

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ ДЛЯ СТЕРИЛИЗАЦИИ В МЕДИЦИНЕ

Ф. АНТОНИ, Г. КОЗИНЕЦ
МЕЖДУНАРОДНОЕ АГЕНТСТВО ПО АТОМНОЙ ЭНЕРГИИ,
ВЕНА

и

Г. КОТЕЛЕШ
ИНСТИТУТ РАДИАЦИОННОЙ БИОЛОГИИ,
БУДАПЕШТ, ВЕНГРИЯ

АННОТАЦИЯ. В работе сделана попытка обобщить последние данные по использованию ионизирующего излучения в медицине для стерилизации. Показано, что лучевая стерилизация медицинского инструментария и перевязочных средств прошла экспериментальный период и может применяться в практике. Перспективным является использование ионизирующего излучения для стерилизации биологических тканей, синтетических материалов и ряда лекарств, которые не могут быть подвергнуты тепловой или химической стерилизации.

1. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ ДЛЯ СТЕРИЛИЗАЦИИ

Применение ионизирующего излучения для стерилизации в медицине за последние годы значительно расширилось и приобрело промышленное значение, несмотря на то, что экспериментальная стадия изучения этого вопроса еще не закончена.

Радиостерилизация, или, как сейчас принято ее называть, "холодная стерилизация", имеет ряд преимуществ по сравнению с обычными методами ("горячие методы", химическая стерилизация). Основными достоинствами лучевой стерилизации являются:

1. Высокая степень бактерицидности.
2. Возможность стерилизации термолабильных препаратов.
3. Возможность обработки объектов различной толщины и объема, упакованных в разные виды тары (бумага, стекло и, что особенно важно, пластмассы).
4. Осуществимость промышленного непрерывного процесса стерилизации с большой производительностью.

Еще одним достоинством радиостерилизации является возможность приготовления ряда медицинских препаратов не в специальных асептических условиях, что значительно удорожает их стоимость, а в обычных хороших гигиенических условиях с последующей их радиостерилизацией [1].

Ряд проведенных за последние годы международных симпозиумов и встреч ученых показал все возрастающее внимание к методу радиостерилизации в эксперименте и в промышленности, причем было отмечено, что по сравнению со стерилизацией пищевых продуктов ионизирующим облучением медицинская радиостерилизация проще, поскольку объектами ее яв-

ляются инструментарий, перевязочный материал, лекарства и биологическая ткань, состав и строение которых хорошо известны и которые, за исключением биологической ткани, состоят, как правило, из одного компонента, а не являются сложным комплексом многих веществ, как пищевые продукты.

В 1959 году Международное агентство по атомной энергии организовало в Варшаве симпозиум, посвященный вопросам применения мощных радиоактивных источников в промышленности [2]. Другой симпозиум по индустриальному использованию радиоактивных источников был также организован Международным агентством по атомной энергии и проходил в 1963 году в Зальцбурге (Австрия) [3]. Оба симпозиума затронули вопросы, связанные с использованием ионизирующего излучения для стерилизации медицинских препаратов, и обсудили некоторые экономические аспекты данной проблемы. В 1964 году в Рише (Дания) "Ассоциация гамма- и электронного облучения" провела интернациональный симпозиум, который впервые обратил внимание на необходимость разработки международных правил использования ионизирующего излучения для радиостерилизации в медицине [4]. Международное агентство по атомной энергии в 1966 году провело в Вене совещание, рассмотревшее вопросы, связанные с разработкой международных правил использования радиостерилизации в медицине, и обсудившее уровень доз, необходимый для достижения стерильности при применении метода радиостерилизации, и возможности использования ионизирующего излучения для стерилизации ряда медицинских препаратов [5]. Рабочая группа данного совещания в настоящее время готовит рекомендации по правилам использования радиоактивных источников для стерилизации медицинских препаратов.

Следует отметить, что научная литература, которая освещает проблему радиостерилизации в медицине в целом, невелика. Опубликованные работы в основном касаются отдельных аспектов данной проблемы [1, 6 – 11]. Задачей данного обзора является освещение современных возможностей и перспектив использования ионизирующего излучения для стерилизации в медицине.

Метод радиостерилизации в медицине должен удовлетворять по крайней мере двум основным требованиям:

- а) Он должен обеспечить массовое уничтожение микроорганизмов в очень широком спектре;
- б) Он не должен воздействовать на основные качества радиостерилизуемых препаратов ни во время радиостерилизации, ни в будущем (в течение хранения и после него, когда эти препараты будут использоваться с лечебными целями), для чего необходимо хорошее знание радиочувствительности материала (инструментария, перевязочных средств, лекарств, биологической ткани и т.д.), подвергающегося воздействию ионизирующего облучения.

Исследования действия ионизирующего облучения на микроорганизмы были начаты через год после открытия Рентгена [12]. В последующее пятидесятилетие эти работы продолжались с возрастающей интенсивностью [13 – 19].

В настоящее время все микроорганизмы по их радиочувствительности принято делить на следующие группы:

1. Вегетативные формы бактерий.
2. Плесени.
3. Дрожжи.
4. Спорообразующие бактерии.
5. Вирусы.

Сейчас уже хорошо известно, что на радиочувствительность живых систем влияют многие факторы, которые можно разделить на внешние и внутренние. К факторам внешней среды относятся температурный режим радиостерилизации, наличие различных газов, таких, как кислород, водород и др., состав и свойства среды, в которой проводится облучение. Факторы внешней среды можно менять до облучения, во время облучения или после него, т.е. существует возможность активного вмешательства и создания лучших условий для проведения радиостерилизации. Внутренние факторы определяются генетической последовательностью развития микроорганизмов. Так, например, хорошо известно, что для разрушения некоторых бактерий в одних и тех же условиях облучения необходимы различные дозы ионизирующего излучения. Изучение роли внутренних факторов в общей проблеме радиочувствительности – основная задача современных радиобиологических исследований.

Имеется много теорий, пытающихся объяснить общие законы радиочувствительности. Одна из них, "теория мишеней", хорошо применима к микроорганизмам [20].

Недавно Терци [21] и Каплан и Линкольн [22] сделали попытку классифицировать живые системы по их радиочувствительности в зависимости от содержания нуклеиновых кислот. Они выделили четыре группы:

1. Вирусы, содержащие только РНК, и вирусы, имеющие одну цепь ДНК.
2. Вирусы, содержащие только ДНК.
3. Гаплоидные клетки и дрожжи.
4. Животные клетки и диплоидные дрожжи.

Наиболее радиочувствительными оказываются макромолекулы нуклеиновых кислот, что хорошо подтверждается опытами с галогенными дериватами пуринов и пиримидинов. Так, например, если пиримидиновые дериваты включаются в макромолекулу ДНК, радиочувствительность микроорганизмов значительно возрастает [23].

Как уже упоминалось, "теория мишеней" хорошо применима к микроорганизмам, т.е. имеется хорошая корреляция между выживаемостью микроорганизмов и дозой облучения, которую они получили. Таким образом, если известен вид микроорганизмов и их количество, то имеется теоретическая и практическая возможность рассчитать дозу ионизирующего излучения, необходимую для получения стерильных препаратов. В практике используют фактор инактивации, т.е. соотношение микроорганизмов до облучения и после него.

Степень стерильности, достигаемой воздействием ионизирующего излучения, обсуждалась много раз. Мы хотим еще раз подчеркнуть, что при применении данного метода, как и при других, обычных методах стерилизации, невозможно получить так называемой "абсолютной стерильности". (Разумеется, результат стерилизации определяется теми методами, которые

в настоящее время используются для обнаружения живых микроорганизмов после стерилизации).

Исключительно важной проблемой в связи с применением метода радиостерилизации является инактивация вируса гепатита. Пока что трудно утверждать, что вирус гепатита удалось инактивировать, поскольку мы еще не располагаем методами, позволяющими идентифицировать вирус данного заболевания. Пользуясь косвенными методами подсчета, Поллард [24] показал, что инактивация вируса гепатита может быть достигнута при дозах 2 – 2,5 Мрад.

В США, СССР и Англии считают, что 2,5 Мрад обеспечивает стерильность, тогда как в Дании принята почти в два раза большая доза, 4,5 Мрад. В связи с этим интересны следующие эксперименты. Хорошо известно, что *B. pumilus* является наиболее радиорезистентным микроорганизмом, который в силу этого своего свойства часто используется для искусственного инфицирования и служит хорошим контролем при последующей радиостерилизации. Ван-Винкль [25] провел более ста тысяч экспериментов по искусственному обсеменению исследуемого материала этим микроорганизмом (2×10^4 спор) при дозе стерилизации в 2,5 Мрад. В 33 случаях было обнаружено инфицирование образцов, хотя нет уверенности в том, что при проведении контрольных испытаний на стерильность не произошло вторичного инфицирования.

