

**ВЛИЯНИЕ ИНАКТИВАЦИИ ПАТОГЕНОВ НА КАЧЕСТВО И ПОКАЗАТЕЛИ
БИОЛОГИЧЕСКОЙ ПОЛНОЦЕННОСТИ КОМПОНЕНТОВ ДОНОРСКОЙ
КРОВИ**

Чечеткин А.В., Касьянов А.Д., Солдатенков В.Е., Макеев А.Б.
ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и
трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»
(ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России)

191024, г. Санкт-Петербург, 2-ая Советская ул., д 16,
Тел. (812) 274-56-50; e-mail: RNIINT@mail.ru

Резюме. В статье приведены материалы о влиянии методов инактивации патогенов на качество и биологические свойства компонентов крови. Показано, что обработка свежзамороженной плазмы и тромбоцитов методами, основанными на фотохимических реакциях и световом облучении, сопровождается изменениями гемостатического потенциала и степени клинической эффективности, выраженность которых зависит от особенностей действия патогениинактивирующих технологий. Изменения биологической полноценности патогениинактивированных компонентов крови целесообразно учитывать при проведении трансфузионной терапии у больных различного профиля.

Ключевые слова: редукция патогенов, компоненты крови, свежзамороженная плазма, тромбоцитный концентрат, клиническая эффективность.

**INFLUENCE OF PATHOGEN REDUCTION ON QUALITY AND PARAMETERS of
BIOLOGICAL VALUE PARAMETERS OF DONOR'S BLOOD COMPONENTS**

Chechetkin A.V., Kas'janov A.D., Soldatenkov V.E., Makeev A.B.
Federal state budgetary establishment «Russian science research institute of hematology and
transfusiology Federal medico-biologic agency»

194024, St.-Petersburg, 2-nd Sovetskaya str., 16,
Ph. (812) 274-56-50; e-mail: RNIINT@mail.ru

Summary. In article materials about influence of methods of pathogen reduction on quality and biological properties of components of blood are resulted. It is shown, that processing of fresh frozen plasma and platelets by the methods based on photochemical reactions and a light irradiation, is accompanied by changes of haemostatic potential and a degree of clinical efficiency which expressiveness depends on features of action pathogen reduction technologies. Changes of biological value of pathogen reduction components of blood is expedient for taking into account at realization transfusion therapies at patients of a various diseases.

Keywords: pathogen reduction, blood components, fresh frozen plasma, platelet concentrate, clinical efficiency.

Инфекционная и иммунологическая безопасность компонентов донорской крови является важнейшим принципом трансфузиологии. Для соблюдения этого принципа разрабатываются новые методы и технологии, направленные на повышение чувствительности и качества лабораторного тестирования донорской крови на маркеры

гемотрансмиссивных инфекций, внедрение карантинизации свежезамороженной плазмы (СЗП), детекции бактериальной контаминации тромбоцитного концентрата (ТК) и др. В последние годы в Российской Федерации активно внедряются технологии инаktivации (редукции) патогенных биологических агентов (патогенов) в донорских компонентах крови. При имеющихся преимуществах использование таких технологий сопряжено с потенциальным неблагоприятным влиянием на клетки крови и белки плазмы, влекущим за собой снижение эффективности терапевтического действия трансфузионных средств и возникновением неблагоприятных посттрансфузионных реакций (осложнений). Целью работы явился анализ материалов о влиянии инаktivации патогенов на качество и биологическую полноценность компонентов крови.

В настоящее время для инаktivации патогенов в донорских гемокомпонентах используют методы, основанные на фотохимических реакциях, тепловой и световой обработке, использовании растворителя/детергента, нанофилтрации [1, 2, 3]. Основными требованиями к этим методам являются инаktivация биологических агентов и лейкоцитов до безопасного уровня, отсутствие побочных реакций при трансфузии реципиенту, сохранение терапевтической эффективности инаktivированной трансфузионной среды.

