,5 от максимума составлял ~2 см³. Непосредственно после ударно-волновой обработки с опытного материала делали отпечатки. Затем обработанный и контрольный материалы помещали в транспортную тару, и следующий контроль проводили после его доставки (через 1,5 ч) к месту забора проб.

Спустя 1,5–5 ч после УВВ делали следующие отпечатки с ткани ЛУ в контрольной и опытной пробах.

Затем проводили анализ всего объема контрольных и обработанных проб.

Результаты

Описание эксперимента

Исследование влияния УВВ на клетки ЛУ с поражением диффузной В-ККЛ.

На **рис. 4** показано состояние контрольной пробы после транспортирования материала от места забора к месту обработки.

На **рис. 5** показано состояние опытной пробы непосредственно после УВВ. В отличие от контрольной пробы (см. **рис. 4**) ядра опухолевых кле-



Рис. 8. Состояние обработанной пробы через 3 ч после ударноволнового воздействия.



Рис. 9. Состояние контрольной (необработанной) пробы через 3 ч после ударно-волнового воздействия на опытную пробу.

ток стали значительно светлее из-за видимых изменений, произошедших в структуре хроматина: хроматин представляет собой хаотично расположенные тонкие нити, напоминающие хромонемы в профазе митоза.

На рис. 6 показано состояние пробы спустя 1,5 ч после ударно-волнового воздействия (или непосредственно в месте забора проб после обратной транспортировки). Хроматин крупных опухолевых клеток, также как и после непосредственного ударно-волнового воздействия (см. рис. 5), нитчатый, однако нити стали примерно в 2 раза толще. Как видно из рис. 5 и рис. 6, воздействию подвергаются только крупные опухолевые клетки, хроматин малых лимфоцитов остается интактным.

На **рис.** 7. показано состояние контрольной (необработанной) пробы в то же время, что и проба на **рис.** 6. Крупные опухолевые клетки содержат хроматин в виде множественных глыбок, как и в «нулевой точке» эксперимента.

На **рис. 8** показано состояние опытной пробы через 3 ч после УВВ. Хроматин ядер ничем не отличается от хроматина в контрольных (не подвергшихся ударным воздействиям) клетках.



Рис. 11. Состояние обработанной пробы через 2 ч после ударно-волнового воздействия.

На **рис. 9** показано состояние контрольной (необработанной) пробы через 3 ч после ударноволнового воздействия. Крупные опухолевые клетки содержат хроматин глыбчатого вида как и во всех отпечатках, сделанных на более ранних сроках.

Исследования влияния ударно-волнового воздействия на пробы ЛУ с метастазами рака.

На **рис.** 10 показано состояние контрольной пробы («нулевая точка» эксперимента) непосредственно перед УВВ. Хроматин ядер – мелкозернистый, зерна тесно прилегают друг к другу, ядра клеток темные.

На **рис.** 11 показано состояние пробы через 2 ч после УВВ. Видно, что произошли изменения в организации хроматина – из мелкозернистого хроматин стал нитчатым, хроматиновые нити четко отделены одна от другой, в результате чего ядра клеток стали более светлыми.

На **рис.** 12 показано состояние контрольной (необработанной) пробы в то же время, при которой осуществлялся контроль обработанной пробы на **рис.** 11. Клетки ничем не отличаются от первого контроля.

На рис. 13 показано состояние обработанной пробы через 4 ч после УВВ. Хроматиновые нити



Рис. 10. Состояние контрольной необработанной пробы («нулевая точка»).



Рис. 12. Состояние контрольной (необработанной) пробы через 2 ч. Клетки ничем не отличаются от первого контроля.



Рис. 13. Состояние обработанной пробы через 4 ч после ударно-волнового воздействия.

плотнее расположены друг к другу, чем через 2 ч после УВВ.

На **рис.** 14 показано состояние контрольной (необработанной) пробы в то же время (через 4 ч), при которой осуществлялся контроль обработанной пробы на **рис.** 13. Крупные клетки со светлыми ядрами – раковые клетки, мелкие клетки с темным и плотными ядрами – лимфоциты.