В Англии для искусственного обсеменения были использованы *B. pumilus* - E601, *B. subtilis*, *B. stearothermophilus*, *Cl. tetani*, *B. cereus*, *S. aureus*, *S. pyogenes*, *E. coli*. Во всех случаях доза облучения, равная 2,5 Мрад, была достаточной для получения стерильного материала [26 – 29]. Не исключено, что значительная разница между применяемыми в разных странах дозами облучения (что отражается на рентабельности используемого метода) обусловлена различной микрофлорой этих стран, разными гигиеническими условиями и отличающимися системами бактериологического контроля. Естественно предположить, что доза облучения, необходимая для получения стерильности, может несколько меняться в зависимости от состояния облучаемого объекта и внешней среды, и потому во всех случаях исключительно важно иметь одни и те же стандартные условия радиостерилизации.

2. РАДИОСТЕРИЛИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОГО ИНСТРУМЕНТАРИЯ И ПЕРЕВЯЗОЧНЫХ СРЕДСТВ

В настоящее время можно с уверенностью сказать, что радиостерилизация медицинского инструментария и перевязочного материала прошла стадию эксперимента и используется в промышленном масштабе [30 – 31]. Ассортимент и количество инструментов и перевязочных средств, подвергающихся радиостерилизации, значительно возросли, так же как возросло их применение в медицинской практике. Радиостерилизация металлического инструментария (разного рода скальпели, пинцеты, иглы, скобки и т.д.) сегодня не представляет каких-либо серьезных трудностей и обусловлена только наличием радиоактивного источника достаточной мощности и соображениями экономической рентабельности. То же самое можно сказать

о радиостерилизации перевязочного материала – бинтов, марли, ваты, разного рода тампонов и т. п., для успешной радиостерилизации которых потребовалось провести большое количество экспериментов, исследовавших образцы на всех стадиях производства [32 – 36]. Было найдено, что до стадии отбеливания вата обсеменена грам-положительными и грам-отрицательными бактериями, анаэробными и аэробными спорами, вегетативными формами бактерий. Во время отбеливания вата теряет основную часть бактерий и становится почти стерильной. Однако далее, во время упаковки, взвешивания и других технологических операций, она снова инфицируется. Вата, облученная дозами 0,2 – 1,4 Мрад электронов высоких энергий, не была стерильной. При дозе облучения 1,4 Мрад из тридцати исследуемых образцов пять не были стерильными. Из двадцати образцов, облученных 0,8 Мрад, в одном были обнаружены споры *Achromobacterium*. В партии ваты, состоящей из тридцати образцов, все они оказались стерильными после облучения дозой в 2,5 Мрад. Было проведено сравнение действия, оказываемого облучением электронами, и действия гамма-облучения. В случае первого при мощности $0,5 \text{ Мрад} \cdot \text{сек}^{-1}$ доза облучения 1,6 – 1,8 Мрад дала удовлетворительный результат: была достигнута стерильность облучаемого материала. При гамма-облучении такой же результат был получен при применении доз 1 – 1,25 Мрад и мощности источника $1,7 \text{ Мрад} \cdot \text{час}^{-1}$ [32].

Использование метода радиостерилизации позволило с успехом стерилизовать резиновые перчатки и катетеры без изменения их качеств [37]. Исключительно перспективным методом стерилизации оказывается и в обработке разного рода медицинского инструментария и упаковочного материала, изготовляемых из пластмасс, которые с каждым годом все шире внедряются в медицинскую практику. Особенно это относится к радиостерилизации шприцев, изготовленных из пластика [29]. Использование подобного рода шприцев является более экономичным, однократное их применение практически ликвидирует опасность инфицирования, которая существует при пользовании стеклянными или металлическими шприцами, особенно при наличии инфекционного гепатита. Пластиковые шприцы, хранящиеся в специальных пакетах, можно использовать немедленно, и в любых условиях.

Специальные пластиковые мешки, стерилизуемые с помощью радиоактивных источников, могут быть применены для заготовки и хранения крови [38]. Разного рода пластиковые контейнеры можно использовать для пересылки биологического материала. Все более входящие в употребление в сосудистой хирургии искусственные, изготовленные из пластика сосуды могут быть стерилизованы только с помощью радиостерилизации [39, 40]. Это же в полной мере относится к стерилизации искусственных сердечных клапанов, применяемых в хирургии сердца [42], хирургических ниток, изготовленных из синтетического материала [2, 41], и пластиковых трубок, используемых при трахеотомии [42].

3. СТЕРИЛИЗАЦИЯ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ С ПОМОЩЬЮ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ОБЛУЧЕНИЯ

Ввиду повышенной чувствительности некоторых медицинских препаратов к температуре их стерилизация требует отработки специальной техники и применения специфических методов, как, например, использование ультрафиолетовых лучей, особых фильтров, химических соединений и т. д. Каждый из этих методов имеет свои недостатки: при стерилизации ультрафиолетовыми лучами, например, возможна потеря некоторой биологической активности; во время фильтрации, которая сама по себе требует асептических условий, как правило, теряется часть ценного материала, что отражается на экономике производства некоторых лекарственных средств (фибриноген и др.); использование для стерилизации химических соединений не всегда технически возможно, не говоря уже о соображениях безопасности для пациентов.

Использование ионизирующего излучения для стерилизации медицинских препаратов представляется весьма перспективным, поскольку этим методом можно стерилизовать термолабильные препараты и уже упакованные медикаменты, что экономически выгодно. Трудность здесь состоит в том, что в каждом отдельном случае в зависимости от химической структуры соединения требуется постановка своего оригинального эксперимента. Радиочувствительность определенных органических групп хорошо известна, но нет систематических данных о зависимости между химической структурой и радиочувствительностью основных химических соединений, применяемых в фармакологической промышленности. Помимо чисто химической структуры, важную роль при радиостерилизации играет состояние, в котором находится препарат; так, хорошо известно, что в сухом порошкообразном состоянии препараты обычно более радиостойчивы. Значение также имеют температура и газовый состав воздуха, в котором происходит радиостерилизация. Кислород значительно увеличивает радиочувствительность, в азоте и в вакууме препараты становятся более радиорезистентными. Уровень доз применяемого для стерилизации ионизирующего излучения определяется спектром микроорганизмов и их состоянием. Использование ионизирующего излучения для радиостерилизации лекарственных препаратов подчинено одному общему требованию, предъявляемому ко всем способам получения стерильности: сохранение качества медицинских препаратов в течение всего как можно более длительного срока хранения. В этой связи небезынтересно рассмотреть применение ионизирующего излучения для стерилизации ряда медицинских препаратов.

Радиостерилизация сульфонида и его групп (сульфопиридин, сульфатиазол) считается разрешенной проблемой. Дозы порядка 2,5 Мрад не вызвали каких-нибудь химико-физических изменений, и только применение громадных доз в 25 Мрад привело к некоторому отклонению от нормального состояния этих препаратов [43].

Было изучено действие ионизирующего излучения на антибиотики в дозах, колеблющихся между 2,5 – 25 Мрад [44 – 46]. Как правило, при превышении стерилизующей дозы (2,5 Мрад) и нарастании доз облучения антибиотики начинали изменять цвет и уменьшалась их биологическая актив-

ность. Даже после четырехлетнего хранения пенициллина, облученного обычной стерилизующей дозой 2 Мфэр, не было обнаружено изменений в качествах этого препарата, тщательно исследованного также и на токсичность, которая не была обнаружена [47]. Такой же хороший результат был получен при радиостерилизации ауромицина, тетраамицина и хлорамфеникола [48]; замеченное при этом изменение цвета стрептомицина и хлорамфеникола из белого в серый можно попытаться устранить, проводя стерилизацию в атмосфере азота или в вакууме.

Радиостерилизация алкалоидов, таких, как сульфат атропина и морфин, возможна при условии, что препараты находятся в порошкообразном состоянии, ибо в растворе они меняют цвет, начинается преципитация, изменяется оптическая ротация, уменьшается биологическая активность. Особенно радиочувствителен в растворе сульфат атропина [43]. Сульфат атропина и гидрохлорид морфия можно стерилизовать дозами 50 – 100 крад, не изменяя их специфических свойств [49].

Исследуя действие гамма-облучения на барбитураты и изучая зависимость между химическими изменениями и биологической активностью, Клутье и др. [50] установили, что стерилизующие дозы облучения оказывают отрицательное действие на биологическую активность.