В Российской Федерации для редукции (инаktivации) патогенов в плазме применяют фотодинамический метод с добавлением в плазму метиленового синего с последующим облучением видимым светом; добавлением амтосалена и ультрафиолетовым облучением (УФО); применением рибофлавина (витамин В₂) и УФО. За последние 3 года (с 2010 г. по 2013 г.) объем заготовки патогенредуцированной плазмы в учреждениях службы крови России увеличился в 3 раза и достиг 7,6% от всей заготовленной СЗП [4]. В отдельных странах Европы вся плазма для трансфузий подвергается патогенинаktivации (Бельгия, Франция и др.). В других странах значение этого показателя существенно меньше: в Греции – 10%, Германии – 1% [5]. При этом доля различных технологий патогенинаktivации в европейских странах существенно отличается. Так, в Бельгии 96,57% плазмы обрабатывали с помощью добавления метиленового синего с последующим облучением видимым светом, 3,43% – с помощью технологии на основе добавления в плазму амтосалена и УФО. Во Франции 21,79% плазмы инаktivировали с использованием метода «сольвент-детергент», 64,72%

плазмы – с использованием метиленового синего и облучения видимым светом, 13,4% – с помощью технологии добавления в плазму амотосалена и УФО.

Наиболее значительный опыт в Российской Федерации накоплен по использованию фотодинамического метода с применением метиленового синего «Theraflex MB-Plasma». Поглощая световую энергию, краситель образует активные формы кислорода, денатурирующие нуклеиновые кислоты вирусов. Это приводит к быстрому разрушению нуклеиновых кислот гемотрансмиссивных агентов и потере их способности к репликации [6]. После удаления с помощью специальных фильтров содержание красителя в плазме, как правило, не превышает 6 мкг/л. Для патогенинактивации с помощью метиленового синего 12 доз плазмы требуется 2 часа 23 мин, 20 доз – 3 часа 51 мин [7].

Количество метиленового синего, используемого для обработки плазмы, (0,085 мг на одну дозу (250 мл) плазмы) значительно ниже, чем клиническая доза, применяемая при лечении метгемоглобинемии (до 7 мг/кг) и гипотензии, индуцированной высоким содержанием оксида азота (1 мг) [8].

Степень инактивации вирусов с помощью системы «Theraflex MB-Plasma» достигает (в $\log_{10}$) для вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) более чем 4,9, вируса гепатита В (ВГВ) – более 3, модельного вируса гепатита С (ВГС) – более 5,75, для вируса герпеса – более 5,5, парвовируса В19 – более 5 [9, 10]. При этом в ней инактивируются не только вирусы, не тестируемые в крови доноров, а также многие виды возбудителей бактериальных инфекций. Безопасность СЗП, обработанной метиленовой синью, обеспечивается дополнительной лейкофильтрацией и удалением метиленового синего после фотодинамической процедуры.

Однако редукция патогенов в плазме сопровождается определенными изменениями со стороны показателей биологической полноценности компонента крови. По данным F. Equitoni et al. [11], плазма, патогенинактивированная с помощью метиленового синего и лейкофильтрованная после хранения при температуре -27°C ... -39°C , имела сниженную активность факторов VIII, V и фактора Виллебранда, антитромбина III и протеина S по сравнению со стандартной СЗП. Снижение активности фактора Виллебранда после патогенинактивации метиленовым синем может служить объяснением менее выраженной терапевтической эффективности патогенинактивированной плазмы при тромботической тромбоцитопенической пурпуре [12]. По данным D. Krol et al. [13], активность фактора VIII после инактивации

метиленовым синим снизилась с $81,3 \pm 19,5\%$ до $63,2 \pm 17,3\%$ (на 22,2%), содержание фибриногена с $258,73 \pm 43,8$ мг/дл до $218,9 \pm 36,0$ мг/дл (на 15,4%). Аналогичные исследования были проведены отечественными учеными [14]. Установлено, что после инактивации и последующего удаления метиленового синего значения основных гематологических показателей плазмы не изменялись, однако отмечалось незначительное увеличение свободного гемоглобина. При исследовании гемостазиологических показателей зарегистрировано снижение содержания фибриногена и активности фактора свертывания VIII по сравнению с исходным уровнем на 15% и 14% соответственно.

Патогенинактивация снижает активность факторов свертывания VIII и XI независимо от метода получения плазмы (плазмаферез или фракционирование консервированной крови). J. Riggert и соавт. [15] показали, что при удалении лейкоцитов из плазмы при обработке метиленовым синем устраняется их неблагоприятное действие на факторы свертывания. При анализе особенностей клинического использования установлено, что снижение активности факторов свертывания не приводит к увеличению потребностей в объеме плазмотрансфузий у взрослых и детей, при этом снижается частота неблагоприятных посттрансфузионных реакций - 1:728 при переливании карантинизированной плазмы и 1:1433 при трансфузии патогенинактивированной плазмы [16].