Выводы

1. При воздействии на крупные опухолевые клетки ударно-волновых импульсов микросекундного диапазона наблюдаются изменения в структурной организации хроматина ядра. Хроматин из мелко-глыбчатого становится нитчатым, напоминая хромонемы в митотических (профазных клетках).

2. Максимальное разрыхление хроматина наблюдается сразу после УВВ и через 1,5 ч после него. Через 3 ч хроматин начинает возвращаться в исходное состояние, через 5 ч обработанные клетки ничем не отличаются от клеток в контроле.

3. Воздействию подвергаются только крупные опухолевые клетки, организация хроматина в мелких зрелых лимфоцитах, присутствующих на срезе одновременно с опухолевыми клетками, не меняется.

4. Проведенная работа подтверждает результаты новосибирских исследователей. Существенным отличием является то, что в настоящей работе удалось достигнуть эффекта дезорганизации ядерного аппарата именно опухолевых клеток, оставив неизменными здоровые клетки. Раньше достичь этого результата не удавалось.

Таким образом, в дальнейшем переход в изучении влияния на опухолевую клетку с ударноволнового воздействия на УЗ-излучение терапевтической мощности, возможно, с меньшими, чем при гистотрипсии, перепадами давления, но в сочетании с лекарственными препаратами, позволит дополнительно проявиться таким тканевым эффектам, как тепловой и сонодинамический,



Рис. 14. Состояние контрольной пробы через 4 ч.

и лучше дифференцировать границы чувствительности опухолевой и здоровой клетки.

Благодарности. Авторы выражают благодарность за плодотворное обсуждение Вере Александровне Хохловой.

Финансирование. Исследование было поддержано грантом Президента Российской Федерации (НШ 96-15-98100) и грантами Российского фонда фундаментальных исследований №13-07-00967, 13-07-00847, 14-07-00904, 16-29-12998, 16-07-01140, 16-07-01047А.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Буров А.К., Андреевская Г.Д. Воздействие ультра-акустических колебаний высокой интенсивности на злокачественные опухоли у животных и человека. Доклады академии наук СССР. 1956; 106(3): 445–448.
- 2. Буров В.А., Дмитриева Н.П., Руденко О.В. Нелинейный ультразвук: разрушение микроскопических биокомплексов и нетепловое воздействие на злокачественную опухоль. Доклады академии наук. 2002; 383(3): 401–4.
- Воробьев А.И., Пяткин Е.К. Опухолевая прогрессия при лейкозах и ретикулезах. В кн.: И.А. Кассирский, ред. Генетика в гематологии. М.: Медицина; 1967: 316–27.
- Воробьев А.И. Опухолевая прогрессия и некоторые вопросы патогенеза лейкозов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1968.
- 5. Воробьев А.И. Опухолевая прогрессия в патогенезе лейкозов. Клиническая медицина. 1970; 4: 62–9.
- Воробьев А.И., Бриллиант М.Д. Изменение размеров ядер патологических клеток. Материалы научно-практических работ 6-й клинической больницы Минздрава СССР. М.; 1968.
- Воробьев А.И., Бриллиант М.Д. Связь изменений ядер патологических клеток с некоторыми особенностями патогенеза хронического лимфолейкоза. Материалы краевой конференции терапевтов и гематологов «Современные проблемы хронического лимфолейкоза». Сочи; 1972.
- 23. Мастихин И.В., Николин В.П., Чесленко В.С., Зеленцов Е.Л., Майер В.А., Дикалов С.И. Повышение чувствительности опухолевых клеток к циклофосфану в результате ударно-волнового воздействия. Доклады академии наук. 1995; 342(2): 262–4.
- 24. Тесленко В.С. Воздействие ударных волн и цитостатиков на опухолевые клетки. В сборнике научных трудов 3-го научного семинара СНГ по акустике неоднородных сред Института гидродинамики им. М.А. Лаврентьева Сибирского отделения РАН. 1995; Вып. 110. Акустика неоднородных сред: 170–6.