Из местно обезболивающих средств с помощью ионизирующего излучения был стерилизован гидрохлорид прокаина в порошкообразном состоянии. Облучение проводилось при дозах 2,5 Мрад и выше. После радиостерилизации отмечалось изменение только цвета, без потери биологического действия препарата [43, 51].

Действие ионизирующего облучения на витамины хорошо изучено; более того, можно считать, что витамины являются одной из наиболее хорошо изученных групп веществ в данном отношении. Первые исследования радиочувствительности витаминов были проведены во время работ по облучению пищевых продуктов в целях их стерилизации. Было обнаружено, что некоторые витамины разрушаются во время облучения [52]. Безусловно, исследование радиочувствительности выделенных витаминов отличается от исследований радиочувствительности витаминов в пищевых продуктах, поскольку в последних витамины находятся в комплексе с большим количеством других соединений, например различных сахаров, белков, жиров и т.д.

В ряде работ [44, 53, 54] было сообщено о радиочувствительности витамина В₁₂. Витамин В₁₂ при облучении в растворе дозами 2,5 Мрад гамма-излучения изменял цвет; при облучении меньшими дозами цвет не менялся, но менялась биологическая активность. Наккен [55, 56] изучал действие облучения на пиридоксин, р-аминобензоиновую и фолиевую кислоты; все эти препараты были радиочувствительны. Галатцеано и Антони [57] исследовали радиочувствительность дериватов пиридоксина (пиридоксал, пиридоксамин), разрушавшихся при дозах 0,5 Мрад. При этом было обнаружено появление новых компонентов. Сам пиридоксин был успешно простерилизован с помощью ионизирующего облучения в присутствии аскорбиновой кислоты.

Такахаша [58] изучал действие гамма-облучения на гидрохлорид тиамина в присутствии карбоната кальция и дифосфата кальция, которые увеличивали радиочувствительность тиамина. Гольдблит и Проктор [59, 60] провели исследование радиочувствительности рибофлавина и каротина в водном и

органическом растворе. В обоих растворах эти соединения оказались радиочувствительными. Проктор и Гольдблит облучали дозами 125 – 850 кр раствор никотиновой кислоты при концентрации 100 мкг/мл и не обнаружили отрицательного воздействия рентгеновского облучения на препарат. Роуз и др. [61] показали, что витамин Е разрушается при гамма-облучении. Довольно много работ посвящено действию облучения на аскорбиновую кислоту, витамин С, водные растворы которой оказались радиочувствительными. При сравнении радиочувствительности концентрированных и разведенных растворов [43, 62, 63] было установлено, что концентрированные растворы устойчиво стерилизуются дозами 40 – 200 кФэр. В сухом виде аскорбиновая кислота выдерживает действие облучения при дозах, равных уровню мегарад. Мультивитаминные препараты, содержащие тиамин, рибофлавин, пантотенат кальция, амид никотиновой кислоты, фолиевую кислоту и кобаламин, были стерилизованы дозами 2 МФэр и сохранили активность после четырехлетнего хранения при температуре 25°C. Клинические испытания, проведенные на 80 пациентах, не выявили каких-либо токсических свойств препаратов [47].

Беллиону и др. [64] удалась радиостерилизация аспирина для внутривенного введения.

По сравнению с другими препаратами, гормоны, как правило, более радиоустойчивы. Так, Тарпли и др. [65] исследовали действие гамма-облучения на ацетат кортизона и ацетат прегналона. Дозы 13,7 МФэр – в случае кортизона и 6,5 МФэр – в случае прегналона не вызывали каких-либо изменений в их химико-фармацевтических свойствах.

Гамма-облучение кортизона, преднизона и прогестерона в дозах 6 – 8 Мрад, проведенное Фазакерли [66], не оказало воздействия ни на один компонент этих препаратов, оставшихся стабильными. При исследовании токсичности кортизона на лабораторных животных после радиостерилизации его дозами порядка 10 МФэр не было найдено разницы в действии облученного и необлученного препарата [66]. Стерилизуемая с помощью ионизирующего облучения кортизонная мазь широко применяется в глазной практике под названием Escar Neo Cortef и Escar Mucsiguent [48]. Исследования эстрогена и эстрадиола на радиочувствительность в кислотных и щелочных растворах обнаружило, что радиолиз можно использовать для более простого метода получения 2-гидрооксидериватов этих препаратов [67, 68]. При радиостерилизации тестостерона было показано, что препарат устойчив при дозах 0,8 – 1 Мрад [3].

Различные сахара, как, например, моносахариды, дисахариды и полисахариды и их дериваты, были исследованы на устойчивость к облучению [69 – 73]. Моносахариды хорошо выдерживают дозу облучения, необходимую для получения стерильного эффекта [1]. Интересно отметить, что при радиостерилизации раствора, содержащего моносахариды, дозой 25 Мрад, лактат и цитрат изменились в меньшей степени, чем при обычной температурной стерилизации [74]. Раствор глюкозы в пластиковых мешках объемом 250 – 500 мл был облучен дозой 50 Мрад со стерильным эффектом [49]. Дисахариды и полисахариды обычно разрушаются при низких дозах облучения [75 – 76].

Физиологический раствор в пластиковых мешках объемом 250 – 500 мл был стерильным после облучения дозами 50 – 100 Мрад. Обычная водо-

проводная вода теряла в основном пирогенные свойства при гамма-облучении дозой 1 Мфэр [77].

Ионизирующее излучение было также использовано для стерилизации препаратов, играющих важную роль в свертывании крови. Была изучена радиочувствительность гепарина. В сухой форме гепарин терял 1,6% своей активности после облучения 2,5 Мрад; при более высоких дозах облучения (25 Мрад) активность гепарина падала на 23 – 26%. В растворе гепарин был радиочувствителен [43, 44].

Стерилизация белка и его препаратов является исключительно важным вопросом во всех аспектах – как чисто научных, так и повседневных, практических. Нашей задачей не является рассмотрение всех теоретических вопросов действия ионизирующего излучения на белки и белковые препараты. Мы пытаемся показать практические возможности использования ионизирующего излучения для их стерилизации.

Каулен и Чахава [78] пытались стерилизовать дифтерийную сыворотку с помощью гамма-облучения; результат был неудовлетворительным, поскольку с увеличением дозы уменьшался анитоксический титр. Беллами и др. [79] пытались обойти эти трудности: замораживание и лиофилизация уменьшили радиочувствительность дифтерийного анатоксина, который перед облучением очищался пепсином. Доза в 1,75 Мфэр вызвала только небольшое повреждение дифтерийного анатоксина. Подобный же эффект наблюдался с анатоксином тетануса [46].

Губер [80], исследовавший действие электронов высоких энергий на различные фракции плазмы крови, полагает, что доза облучения в 1 Мфэр является достаточной для уничтожения вируса гепатита в незначительной концентрации. В опытах по облучению плазмы, в которых она всегда была в замороженном состоянии, было найдено, что концентрация фибриногена и альбумина уменьшается, а концентрация гамма-глобулина возрастает. Этот же автор изучал активность антител, изоагглютиниана, протромбина и комплемента в плазме, полученной от больного гриппом и подвергшейся радиостерилизации. Было установлено, что титр комплемента уменьшается на 30%, а протромбиновое время увеличивается на 43%. Доза порядка 2 Мфэр разрушает антитела в плазме, взятой от предварительно иммунизированных пациентов.

Из полипептидных гормонов было изучено действие облучения на кортикотропин (АКТГ). АКТГ, с одной стороны, стимулирует продукцию стероидных гормонов, с другой, вызывает у амфибий повышенную продукцию меланоцитов, которые характеризуются различной радиочувствительностью, но стабильны при стерилизующих дозах. Пол и др. [81] наблюдали интересный эффект: после облучения АКТГ электронами высоких энергий в дозах 400 Мрад продукция меланоцитов увеличивается на 340% по сравнению с контролем. Этими же авторами установлено, что гонадотропный гормон человека остается стабильным при стерилизующих дозах [81].

Из ферментов, которые наиболее хорошо радиостерилизуются, не теряя активности, следует отметить протеазы (трипсин, фицин и др.) [27]. В противоположность этому, активность гиалоронидазы уменьшается на 30% при стерилизации в сухом состоянии при дозе 2,5 Мрад [1].

Из вышеизложенного видно, что радиостерилизация лекарственных препаратов не является неким универсальным путем, который можно было

бы рекомендовать во всех без исключения случаях. Более того, радиостерилизация не всегда является лучшим методом по сравнению с традиционными. Использование радиостерилизации для лечебных препаратов может быть рекомендовано только в тех случаях, когда в этом действительно есть реальная необходимость.

4. РАДИОСТЕРИЛИЗАЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ ТКАНЕЙ

Использование ионизирующего излучения для стерилизации некоторых биологических тканей, как, например, костей, хрящей, сосудов и др., открыло новые возможности в хирургии вообще, и восстановительной хирургии в частности. Известно, что ионизирующее облучение оказывает двустороннее воздействие: чисто стерилизующий эффект сочетается с воздействием на некоторые антигенные свойства ткани, и это последнее обстоятельство позволяет надеяться на перспективность гомотрансплантации.

Стерилизуемые с помощью ионизирующего облучения и трансплантируемые затем ткани выполняют в основном механическую функцию (сосуды, кости, хрящи), так как практически не содержат живых, развивающихся клеток. Во время радиостерилизации происходит гибель не только контактных микроорганизмов, но также и самых клеток, составляющих ткани. Это, однако, не исключает некоторых индукционных свойств трансплантируемой ткани, хотя имеющаяся научная литература не дает достаточной информации о чисто биологической функции радиостерилизованной ткани.

Одним из первых успехов в радиостерилизации биологических тканей явилась стерилизация кетгута ионизирующим облучением [2, 41]. Как известно, при производстве кетгута, изготовляемого из кишок животных, имеются определенные условия для инфицирования. При обычной стерилизации кетгут теряет некоторую эластичность и прочность, что можно продемонстрировать в сравнительных испытаниях на разрыв. Кроме того, при обычных методах стерилизации кетгут должен пройти несколько стадий обработки, одна из которых заключается в дегидратации и требует соблюдения особых асептических условий.

Если провести сравнительную оценку обычных методов стерилизации кетгута с радиостерилизацией, то последняя имеет ряд ярко выраженных преимуществ:

а) Радиостерилизация незначительно влияет на эластичность кетгута: прочность на разрыв изменяется только на 4 – 8%, тогда как при обычных методах стерилизации – на 10 – 20%.

б) При употреблении радиостерилизованного кетгута местные реакции были менее выражены, а рассасывался он так же, как и кетгут, стерилизуемый обычными методами [82, 83]. Опытные данные, говорящие о повышенной возможности образования гранул при работе с радиостерилизованным кетгутом в офтальмологии, не нашли подтверждения при статистической обработке клинического материала.

в) Радиостерилизованный кетгут может долго оставаться в том же контейнере, в котором его стерилизовали.

В Соединенных Штатах Америки 80% всего используемого кетгута, составляет кетгут, стерилизуемый с помощью ионизирующего излучения [84].

За последние годы в области хирургических операций на сердце и магистральных сосудах достигнуты такие успехи, что вопрос сейчас стоит не столько о техническом выполнении операции (что безусловно требует высокой квалификации и большого искусства), сколько о материале для замены пораженных участков. В данном случае радиостерилизация является важным подспорьем, позволяющим использовать материал, полученный от трупов людей, погибших при каких-нибудь несчастных случаях, когда имеется несколько путей инфицирования сосудов как во время самого несчастного случая, так и при изъятии сосудов из трупа. Проведено значительное количество экспериментов по применению ионизирующего излучения для стерилизации сосудов. Так, например, радиостерилизация сосудов при комнатной температуре дозой 1,5 Мфэр электронами большой энергии была неудачной, ибо после трансплантации отмечался тромбоз сосудов и другие сосудистые осложнения [85]. Радиостерилизация сосудов при 80°C дала хорошие результаты. Искусственно инфицированные артерии, облученные дозой 1,5 Мфэр, были стерильными и в удовлетворительном состоянии, тогда как доза 3 Мфэр повреждала стенку сосудов.

Микер и Гросс сообщают об успешной радиостерилизации замороженных человеческих сосудов (аорта, артерии) дозами 2 – 2,5 Мфэр, прошедшей без каких-либо серьезных повреждений. Радиостерилизованные сосуды были пересажены пациентам, страдающим коарктацией аорты [85, 86]. Аналогичные результаты были получены и в работе [87]. Однако в тождественном исследовании, проделанном Бруннером [88], не было получено столь хороших результатов. Пейт и др. [89] проводили лиофилизацию сосудов под вакуумом с последующей радиостерилизацией и получили неудовлетворительные результаты. Баченан и Марраньони радиостерилизовали аорту и получили хорошие данные [90]. Хорн и др. [91] указали на то, что при -15°C радиостерилизация в некоторой степени уменьшает эластичность сосудов, не вызывая видимых гистологических изменений в стенках сосудов. Авторы считают, что при радиостерилизации сосудов такие средства, как β -пропиолактон, оказывают предохраняющее воздействие, так как в данном случае эластичность сосудов была удовлетворительной.

Таким образом, анализ литературы, посвященной использованию ионизирующего излучения для стерилизации сосудов, свидетельствует об определенной неадекватности данных, обусловленной сложностью разрешения этой проблемы, включающей множество различных факторов. С другой стороны, нельзя не отметить наличия большого количества обнадеживающих результатов, делающих дальнейшее изучение возможности использования ионизирующего излучения для стерилизации сосудов весьма перспективным.

Другой биологической тканью, которая подвергается не менее интенсивному изучению и трансплантационное значение которой исключительно велико, являются кости. Исследована трансплантация аутологичных, гомологичных и гетерологичных костей [92, 93]. В связи с тем, что наилучший результат был получен при использовании декальцинированных костей, возникла дискуссия, пытающаяся установить, обусловлен ли хороший эффект, достигаемый при применении декальцинированных костей, только лишь их механическими свойствами или возможностью индукции образования новой ткани. Так, Урист, опубликовавший обзор о трансплантации декальцинированных костей [93], делает вывод, что при трансплантации де-

кальцинация костей важна потому, что в последующем она может оказывать индуктивное влияние на образование новых костей [94 – 96]. Для поддержки своей теории автор привлекает индукционную теорию Жакоба и Моно [97]. По нашему мнению, Урист подходит чисто механически, пытаясь перенести теорию Жакоба и Моно, которая в основном относится к молекулярному уровню, на уровень клетки или даже органа, что является большим упрощением. В данном случае эту теорию можно использовать для аналогии, но не для объяснения.

Использование радиостерилизационного метода для стерилизации костей представляется целесообразным также и потому, что позволяет организовать "банк" костей, полученных от трупов: хранить стерилизованные кости в специальных контейнерах при комнатной температуре и в достаточном количестве [98].

Первоначальная техника радиостерилизации включала в себя на первом этапе замораживание и на втором – облучение [99]. Доза 2 Мфэр электронов высоких энергий достаточна для получения стерильных костей, после трансплантации которых не наблюдается сколько-нибудь серьезных осложнений.

Хорн и др. [100] и Тернер и др. [101] исследовали сочетание влияния глубокого замораживания с лиофилизацией при действии различных доз облучения от 1 до 6 Мфэр. Препараты, которые были облучены 1 Мфэр, были стерильными и показали удовлетворительные результаты при трансплантации. При использовании более высоких доз наблюдалось некоторое изменение цвета костей с выраженной реакцией окружающих тканей. Де-Фриз и др. [102] облучили свежезаготовленные кости дозой 2 Мфэр и затем разделили их на две партии. Одна хранилась при комнатной температуре, другая при минусовой температуре, равной -15°C . Обе партии костей исследовались с первого по двадцать первый день хранения. В независимости от условий хранения радиостерилизованные кости сохранили способность к стимуляции образования новой костной ткани.

Чалмерз и др. [103, 104] проделали большую работу по сравнительной оценке различных методов стерилизации костей. Они провели сравнение между партиями различных и по-разному обработанных костей: свежезаготовленных аутологических и гомологических костей, стерилизованных в автоклаве гомологических костей, деминерализованных, депротеинизированных, обработанных лиофильным методом и, наконец, только подвергшихся лиофилизации и облучению в дозе 2,5 Мрад гамма-излучения. Все эти образцы, подвергшиеся различным методам стерилизации, были трансплантированы собакам и изучены гистологически через один, три и шесть месяцев после пересадки. Наилучшие результаты были получены при использовании костей, подвергшихся лиофилизации с последующей радиостерилизацией. Лиофилизация является важной не только в связи с последующим процессом радиостерилизации, но также и для будущего хранения костей. Таким образом, минимальной дозой для достижения стерильного эффекта при радиостерилизации костей является 1 Мфэр.