Метод «растворитель/детергент» используется для инактивации вирусов, покрытых оболочкой, в пулах плазмы крови. В основе метода лежит инкубация плазмы с органическим растворителем (солвентом) три-(n-бутил)-фосфатом (ТБФ) и детергентом Тритоном X. Реагенты удаляют из плазмы последующей экстракцией и хроматографией. После удаления содержание ТБФ не превышает 2 мкг/мл, детергента – 5 мкг/мл, что значительно ниже пороговой дозы побочного действия этих химических веществ. При обработке этим методом разрывается оболочка вируса, содержащая липиды (ВИЧ, ВГВ, ВГС), что ведет к утрате инфекционности плазмы более чем на $5 \log_{10}$. Однако этот метод не инактивирует вирусы, не содержащие оболочку (например, вирусы гепатита А и Е, парвовирус В19), а также не установлена эффективность метода по отношению к прионам (возбудителям болезни Крейтцфельда-Якоба). Под влиянием обработки методом «растворитель/детергент» в плазме снижается активность факторов V и VIII более чем на 20%, фактора XI, протеина S, α_2 -антиплазмина и α_1 -антитрипсина от 5% до 20% [17]. Кроме того, в такой плазме были выявлены признаки повышенного

фибринолиза как на основании теста генерации тромбина, так и по данным тромбоэластограммы [18]. Имеющиеся изменения в такой плазме требуют осторожного подхода при ее использовании при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания, сепсисе, приобретенных фибринолитических состояниях.

Для инактивации патогенов в плазме используется метод облучения ультрафиолетовым (УФ) светом (320-400 нм) после добавления в компонент производного псоралена – амотосалена HCl (S-59). Соединяясь с нуклеиновыми кислотами, амотосален под действием ультрафиолетового света трансформируется и разрывает связи между нуклеиновыми основаниями, в результате чего репликация вирусов становится невозможной. Обработка амотосаленом плазмы с последующим УФ облучением инактивирует вирусы, в том числе их клеточно-ассоциированные формы (ВИЧ, ВГС, ВГВ, вирус Западного Нила, цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Т-клеточного лейкоза человека I и II типов). Важной особенностью этой технологии является инактивация широкого спектра грамм-положительных и грамм-отрицательных бактерий, простейших, а также лейкоцитов и ингибирование пролиферации Т-клеток.

При сравнительном исследовании показано, что применение амотосалена и УФО сопровождается более интенсивным снижением активности фактора VIII, чем при использовании метиленового синего [19]. При сравнении качества плазмы, полученной обработкой амотосаленом и метиленовым синим, установлено, что СЗП, обработанная амотосаленом, имела более низкие показатели активированного частичного тромбопластинового времени, и более высокие уровни фибриногена и протеина S. Степень снижения факторов Виллебранда, V, VII, VIII, X была одинаковой в плазме при использовании двух методов. Плазма, обработанная метиленовым синим, имела более высокий уровень плазминогена, антитромбина и ингибитора плазмина [20].

Существует проблема удаления продуктов фотохимической реакции амотосалена из гемокомпонентов. Так, по данным L. Lin et al. [21], после обработки веществом амотосаленом в плазме остается от 15 до 22% от его исходного количества в трансфузионной среде. Возможно, с этим связаны возникающие после трансфузии такой плазмы уртикарные высыпания у больных [22]. По данным C. Lehmann [23], после инактивации патогенов с помощью амотосалена в плазме сохранялось 76% активности фактора VIII со средним содержанием 84% в плазме, 96% активности фактора XI со средним содержанием 99%. Потери плазмы составили 24 мл.