REFERENCES

1. Burov A.K., Andreevskaya G.D. Exposure to ultrahigh intensity acoustic waves on malignant tumors in animals and humans. *Reports of the Academy of Sciences of the USSR. Russian journal (Doklady akademii nauk SSSR)* 1956; 106(3): 445–8. (in Russian)

- Burov V.A., Dmitrieva N.P., Rudenko O.V. The non-linear ultrasound: the destruction of microscopic biological complexes and non-thermal effects on malignant tumor. *Reports of the Academy of Sciences. Russian journal (Doklady akademii nauk).* 2002; 383(3): 401–4. (in Russian)
- Vorobiev A.I., Pyakin E.K. Tumor progression in leukemia and reticulosis. In: I.A.Kassirskiy, ed. *Genetics in hematology*. Moscow: Medicina; 1967: 316–27. (in Russian)
- 4. Vorobiev A.I. Tumor progression and pathogenesis of leukemia a few questions. Dis. Moscow; 1968. (in Russian)
- Vorobiev A.I. Tumor progression in the pathogenesis of leukemia. *Clinical Medicine. Russian journal (Klinicheskaya meditsina).* 1970; 4: 62–9. (in Russian)
 Vorobiev A.I., Brilliant M.D. Changing the nuclei pathological
- 6. Vorobiev A.I., Brilliant M.D. Changing the nuclei pathological cell size. *Materials of scientific-practical works of the 6th Clinical Hospital of the Ministry of Health SSSR*. Moscow; 1968. (in Russian)
- 7. Vorobiev A.I., Brilliant M.D. Communication changes nuclei abnormal cells with some features of the pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. *In: Modern problems of chronic lymphocytic leukemia: Proceedings of the: regionary physicians and hematologists conference.* Sochi; 1972. (in Russian)
- Kremkau F.W., Kaufmann J.S., Walker M.M., Burch P.G., Spurr C.L. Ultrasonic enhancement of nitrogen mustard cytotoxicity in mouse leukemia. *Cancer*. 1976; 37(4): 1643–7.
- Rosenthal I., Sostaric J.Z., Riesz P. Sonodynamic therapy a review of the synergistic effects of drugs and ultrasound. *Ultrason Sonochem*. 2004; 11(6): 349–63.
- Yang S., Wang P., Wang X., Zhang K., Zhang X., Liu Q. Efficacy of combined therapy with paclitaxel and lowlevel ultrasound in human chronic myelogenous leukemia cell line K562. *J. Drug. Target.* 2013; 21(9): 874–84. doi: 10.3109/1061186X.2013.830309.
- 11. He H., Yu T., Zhang Y. The interaction between a drug and ultrasound in sonochemotherapy against ovarian cancers. *Ultraschall Med.* 2012; 33(3): 275–82. doi: 10.1055/s-0029-1245876.
- Espinosa S., Asproulis N., Drikakis D. Chemotherapy efficiency increase via shock wave interaction with biological membranes: a molecular dynamics study. *Microfluidics and nanofluidics*. 2014; 16(4): 613–22. ISSN 1613-4982
- 13. Khokhlova V.A., Fowlkes J.B., Roberts W.W., Schade G.R., Xu Z., Khokhlova T.D., et al. Histotripsy methods in

mechanical disintegration of tissue: Towards clinical applications. *Int. J. Hyperthermia.* 2015; 31(2): 145–62. doi: 10.3109/02656736.2015.1007538.