Следует, однако учитывать и те последствия, которые могут вызвать в организме радиостерилизованный трансплантат (имеются в виду проблемы канцерогенеза). Слейджер и др. [105] провели ряд экспериментов, связанных с этими проблемами и, в частности, исследовали электронно-спиновый ре-

зонанс (Э.С.Р.) облученных костей, который, как известно, дает информацию о наличии свободных радикалов. Оказалось что сигнал Э.С.Р. облученных костей хорошо выражен и его можно уловить и через двенадцать недель после радиостерилизации. Спустя две недели после трансплантации радиостерилизованных костей уже невозможно уловить подобные сигналы, в то же время гистологически наблюдается нарастание новых клеток на трансплантат.

Саутин [106] сравнил ферментативную активность свежезаготовленных лиофилизированных костей и костей, подвергшихся лиофилизации и вслед за тем облучению, и отметил, что альдолазная активность последних была в некоторой степени уменьшена. Этот же автор нашел, что лиофилизация вызывает некоторое изменение гистологической картины костей и что облучение не меняет этой картины. Согласно его данным, доза гамма-облучения в 4 Мфэр обеспечивает полную стерильность лиофилизированных костей, не вызывая дополнительных гистологических изменений.

Бассет и др. [107, 108] сообщили о трансплантации радиостерилизованных костей в 2037 случаях. Во всех случаях кости были сначала лиофилизированы, затем радиостерилизованы 2 Мфэр электронов высоких энергий. Было отмечено только девять случаев с осложнениями (инфекция), что составляет менее одного процента. Есть все основания думать, что инфицирование было вторичным, поскольку высеянные микроорганизмы были группами золотистого стафилококка, который, как известно, является исключительно радиочувствительным организмом.

Антони и Мецник [109] провели опыт инкубации радиостерилизованных костей в физиологическом растворе, содержащем антибиотик, при 37°C в течение одного часа, затем среда несколько раз менялась и исследовалось ее содержимое. В первые часы инкубации удалялась большая часть липидов и нуклеиновых кислот, на основании чего был сделан вывод, что наличие этих субстанций в растворе обусловлено недостаточным удалением клеток костного мозга из костей перед лиофилизацией и что, возможно, оставшаяся часть клеток была разрушена во время лиофилизации и радиостерилизации.

Недавно радиостерилизация была с успехом применена для стерилизации трансплантированных клапанов аорты, полученных из гетерологических источников [110].

Перспективной представляется также радиостерилизация кусочков периферийных нервов, которые смогут осуществлять лучший механический контакт между регенерирующими участками нерва.

5. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА ВАКЦИН

К настоящему времени накоплено большое количество данных о применении ионизирующего излучения для получения вакцин и производства их в промышленном масштабе. Теоретической основой использования ионизирующего излучения для производства вакцин является его способность подавлять рост микроорганизмов или уничтожать их — в зависимости от дозы облучения. При производстве вакцин необходимо полностью подавить или

разрушить микроорганизмы, не затронув при этом антигенной активности вакцин.

В исследованиях по изучению способности ионизирующего облучения разрушать микроорганизмы было отмечено определенное соотношение между радиочувствительностью, составом и содержанием нуклеиновых кислот [21, 22, 111, 112]: с увеличением содержания нуклеиновых кислот растет и радиочувствительность, и можно предположить, что летальный эффект облучения состоит в разрушении макромолекул, что в основном касается ДНК и РНК. Зная количество ДНК и РНК, можно приблизительно рассчитать дозу ионизирующего облучения, которая окажет летальный эффект на микроорганизмы. При проведении подобного рода экспериментов были получены согласующиеся результаты [113 – 115]. Таким образом, при производстве вакцин можно не только выбрать необходимую дозу облучения, но и не бояться того, что произойдет "восстановление" микроорганизмов. Критериями, гарантирующими полноценность вакцин, обработанных лучевой стерилизацией, и позволяющими применять их в профилактических и лечебных целях, являются их высокая антигенная способность и эффективность, неуступающая эффективности вакцин, приготовленных обычными методами.

Успех приготовления вакцин с помощью ионизирующего излучения во многом зависит от среды, в которой находятся микроорганизмы: рН, концентрации ионов, температуры, ее агрегатного состояния (твердого или жидкого) и т. д. Вакцины, приготовленные при соблюдении всех физико-химических условий радиостерилизационного процесса, являются более надежными и качественными, чем вакцины, полученные обычными методами [116, 117].

Исследуя возможность использования гамма-облучения для приготовления вакцин против *Shigella flexneri* и ряда *Salmonella*, Туманян и др. [118] нашли, что антигенные свойства радиостерилизованных вакцин не изменены по сравнению с вакцинами, приготовленными обычными методами.

Лешкович [119] применил рентгеновское излучение для приготовления противочумной вакцины *Pasteurella pestis*. Разработанный автором метод был утвержден для практического применения.

При получении вакцин против *Rickettsia prowazeki* (возбудителя тифа) и *Rickettsia quintana* Пшеничнов [120] использовал дозы порядка 5 Мрад. Сравнительная оценка вакцин – полученной с помощью ионизирующего облучения и приготовленной с использованием формальдегида – показала лучшие качества у вакцины, приготовленной с помощью ионизирующего облучения (агглютинация, связывание комплемента).

Контролис и др. [46], а несколько позже Тройцкий и др. [121] сообщили о приготовлении дифтерийного анатоксина с помощью ионизирующего излучения и отметили, что иммунологические свойства нативного анатоксина были удовлетворительными, но если анатоксин перед облучением адсорбировался, то он становился более радиочувствительным. Аналогичные данные были сообщены и в связи с приготовлением анатоксина тетануса [121].

Ионизирующее облучение было использовано для исследования размеров и структуры вирусов и, что особенно важно, для определения того, какая структурная часть вируса ответственна за ту или иную функцию [116,

122, 123]. Гауэн и Люкас [124] сообщили, что инактивация вируса экспоненциального характера.

Ли и Саламэн [125] исследовали характер действия ионизирующего облучения на биологические системы. Используя вирус как биологическую модель, они пришли к выводу, что инактивация биологических систем носит экспоненциальный характер.

Первая вакцина с использованием ионизирующего облучения была получена против бешенства [126]. Антигенные свойства этой вакцины были значительно выше, чем при обычном приготовлении с использованием формальдегида или ультрафиолета.

Джордан и Кемп [127] инактивировали полиовирус и вирус западного энцефалита – St. Louis, используя источник Co^{60} . При приготовлении вакцины против гриппа типа А и В Беллами и др. [79] инактивировали вирус Herpes simplex рентгеновским облучением и электронами высоких энергий. Инактивирующие дозы были 2,5 – 4,5 Мфэр.

Совсем недавно Джонсон [128] сообщил об использовании рентгеновского излучения для инактивации вирусов Teshan, Talfan и везикулярного стоматита. Логан и Уитмор [129] инактивировали Polyoma virus с помощью рентгеновского излучения.

Фридевальд и Андерсон [130, 131] провели исследования по радиочувствительности опухолевых вирусов Shope papilloma и Shope fibroma и установили, что выделенный вирус более радиочувствителен, чем вирус, находящийся в необработанной ткани (дозы для выделенного вируса 0,01 – 0,1 Мрад, для вируса в необработанной ткани 4 – 6 Мрад).

Мур и др. [132] использовали ионизирующее облучение для инактивации вируса, находящегося в молоке больных раком животных и, как известно, вызывающего образование опухолей, который пока что не выделен.

Полли [133, 134] приготовил антиген для диагностики гриппа типа А и В, паротита, оспы и Herpes simplex, используя ионизирующее облучение. Исследуя действие облучения на химические компоненты, входящие в среду, в которой готовилась вакцина, и в конечном счете на саму вакцину, он установил, что когда в состав среды входили соли, то гемагглютинирующая способность вакцины становилась более радиочувствительной, а радиочувствительность ее инфекционных свойств уменьшалась; если же в среду добавляли цистидин, цистеин, аскорбиновую кислоту и т. п., то эффект был обратный, т. е. инфекционная способность вакцины становилась более радиочувствительной. Вышеуказанные результаты дали возможность приготовить ряд профилактических вакцин (против PR8, гриппа А и В и паротита). Использованная доза облучения, 1 Мрад, была на 50% больше, чем необходимо для получения инактивирующего эффекта. Полученная вакцина сохраняла гемагглютинирующие свойства и вызывала образование антител.