Для патогенинактивации плазмы разработана технология, основанная на обработке компонентов рибофлавином (витамином В₂) и последующим облучением УФ светом (265-370 нм). Рибофлавин под воздействием УФ облучения вызывает необратимые повреждения нуклеиновых кислот патогенов и лейкоцитов. С достаточной для обеспечения безопасности трансфузионной терапии степенью снижения инфекционности такая технология позволяет инактивировать вирусы (ВИЧ, ВГС, ВГВ, вирус Западного Нила и др.), бактерии, простейшие, а также полностью ингибировать функциональную активность и пролиферацию моноклеарных клеток, а также продукцию ими цитокинов. После патогенинактивации по этой технологии не требуется удаления из гемокомпонентов продуктов фотохимической реакции и рибофлавина. Установлено, что после обработки рибофлавином нативной плазмы и последующего замораживания/размораживания активность фактора VIII в ней снижается на 21% и 31,9%, фактора IX – 15% и 27%, содержание фибриногена – 28% и 32%, соответственно [24]. Установлено, что после обработки рибофлавином и ультрафиолетом и после последующего хранения в замороженном состоянии в течение от 1 до 2 лет активность фактора VIII составляет 79%, фактора II – 87%, содержание фибриногена – 79%, фактора IX – 81%, фактора XII – 86%, фактора X – 84%. Активность физиологических антикоагулянтов варьировала от 90 до 100%. Активации комплемента не зарегистрировано [25]. Для клинической оценки эффективности патогенинактивированной плазмы использовали протромбиновый тест (ПТ) или протромбиновое время (ПВ) [26] до и после трансфузии (через 1–6 часов и 24–36 часов после трансфузии). После инактивации сохранялось 97% общего белка, 84% активности фактора VIII и 67% содержания фибриногена. Предварительные исследования показали высокий уровень ПВ и ПТ у пациентов после трансфузии.

Совершенствуются и другие методы инактивации патогенов в плазме и ее препаратах, в частности нанофильтрация и пастеризация. Апробирован новый метод инактивации патогенов в плазме, основанный на облучении компонента ультрафиолетовым светом диапазона С и В. Показано, что УФ диапазона С в дозе 1 Дж/см² приводит к инактивации вирусов, за исключением ВИЧ-1. Ультрафиолет В в дозе 2,5 Дж/см² был менее эффективен. Активность факторов свертывания снижалась в среднем от 10% до 20%. Наиболее чувствителен был фактор XI – его активность уменьшалась на 23–29% [3].

В России учеными ОАО «Государственный оптический институт им. С.И. Вавилова» и Российского НИИ гематологии и трансфузиологии создан опытный образец аппаратуры для фотоинактивации гемотрансмиссивных инфекционных агентов в донорской плазме и ее препаратах. Фотоинаktivация проводилась с использованием твердофазного фотосенсибилизатора на основе фуллерена, нанесенного на микрочастицы силикагеля (20 мкм), при облучении светом с длиной волны 460 нм и продолжительностью 30-60 мин. В результате проведенных экспериментов установлено, что при фотоинаktivации наблюдается снижение исходного титра вирусных частиц (модельный вирус гриппа А) на 2,5-5,0 $\log_{10}$. После обработки фотосенсибилизатором на основе фуллерена и последующего облучения в донорской плазме отмечали снижение активности фактора VIII (до 23,7%), фактора Виллебранда (до 18,6%), фибриногена (до 8,1%). При этом содержание белков и их фракций в обработанной плазме не изменялось [27].

В последние годы активно используются методы инаktivации патогенов в ТК. В среднем 8% всего выдаваемого для трансфузий тромбоцитного концентрата в медицинских организациях в России подвергалось в 2013 году процедуре патогенинаktivации [4]. Для инаktivации патогенов в ТК применяют технологии облучения ультрафиолетовым светом (320-400 нм) после добавления в компонент амотосалена и обработку тромбоцитов рибофлавином (витамином В₂) и последующим облучением ультрафиолетовым светом (265-370 нм). Разработаны технологии, позволяющие проводить инаktivацию ТК с помощью УФО без добавления каких-либо химических веществ [28]. При использовании указанных технологий выявлено негативное воздействие фотохимических реакций на гемостатические свойства ТК. Так, было показано, что у гематологических больных с анти-HLA антителами эффективность трансфузии инаktivированными тромбоцитами была ниже (37%) по сравнению с нативными тромбоцитами (93%) [29]. Поскольку продукты деградации амотосалена в основном связываются липидами, высока вероятность образования неоантигенов у тромбоцитов. Анализ более чем 8000 трансфузий патогенинаktivированных ТК и плазмы не выявил повреждения мембран тромбоцитов, идентифицируемых появлением лимфоцитотоксических или тромбоцитспецифических антител у реципиентов [21]. Аналогичные результаты получены и в эксперименте [30]. Анализ результатов трансфузий патогенинаktivированного ТК более чем у 5500 больных выявил, что посттрансфузионные реакции развились у 0,8% реципиентов

(гипотензия, озноб, крапивница и др.), при этом не зарегистрировано ни одного случая острого трансфузионного поражения легких [31].