- Randazzo R.F., Chaussy C.G., Fuchs G.J., Bhuta S.M., Lovrekovich H., deKernion J.B. The in vitro and in vivo effects of extracorporeal shock waves on malignant cells. *Urol. Res.* 1988; 16(6): 419–26.
- 15. Delius M. Biological effect of shock waves-more than "just" lithotripsy? *Zentralbl Chir.* 1995; 120(4): 259–73.
- Lukes P., Fernández F., Gutiérrez-Aceves J., Fernández E., Alvarez U.M., Sunka P., et al. Tandem shock waves in medicine and biology: a review of potential applications and successes. *Shock Waves*. 2015; 26(1): 1–23. doi: 10.1007/s00193-015-0577-0
 Benes J., Pouckova P., Zeman J., Zadinova M., Sunka P., Lukes P.,
- Benes J., Pouckova P., Zeman J., Zadinova M., Sunka P., Lukes P., Kolarova H. Effects of tandem shock waves combined with photosan and cytostatics on the growth of tumours. *Folia Biol.* (*Praha*). 2011; 57(6): 255–60.
- Clayman R.V., Long S., Marcus M. High-energy shock waves: in vitro effects. *Am. J. Kidney Dis.* 1991; 17(4): 436–44.
- Hoshi S., Orikasa S., Suzuki K., Saitoh T., Takahashi T., Yoshikawa K., et al. High-energy underwater shock wave treatment for internal iliac muscle metastasis of prostatic cancer: a first clinical trial. *Jpn. J. Cancer Res.* 1995; 86(5): 424–8.
- 20. Marano F., Argenziano M., Frairia R., Adamini A., Bosco O., Rinella L., et al. Doxirubicin-loaded nanobubbles combined with exstracorporel shok waves: basis for a new drug delivery tool in anaplastic thyroid cancer. *Thyroid.* 2016: http://www.amedeo. com/medicine/thy/thy2.htm
- Stephenson T.J. Extracorporeal gall bladder lithotripsy a review of tissue and cellular effects. *J. Pathol.* 1996: 179(1): 4–9.
 Plaisier P.W., van der Hul R.L., Terpstra O.T., Bruining H.A.
- Plaisier P.W., van der Hul R.L., Terpstra O.T., Bruining H.A. Current role of extracorporeal shockwave therapy in surgery. *Br. J. Surg.* 1994; 81(2): 174–81.
 Mastikhin I.V., Nikolin V.P., Cheslenko V.S., Zelentsov E.L.,
- Mastikhin I.V., Nikolin V.P., Cheslenko V.S., Zelentsov E.L., Mayer V.A., Dikalov C.I. Increasing the sensitivity of tumor cells to cyclophosphamide in the results, those shock-wave action. *Reports of the Academy of Sciences. Russian journal (Doklady akademii nauk).* 1995; 342(2): 262–4. (in Russian)
- 24. Teslenko V.S. The effect of the shock waves and cytostatic drugs on tumor cells. Proceedings of the 3rd CIS scientific seminar on the acoustics of inhomogeneous media, Institute of Hydrodynamics n.a. M.A. Lavrentieva of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences. 1995; Issue 110: 170–6. (in Russian) Поступила 30.01.16

Принята к печати 10.05.16

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016 УДК 616.38:614.2

Парамонов И.В.^{1,2}, Попцов А.Л.², Рылов А.В.¹

ОПЫТ ВНЕДРЕНИЯ СИСТЕМЫ УТВЕРЖДЕНИЯ ДОНОРОВ ПЛАЗМЫ ДЛЯ ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ

¹ФГБУН Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России, 610027, г. Киров, Россия; ²ФГБУ Российский медицинский научно-производственный центр «Росплазма» ФМБА России, 610002, г. Киров, Россия

Оценивали частоту выявления маркеров вируса гепатита В (ВГВ), вируса гепатита С (ВГС) и вируса иммунодефицита человека первого и второго типов (ВИЧ-1/ВИЧ-2) среди доноров плазмы для фракционирования за период 2012–2013 гг. Частота встречаемости маркеров гемотрансмиссивных инфекций (ГТИ) среди доноров плазмы для фракционирования составила для ВИЧ-1/ВИЧ-2 0,03–0,07%, для ВГВ 0,15–0,21% и для ВГС 0,35–0,37%. Эти показатели в 1,5–2 раза ниже, чем общероссийские показатели, полученные по результатам деятельности службы крови в 2012 и 2013 гг. В группе «утвержденных» доноров маркеры ВИЧ-1/ВИЧ-2, ВГВ и ВГС выявлялись существенно реже (более чем в 10, 20 и 23 раза соответственно), чем среди потенциальных доноров плазмы. Проведена эпидемиологическая оценка популяции доноров плазмы (Plasma Protein Therapeutics Association – PPTA). Полученные данные свидетельствуют об эффективности внедренной системы допуска доноров к донациям плазмы для фракционирования, всответствующий требованиям международных отраслевых стандартов качества РРТА.

Ключевые слова: плазма для фракционирования; доноры.

Для цитирования: Парамонов И.В., Попцов А.Л., Рылов А.В. Опыт внедрения системы утверждения доноров плазмы для фракционирования. *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61(2): 87-91. DOI:10.18821/0234-5730-2016-61-2-87-91