Большие перспективы имеет использование ионизирующего излучения для получения вакцин, применяемых для профилактики и борьбы с болезнями, вызываемыми разного рода паразитами и наблюдаемыми как у людей, так и у домашних животных. По последним данным, более чем половина человечества страдает от болезней, вызываемых паразитами [135, 136]. В настоящее время на пути к решению этой проблемы еще стоит много препятствий чисто научного порядка, не говоря уже о сложности санитарно-профиллак-

тических мер. Одним из таких препятствий является отсутствие методов культивирования основных паразитов *in vitro*, а также недостаточность знаний об иммунологических процессах, происходящих в организме в течение той или иной болезни, вызванной каким-нибудь паразитом. Известно, что иммунобиологическая реакция со стороны организма определяется возрастом и стадией развития паразита. Использование для вакцинации экстрактов, полученных из гомогенатов некоторых паразитов в разной их стадии (яйца, личинки и т. д.), дало обнадеживающие результаты [137 – 141]. Исследования последних лет позволяют видеть в вакцинации надежное средство борьбы с паразитами [142, 143].

Ионизирующее облучение было впервые применено для получения вакцин против ряда гельминтов, *Trichinella spiralis* и других [144 – 148].

Некоторые дозы ионизирующего облучения вызывают изменения биологической активности паразитов. Так, например, некоторые паразиты в личиночной стадии теряют патогенетические и репродуктивные свойства, но сохраняют способность передвигаться, достигать место своей обычной локализации и вызывать определенную иммунобиологическую реакцию со стороны организма-носителя. Таким образом, подобного рода вакцина является живой системой, но без патогенных свойств. А это означает, что в каждом отдельном случае, чтобы приготовить вакцину, необходимо итти по особому экспериментальному пути и учитывать специфические требования, обусловленные как видом паразита, так и стадией его развития, так что для решения этой проблемы может потребоваться довольно длительный период времени – порядка нескольких лет.

Одной из вакцин, впервые успешно приготовленных с помощью ионизирующего облучения, была вакцина против *Dictyocaulus viviparus*. Джаретт и др. привили ее телятам в 1958 году с профилактической целью и выпустили их затем на пастбище, специально зараженное паразитами. Привитые животные не заболели [149 – 151]. С этого времени в Англии используется антигельминтная вакцина под названием Dictol (компания Allen & Hanbury's).

Иванович и др. и Глигориевич и др. [152 – 154] провели исследования по изучению радиочувствительности *Dictyocaulus filaria* к рентгеновскому и гамма-излучению, что привело к созданию вакцины, которая под названием Difil широко используется в настоящее время.

Были проведены работы по использованию ионизирующего излучения для получения вакцин против *Haemonchus contortus* и *Trichostrongylus colubriformis*, из которых наиболее удачной оказалась вакцина против *Trichostrongylus colubriformis* [155 – 157].

Обнадеживающие результаты использования ионизирующего облучения были получены при приготовлении вакцины против *Uncinaria stenocephala* и *Ancylostoma caninum* [158]. Разработка методов профилактики и борьбы с анкилостомозом имеет большое значение для людей. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), четвертая часть населения земного шара заражена анкилостомами. При подсчете количества крови, теряемой людьми только в результате этого заболевания, получаются астрономические цифры: оказывается, что 1,75 млн. человек теряет всю свою кровь [159]. Приготовление вакцины против столь тяжелого заболевания

является исключительно важной задачей, и использование ионизирующего излучения представляется весьма многообещающим [160].

Неплохие результаты достигнуты при применении ионизирующего излучения для получения вакцины против *Schistosoma* [161 – 166]. Недавно были получены новые данные по эффективному воздействию ионизирующего облучения на спирохеты *Treponema pallidum*, *Leptospira icterohaemorrhagiae* [167].

Метод иммунизации до сих пор остается одним из ведущих в предотвращении и устранении многих инфекционных болезней у людей и домашних животных. Использование ионизирующего излучения открывает новые пути получения вакцин, что особенно важно для ветеринарии. Более широкие возможности, открывающиеся перед вакцинацией домашних животных, в свою очередь, значительно сократят потери животных и будут способствовать увеличению пищевых ресурсов человечества. Более легкая возможность наладки промышленного производства вакцин с помощью ионизирующего излучения и его умеренная стоимость делают этот метод особо привлекательным и позволяют надеяться на сужение, а возможно, и полное удаление резервуара паразитов.

Следовательно, применение ионизирующего излучения для изготовления вакцины уже сейчас насчитывает ряд немаловажных практических результатов, что особенно важно для развивающихся стран в их борьбе против тропических болезней.

6. РАДИОАКТИВНЫЕ ИСТОЧНИКИ И ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИХ В МЕДИЦИНЕ ДЛЯ СТЕРИЛИЗАЦИИ

Для радиационной стерилизации могут быть использованы излучения высокой энергии: электромагнитные излучения (рентгеновские и гамма-лучи) и корпускулярные излучения (быстрые электроны). В качестве источников гамма-излучения чаще всего используется радиоактивный кобальт или радиоактивный цезий. Источниками быстрых электронов являются ускорители различных устройств.

Характер взаимодействия излучения с веществом во многом определяется энергией квантов (для электромагнитного излучения) или частиц (для корпускулярного излучения). Эта энергия является важнейшей характеристикой излучения и измеряется в электрон-вольтах (эв), килоэлектрон-вольтах (кэв = 10^3 эв) и мегаэлектрон-вольтах (Мэв = 10^6 эв). Физической характеристикой ионизирующих излучений является доза облучения, измеряемая в рентгенах, и поглощенная доза, измеряемая в радах. Единица поглощенной дозы – рад – служит мерой любой по величине энергии как электромагнитных, так и корпускулярных излучений. Рад является наиболее удобной единицей для сравнения энергетического выхода источника с произведенным им стерилизующим эффектом. Эффекты, вызываемые ионизирующими излучениями от разного рода источников, не отличаются существенным образом, и выбор облучателя для радиостерилизации прежде всего зависит от проникающей способности пучка, интенсивности облучения, стоимости и доступности источников. Однако время, необходимое для достижения стерилизующего эффекта, различно – в зависимости от использу-

емого источника излучения. Так, например, стерилизация на ускорителях электронов осуществляется в течение секунд или минут, тогда как на установке с Co^{60} время, необходимое для получения стерилизующего эффекта, порядка 40 – 60 минут, а иногда и нескольких часов.

Начиная с 1950 года фирма Ethicon Ltd. (США) использует для радиостерилизации электроны высоких энергий, в то время как в СССР, Англии, Канаде в основном применяются радиоактивные источники, например Co^{60} . С 1964 года США начали использовать Co^{60} для радиостерилизации медицинского инструментария и препаратов.

В медицине для стерилизации более выгодно применять установку Co^{60} , чем источник электронов: гамма-облучение обладает большей проникающей способностью, что делает возможным проводить радиостерилизацию объектов с большим объемом и в различной упаковке, да и сама технология радиостерилизации на установке Co^{60} более простая и требует меньше людей, чем источник электронов. С другой стороны, в то время как установки, дающие электроны высоких энергий, могут включаться и выключаться по мере необходимости и, как уже упоминалось, время, необходимое для получения стерилизующего эффекта, незначительно, установка Co^{60} практически все время работает, так как радиоактивный распад не останавливается, и это в свою очередь требует новых расчетов и внесения поправок, с тем чтобы стерилизуемый объект получил необходимую дозу. Стоимость защиты обоих типов ионизирующих излучений примерно одинаковая.

Некоторые страны пытались использовать для медицинской радиостерилизации отработанные топливные элементы реакторов, но экономический результат оказался неудовлетворительным, так как транспортировка и защита этих элементов довольно дорога и, кроме того, они дают смешанный спектр излучения (гамма-излучение, нейтроны) с различной энергией излучения, что значительно затрудняет дозиметрию.

Артади [168] провел исследования по сравнительной оценке рентабельности установки Co^{60} и источника электронов высоких энергий. Он показал, что работа источника электронов обходится в 2 – 3 раза дороже, чем установка Co^{60} . Это связано с необходимостью иметь большее количество людей, контролирующих работающую систему, чем на установке Co^{60} . Согласно исследованиям [168 – 172], для радиостерилизации более рентабельно использовать радиоизотопные источники типа Co^{60} .

7. НЕКОТОРЫЕ ЗАМЕЧАНИЯ В СВЯЗИ С РАЗРАБОТКОЙ ПРАВИЛ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ ДЛЯ СТЕРИЛИЗАЦИИ

Применение радиостерилизации, так же как и любого нового метода или нового технологического процесса, требует выработки своих специфических правил, соблюдение которых гарантирует не только высокую степень стерильности обработанных препаратов и инструментария и ее стабильность на все время их хранения, но и полную безопасность работающего персонала. Другими словами, необходимо, чтобы были соблюдены установленные нормы здравоохранения [173]. Некоторые страны и фирмы имеют разработанные положения для использования радиостерилизации в отдельных областях. Так, например, в настоящее время имеются более или менее хорошо разработанные правила радиостерилизации инструментария, но нет правил для лекарственных препаратов, биологических тканей и других объектов. В связи с большой перспективностью использования данного метода и его спецификой было бы желательно иметь международные рекомендации для таких правил.