Показано, что обработка рибофлавином и видимым светом ингибирует пролиферацию лимфоцитов и продукцию ими цитокинов, что предупреждает развитие у больных посттрансфузионной реакции «трансплантат против хозяина» [32]. По данным J. Antoniewicz-Papis et al. [33], инаktivация тромбоцитов с помощью рибофлавина и видимого света более эффективно угнетает активность и выживаемость лимфоцитов, чем гамма-облучение. Приживаемость и длительность циркуляции у реципиентов тромбоцитов, обработанных рибофлавином, находятся в пределах допустимых величин.

Разработка методов инаktivации патогенов в эритроцитных гемокомпонентах сопряжена с объективными трудностями, связанными с высокой светопоглощающей способностью гемоглобина. Имеются данные о клинических исследованиях трансфузий эритроцитов, инаktivированных с помощью вещества S-303 (амусталин) с добавлением глутатиона [34]. Патогенинаktivированные по технологии Интерсепт эритроциты использовали для трансфузий у 25 кардиохирургических больных после операций с искусственным кровообращением. Контрольной группой были реципиенты, которым переливали необработанные S-303 эритроциты. Средний объем трансфузий составил 2,9 доз в каждой группе. Инаktivированные эритроциты показали достаточный прирост эритроцитов после трансфузии у больных. Каких-либо различий между группами по клиническим показателям, частоте и тяжести осложнений выявлено не было, что, по мнению авторов, является основанием для подтверждения безопасности и качества патогенинаktivированных эритроцитов. W. Nussbaumer [35] (США) показал, что применение S-303 в сочетании с глутатионом (конечная концентрация 20 ммоль глутатиона и 0,2 ммоль S-303 на дозу эритроцитов) не влияет качество эритроцитов в процессе их хранения: к 43 суткам содержание гемоглобина в дозе эритроцитов, обработанных S-303, было более 40 г на дозу, гематокрита – в пределах 50-70%, процент гемолиза не превышал 0,8%.

Разработан прототип аппарата для патогенинаktivации цельной крови путем добавления 35 мл раствора, содержащего 500 мкмоль рибофлавина. Смесь облучали ультрафиолетовым светом (80 Дж/мл эритроцитов) [36]. Лабораторные показатели крови были в пределах нормативных величин. Доклинические исследования донорской крови, патогенинаktivированной с помощью рибофлавина и УФО, показали отсутствие

нарастания свободного гемоглобина, значимых изменений гематологических и биохимических показателей в обработанной крови на протяжении 21 суток хранения [37].

Список литературы

1. Yokoyama T. Removal of small non-enveloped viruses by nanofiltration / T. Yokoyama , A.Wakisaka , M. Tanifuji et al. // Vox. Sang. – 2004. – Vol. 86, № 4. – P. 225-229.
2. Heger A. A biochemical comparison of a pharmaceutically licensed coagulation active plasma (Octaplas) with a universally applicable development product (Uniplas) and single-donor FFPs subjected to methylene-blue dye and white-light treatment / A. Heger , J. Römisch , T.E. Svae // Transfus. Apher. Sci. – 2006. – Vol. 35, № 3. – P. 223- 233.
3. Mohr H. Inactivation of pathogens in single units of therapeutic fresh plasma by irradiation with ultraviolet light / H. Mohr , U. Gravemann , T.H. Müller. // Transfusion. – 2009. – Vol. 49, № 10. – P. 2144-2151.
4. Чечеткин А.В. Предупреждение инфицирования ВИЧ при переливании донорской крови и ее компонентов / А.В. Чечеткин, А.Б. Макеев, В.Е. Солдатенков, и др. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.– 2014. – № 4. – С. 64-68.
5. Lozano M. Implementation of pathogen reduction technologies for blood components for transfusion: updated table 2009-2010 / M. Lozano, J.-P. Cazenave, B. Braunig, M.-E. Behr-Gross // European committee (partial agreement) on blood transfusion (CD-P-TS). – Strasbourg, EDQM, 2013. – 4 p.
6. Allain J.P. Protecting the blood supply from emerging pathogens: the role of pathogen inactivation / J.P. Allain, C. Bianco, M.A. Blajchman et al. // Trasfus. Med. Rev. – 2005 – Vol. 19, № 2. – P. 110-126.
7. Strauss-Patko M. Routine fresh frozen plasma manufacture with pathogen inactivation by methylene blue (Theraflex MB–plasma) // Vox. Sang.– 2010. – Vol. 99, Suppl. 1.– P. 253.
8. Shanmugam G. Vasoplegic syndrome – the role of methylen blue // Eur. J. Cardiothorac. Surg.– 2005. – Vol. 28, № 5. – P. 705-710.