На наш взгляд, было бы очень хорошо, если бы эти рекомендации касались следующих основных проблем: вопросы общегигиенического характера (например, гигиенические условия местности, помещения, систематический контроль за персоналом); выбор такого направления перемещения радиостерилизованных образцов, при котором возможность попадания стерильных и нестерильных образцов в одно и то же помещение была бы исключена; выбор упаковочного материала, который не разрушался бы под действием влаги и сводил к минимуму все условия, способствующие вторичному инфицированию; организация бактериологического контроля за стерильностью, для чего необходимо, во-первых, решить, сколько образцов из каждой стерилизуемой партии необходимо отправить для исследования на стерильность и, во-вторых, какие среды лучше использовать для бактериологического контроля. Учитывая возможность восстановления микроорганизмов, целесообразно, соответственно, рекомендовать и поздний контроль на стерильность (скажем, через месяц после радиостерилизации), а также проводить иногда радиостерилизацию искусственно обсемененных образцов, используя обычные микроорганизмы.

Было бы желательно, чтобы соответствующее отражение в правилах также получили вопросы технического порядка (размещение источника с учетом геометрического фактора, время экспозиции, скорость конвейера, поправки на распад радиоактивного материала, толщина упаковки и т. д.) и вопросы дозиметрического контроля за стерильностью (в частности, выбор простого, дешевого дозиметра, позволяющего при получении партии радиостерилизованного материала быстро и легко проверить дозу, полученную во время стерилизации, и показывающего дозы порядка 2,5 Мрад [174–178]). И наконец, правила должны регламентировать вопросы, связанные с использованием этикеток на радиостерилизованной продукции (информация на нескольких языках о виде излучения, который использовался для радиостерилизации, дате стерилизации, дозе облучения).

У метода радиостерилизации, уже сейчас успешно используемого в медицине, большое будущее. Следует, однако, предостеречь особо горячих энтузиастов этого метода от повального увлечения им и пренебрежения другими методами стерилизации. Радиостерилизацию следует считать показанной в тех случаях, когда традиционные методы стерилизации оказываются неприменимыми или безрезультатными, а также тогда, когда экономика радиостерилизационного метода более рентабельна, чем экономика стандартных стерилизационных методов.

REFERENCES

- [1] JEFFERSON, S., *Massive Radiation Techniques*, George Newnes, London (1964).
- [2] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. *Large Radiation Sources in Industry* (2 vols.), Proc. Conf. Warsaw 1959. IAEA, Vienna (1960).
- [3] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. *Industrial Uses of Large Radiation Sources* (2 vols.), Proc. Conf. Salzburg 1963. IAEA, Vienna (1963).
- [4] RESEARCH ESTABLISHMENT OF THE DANISH AEC. *Ionising Radiation and the Sterilization of Medical Products*, Proc. Symp. Risø 1964. Taylor, London (1965).
- [5] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. *Radiosterilization of Medical Products, Pharmaceuticals and Bioproducts*, IAEA, Vienna (in press).
- [6] BUECHI, J., ICONOMU, N., *Pharm. Acta Helv.* 40 (1965) 257-274, 374-381, 421-431.
- [7] BONET-MAURY, P., LORMAND, C., *Annls pharm. fr.* 17 (1959) 35.
- [8] DARMADY, E. M., HUGHES, K. E. A., BURT, M. M., FRESMAN, B. M., POWELL, D. B., *J. clin. Path.* 14 (1961) 55.
- [9] STEIGER-TRIPPI, K., *Am. J. Hosp. Pharm.* 21 (1964) 11.
- [10] POWELL, D. B., *Mfg Chem.* 30 (1959) 437.
- [11] CLOUSTON, J. G., SANGSTER, D. F., *Austral. J. Pharm.* 45 (1964) 48.
- [12] MINCH, F., *Münch. med. Wschr.* 5 (1896) 101.
- [13] DUNN, C. G., CAMPBELL, W. L., FRAM, H., HUTCHINS, A., *J. appl. Phys.* 19 (1948) 605.
- [14] EDWARDS, R. B., PETERSON, L. J., CUMMINGS, D. G., *Fd Technol., Champaign* 8 (1954) 284.
- [15] BRIDGES, A. E., OLIVO, J. P., CHANDLER, V. L., *Appl. Microbiol.* 4 (1956) 147.

- [16] PEPPER, R. E., BUFFA, N. T., CHANDLER, V. L., *Appl. Microbiol.* 4 (1956) 149.
- [17] KOH, W. Y., MOREHOUSE, C. T., CHANDLER, V. L., *Appl. Microbiol.* 4 (1956) 153.
- [18] CHILD, R. G., MOYER, A. W., POLLARD, E. C., COX, H. R., *Archs Biochem. Biophys.* 61 (1956) 296.
- [19] MORTIMER, A. K., *Radiat. Res.* 9 (1958) 312.
- [20] LEA, D. E., *Actions of Radiations on Living Cells*, Univ. Press, Cambridge (1962).
- [21] TERZI, M., *J. theor. Biol.* 8 (1965) 233.
- [22] KAPLAN, S. H., LINCOLN, E. M., *Science* 145 (1964) 21.
- [23] DJORDEVIC, G., SZYBALSKI, W., *J. exp. Med.* 112 (1960) 509.
- [24] POLLARD, E. C., "The effect of ionizing radiation in producing sterility in pharmaceutical products with special reference to viruses". *Ionizing Radiation and the Sterilization of Medical Products*, Proc. Symp. Risø 1964, Taylor, London (1965) 25.
- [25] VAN WINKLE, W., Jr., *Radiosterilization of Medical Products, Pharmaceuticals and Bioproducts*, IAEA, Vienna (in press).
- [26] LEY, F. J., TALLENTIRE, A., *Pharm. J.* 195 (1965) 216.
- [27] LEY, F. J., TALLENTIRE, A., *Pharm. J.* 193 (1964) 59.
- [28] CHRISTENSEN, E. A., HOLM, N. W., *Acta path. microbiol. scand.* 60 (1964) 253.
- [29] HOLM, N. W., CHRISTENSEN, E. A., *Radiosterilization of Medical Products, Pharmaceuticals and Bioproducts*, IAEA, Vienna (in press).
- [30] GOULD, D., *Elektro-Med.* 9 (1964) 38.
- [31] EGIAZAROV, G. M., *Medskaya Prom. SSSR* 4 (1959) 12.
- [32] TATTERSALL, K., "Problems of microbial contamination in prepacked preparations", *Ionizing Radiation and the Sterilization of Medical Products*, Proc. Symp. Risø 1964, Taylor, London (1965) 15.
- [33] BRYNJOLFSSON, A., "The effect of ionizing radiation in producing sterility in pharmaceutical products with special reference to vegetative cells", *Ionizing Radiation and the Sterility of Medical Products*, Proc. Symp. Risø 1964, Taylor, London (1965) 33.
- [34] FULD, G. J., PROCTOR, B. E., GOLDBLITH, S. A., *Int. J. appl. Radiat. Isotopes* 2 (1957) 35.
- [35] GILZILLAN, E. S., LINDEN, L., *Text. Res. J.* 27 (1957) 87.
- [36] ARTHUR, J. C., BLOUIN, F. A., *Text. Res. J.* 34 (1964) 733.
- [37] OLIVER, R., TOMLINSON, A. H., *J. Hyg. Camb.* 58 (1960) 465.
- [38] KISELEV, A. E., KOZINETS, G. I., *Use of Radiant Energy in Medical Practice for Sterilizing Biological Products* (in press).
- [39] ROB, C., *New Scient.* 6 (1959) 1180.
- [40] TIBBS, D. J., *Lancet* (1960) 1313.
- [41] ARTANDI, C., VAN WINKLE, W., Jr., *Nucleonics* 17 3 (1959) 86.
- [42] CERNY, P., *Radiosterilization of Medical Products, Pharmaceuticals and Bioproducts*, IAEA, Vienna (in press).
- [43] ASSOCIATION OF BRITISH PHARMACEUTICAL INDUSTRY, *The Use of Gamma-Radiation Sources for the Sterilization of Pharmaceutical Products*, Tavistock House, London (1960).
- [44] HORNE, T., "Biochemical applications of large radiation sources with special reference to pharmaceutical products", Proc. 2nd UN Int. Conf. PUAE 26 (1958) 338.
- [45] POCHAPINSKII, V. I., ERMOL'eva, Z. V., BREGER, A. Kh., *Medskaya Prom. SSSR* 9 (1961) 28.
- [46] CONTROULIS, J., LAWRENCE, C. A., BROWNELL, L. E., *J. Am. pharm. Ass.* 43 (1954) 65.
- [47] COLAVOS, G. C., CHURCHILL, B. W., *J. Am. pharm. Ass.* 46 (1957) 580.
- [48] GRAINGER, H. S., HUTCHINSON, W. P., *J. Pharm. Pharmac.* 9 (1957) 343.
- [49] BONET-MAURY, P., *Annls pharm. fr.* 21 (1963) 151.
- [50] CLOUTIER, J. A. R., FLANN, B. C., MANSON, J. M., *Can. J. Phys.* 39 (1961) 1465.
- [51] MARRIOT, P. H., *J. Pharm. Pharmac.* 15 (1963) 666.
- [52] UK MINISTRY OF HEALTH. COMMITTEE ON MEDICAL AND NUTRITIONAL ASPECTS OF FOOD POLICY, Report of the Working Party on Irradiation of Food, HMSO, London (1964).
- [53] MARKAKIS, P. C., GOLDBLITH, S. A., PROCTOR, B. E., *Nucleonics* 9 6 (1951) 71.
- [54] AUDISIO, G., PUCESII, L., *Medna milit.* 115 (1965) 81.
- [55] NAKKEN, K. F., "The effect of x-rays on B-vitamin in solution", 2nd Int. Congr. Radiation Res. Harrogate 1962, Abstr. Papers, Silver End Doc. Publ., London (1962) 36.
- [56] NAKKEN, K. F., *Radiat. Res.* 21 (1964) 446.
- [57] GALATZEANU, J., ANTONI, F., *Int. J. appl. Radiat. Isotopes* (in press).
- [58] TAKAHASHI, T., *J. pharm. Soc. Japan* 85 (1965) 804.