9. Müller-Breitkreutz K., Mohr H. Hepatitis C and human immunodeficiency virus RNA degradation by methylene blue/light treatment of human plasma // J. Med. Virol.– 1998. – Vol. 56, № 3. – P. 239-245.
10. Knuever-Hopf J. Human parvovirus in plasma is highly sensitive to methylene blue/light treatment / J. Knuever-Hopf, W. Schaefer, A. Groener et al. // Vox. Sang. – 2010. – Vol. 99, Suppl. 1. – P. 240.
11. Equitoni F. MB–Photoinactivated FFP is effective and safe for treatment of coagulation and bleeding disorders / F. Equitoni, G. Mistretta, M. Hortencio de Medeiros // Vox. Sang. – 2004. – Vol. 87, Suppl. 3. – P. 72.
12. del Rio-Garma J. ADAMTS-13 activity and von Willebrand factor levels in methylene-blue photo-inactivated plasma processed by either the Springe method or an “in house” system / J. del Rio-Garma, A. Pereira, J.L. Arroyo et al. // Vox. Sang. – 2008. – Vol. 95, № 2.– P. 101-115.
13. Krol D. Usefulness of plasma subjected to pathogen reduction for cryoprecipitate production / D. Krol, B. Drybanska, J. Zyla et al. // Vox. Sang. – 2010. – Vol. 99, Suppl. 1.– P. 239.
14. Плугарева И.В., Чечеткин А.В. Оценка качества вирусинактивированной донорской плазмы // Трансфузиология. – 2014. – № 1. – С. 57.
15. Riggert J. Filtration of methylene blue-photooxidized plasma: influence on coagulation and cellular contamination / J. Riggert, A. Humpe, T.J. Legler et al. // Transfusion. – 2001. – Vol. 41, № 1. – P. 82-86.
16. Nussbaumer W. Plasma related side effects (se) of inactivated plasma (methylene-blue treated) vs not inactivated plasma (quarantine stored) in adult and pediatric recipients / W. Nussbaumer, H. Schennach, P. Mayersbach et al. // Vox Sang. – 2014. – Vol. 107, Suppl. 1. – P. 121.
17. Prowse C. Properties of pathogen-inactivated plasma components // Transfus. Med. Rev. – 2009. – Vol. 23. – P. 124-133.
18. [Pitkanen H.](#) Enhanced thrombin generation and reduced intact protein S in processed solvent detergent plasma / H. [Pitkanen](#), A. [Jouppila](#), M.C. [Mowinckel](#) et al. // [Thromb. Res.](#) – 2015. – Vol. 135, № 1. – P. 167-174.
19. Bocquet T. Experience converting from methylene blue to amotosalen treated plasma // Vox Sang. – 2014. – Vol. 107, Suppl. 1. – P. 121

20. Osselaer J.C. Coagulation function in fresh-frozen plasma prepared with two photochemical treatment methods: methylene blue and amotosalen / J.C. Osselaer , C. Debry , M. Goffaux et al. // *Transfusion*. – 2008. – Vol. 48, № 1. – P. 108-117.
21. Lin L. Amotosalen interactions with platelet and plasma components: absence of neoantigen formation after photochemical treatment / L. Lin , M.G. Conlan , J. Tessman et al. // *Transfusion*. – 2005. – Vol. 45, № 10. – P. 1610-1620.
22. de Alarcon P. Fresh frozen plasma prepared with amotosalen HCl (S- 59) photochemical pathogen inactivation: transfusion of patients with congenital coagulation factor deficiencies / P. de Alarcon, R. Benjamin, M. Dugdale et al. // *Transfusion* – 2005.– Vol.45, № 8. – P. 1362-1372.
23. Lehmann C. Pathogen inactivation of single donor plasma / C. Lehmann, S. Rummler, C. Kummer, D. Barz // *Vox. Sang.* – 2010. – Vol. 99, Suppl. 1. – P. 242.
24. Lachert E. Quality control of riboflavin and UV light treated plasma using the Mirasol PRT system / E. Lachert, J. Antoniewicz- Papis, A. Dzieciatkowska et al. // *Vox. Sang.* – 2010. – Vol. 99, Suppl. 1. – P. 255.
25. Bihm D.J. Characterization of plasma protein activity in riboflavin and UV light–treated fresh frozen plasma during 2 years of storage at – 30 degrees C / D.J. Bihm, A. Ettinger, K.A. Buytaert– Hoefen et al. // *Vox. Sang.*– 2010. – Vol. 98, № 2. – P. 108-115.
26. Maia S. Mirasol treated plasma evaluation at centro regional de sangue do Porto (instituto portugues do sangue) Porto, Portugal / S. Maia, M.L. Dobao, L. Queiros, A. et al. // *Vox. Sang.* – 2010. – Vol. 99, Suppl. 1. – P. 245.
27. Голованова И.С. Разработка технологии фотоинактивации патогенов в гемокомпонентах / И.С. Голованова, Т.Д. Муравьева, С.С. Бессмельцев и др. // *Трансфузиология*. – 2014.– № 2.– С. 54-55.
28. Salado W. In vitro evaluation of platelet concentrates pathogen reduced with Theraflex UV – platelets procedure / W. Salado, C. Sumian, F. Dehaut et al. // *Vox. Sang.* – 2014. – Vol. 107, suppl. 1. – P. 129.
29. Quaglietta A. Post-transfusional absolute platelet increment: a comparison between standard and inactivated platelet concentrates / A. Quaglietta, M. Di Saverio, A. Pompa et al. // *Vox. Sang.* – 2010. – Vol. 99, Suppl. 1. – P. 255-256.
30. Pohler P. Platelet concentrates in an autologous animal model / P. Pohler, J. Lehmann, V. Veneruso et al. // *Vox. Sang.* – 2010.– Vol. 99, Suppl. 1. – P. 255.

31. Osselaer J.C. A prospective observational cohort safety study of 5106 platelet transfusions with components prepared with photochemical pathogen inactivation treatment / J.C. Osselaer, N. Messe, T. Hervig et al. // *Transfusion*. – 2008 Vol. 48, № 6. – P. 1061-1071.
32. Cui Z. Inactivation of lymphocytes in blood products using riboflavin photochemical treatment with visible light / Z. Cui, Y. Huang, Q. Mo, X. Wang // *Photochem. Photobiol.* – 2008. – Vol. 84, № 5. – P. 1195-1200.
33. Antoniewicz-Papis J. Lymphocyte survival/activation in stored platelet concentrates following gamma- irradiation or pathogen reduction technology treatment / J. Antoniewicz- Papis, J. Wozniak, A. Krzywdzinska et al. // *Vox. Sang.* – 2010. – Vol. 99, Suppl. 1. – P. 18.
34. Brixner V. Clinical safety and efficacy of red blood cell components treated with the S-303 pathogen inactivation system – a randomized controlled double-blind phase 3 study in patients requiring transfusion support of acute anemia / V. Brixner , A.H. Kiessling, K. Madlener et al. // *Vox. Sang.* – 2015. – Vol. 109, Suppl. 1. – P. 28-29.
35. Nussbaumer W. In vitro evaluation of pathogen inactivated apheresis RBC using the S-303 treatment system / W. Nussbaumer, H. Volland 1, H. Schennach et al. // *Vox. Sang.* – 2015. – Vol. 109, Suppl. 1. – P. 191.
36. Yonemura S. Effects of Mirasol pathogen reduction technology on red blood cell function over the course of storage as whole blood or packed red blood cells / S. Yonemura, S. Larkin, S. Doane // *Vox. Sang.* – 2015. – Vol. 109, Suppl. 1. – P. 188.
37. Mundt J. Whole blood storage after treatment with riboflavin and uv illumination: a pre-clinical study in Sub-Saharan Africa / J. Mundt, S. Owusu-Ofori., J. Kusi et al. // *Vox. Sang.* – 2014. – Vol. 107, suppl. 1. – P. 126.