- [59] GOLDBLITH, S. A., PROCTOR, B. E., *Nucleonics* 5 2 (1949) 50.
- [60] PROCTOR, B. E., GOLDBLITH, S. A., *Nucleonics* 3 2 (1948) 32.
- [61] ROSE, D., LIPS, H. J., CYR, R., *Gamma Irrad. Can.* 2 (1961) 25.
- [62] PROCTOR, B. E., GOLDBLITH, S. A., *Nucleonics* 5 3 (1949) 56.
- [63] ANDERSON, R. S., HARRISON, B., *J. gen. Physiol.* 27 (1945) 69.
- [64] BELLION, B., DEUTI, E., MASSAGLIA, A., "Stérilisation par irradiation gamma du sel sodique de l'acide p-amino salicylique", *Industrial Uses of Large Radiation Sources* 1 IAEA, Vienna (1963) 109.
- [65] TARPLEY, W. B., JUDIS, M., MANOWITZ, B., HARRIGAN, R. V., WEISS, J., *Ind. Engng Chem. ind.* (int.) Edn 46 (1954) 1458.
- [66] FAZAKERLEY, A., *Int. J. appl. Radiat. Isotopes* 9 (1960) 130.
- [67] WHEELER, O. H., MONTALVO, R., *Radiat. Res.* 26 (1965) 353.
- [68] WHEELER, O. H., MONTALVO, R., *Science* 150 (1965) 493.
- [69] PHILLIPS, G. O., MOODY, G. J., *J. chem. Soc.* (1960) 762.
- [70] PHILLIPS, G. O., MOODY, G. J., *J. chem. Soc.* (1958) 3534.
- [71] BÖTHNER-BY, C. T., BALAZS, E. A., *Radiat. Res.* 6 (1957) 302.
- [72] EHRENBERG, L., JAARMA, H., ZIMMER, E. C., *Acta. chem. scand.* 11 (1957) 950.
- [73] WOLFROM, M. L., BINKLEY, W. W., McCABE, L. J., SHEN HAN, T. M., MICHELAKIS, A. M., *Radiat. Res.* 10 (1959) 37.
- [74] HILLS, P. R., JOHNSON, R. A., UKAEA Rep. AERE-R 3750.
- [75] RICKETTS, C. R., ROWE, C. E., *Chem. Ind.* (1954) 189.
- [76] LAWTON, E. J., BELLAMY, W. D., HUNGATE, R. E., BRYANT, M. P., HALL, E., *Science* 113 (1951) 380.
- [77] WHITTET, T. D., HUTCHINSON, W. P., *J. Pharm. Pharmac.* 9 (1957) 950.
- [78] KAULEN, D. R., CHAKHAVA, O. V., *Zh. Mikrobiol. Epidem. Immunobiol.* 29 (1958) 1397.
- [79] BELLAMY, W. D., LAWTON, E. J., GORDON, J., *Gen. Elec. Research Lab. Rep.* 57-RL-1846 (1957).
- [80] HUBER, W., *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 55 (1952) 536.
- [81] PAUL, W. E., KASTIN, A. J., ODELL, W. D., *Biochem. biophys. Acta* 100 (1965) 263.
- [82] NARAT, J. K., CANGELOSI, J. P., MELBONTE, J. V., *Surgery, St Louis* 41 (1957) 324.
- [83] FITZGERALD, W. J., FOLEY, H., McDOWELL, D., *N. Y. St. J. Med.* 57 (1957) 2231.
- [84] VAN WINKLE, W., Jr., Private Communication.
- [85] MEEKER, J. A., Jr., GROSS, R. E., *Science* 114 (1951) 283.
- [86] MEEKER, J. A., Jr., GROSS, R. E., *Surgery, St Louis* 30 (1951) 19.
- [87] HUI, K. L., et al., *Surg. Forum* 3 (1952) 225.
- [88] BRUNNER, P. L., *Guy's Hosp. Rep.* 102 (1953) 194.
- [89] PATE, J. W., et al., *Surg. Forum* 3 (1952) 147.
- [90] BUCHANAN, J. L., MARRANGONI, A. G., *Surgery, St Louis* 38 (1955) 999.
- [91] HORNE, T., POLLOCK, A. V., ZINNEBANN, K. S., *Br. med. J.* (1959) 830.
- [92] VITTALI, H. P., *Z. Orthop.* 99 (1964) 146.
- [93] URIST, M. R., *Science* 150 (1965) 893.
- [94] URIST, M. R., *Am. J. Surg.* 85 (1953) 444.
- [95] URIST, M. R., McDONALD, N. S., JOWSEY, J., *Ann. Surg.* 147 (1958) 129.
- [96] URIST, M. R., McLEAN, F. C., *J. Bone Jt Surg.* 34-A (1952) 443.
- [97] MONOD, J., WYMAN, J., CHANGEUX, J. P., *J. molec. Biol.* 12 (1965) 88.
- [98] MANNING, C. W., *Proc. R. Soc. Med.* 53 (1960) 33.
- [99] COHEN, J., *Archs Surg., Chicago* 71 (1955) 784.
- [100] HORNE, T., TURNER, G. C., WILLIS, A. T., *Nature, Lond.* 183 (1959) 475.
- [101] TURNER, G. C., BASSETT, C. A., PATE, J. W., SAWYER, P. N., TRUMP, J. G., WRIGHT, K. A., *J. Bone Jt Surg.* 38-A (1956) 862.
- [102] DeVRIES, P. H., BRINKER, W. O., KEMPE, L. L., *Surg. Forum* 6 (1955) 546.
- [103] CHALMERS, J., et al., *Freeze Drying Symp. London* (1958).
- [104] CHALMERS, J., *J. Bone Jt Surg.* 29 (1947) 620.
- [105] SLAGER, U. T., ZUCKER, M. J., REILLY, E. B., *Radiat. Res.* 22 (1964) 556.
- [106] SAUTIN, E. N., *Radiobiologiya* 3 (1963) 191.
- [107] BASSETT, C. A., HUDGINS, T. F., Jr., TRUMP, J. G., WRIGHT, K. A., *Surg. Forum* 6 (1956) 549.
- [108] BASSETT, C. A., PACKARD, A. G., *Acta orthop. scand.* 28 (1959) 198.
- [109] ANTONI, F., MEZNIK, F., (in press).

- [110] BINET, J. P., *Lancet* (1965) 1275.
- [111] EPSTEIN, H. T., *Nature*, Lond. 171 (1953) 394.
- [112] TERZI, M., *Nature*, Lond. 191 (1961) 461.
- [113] SPARROW, A. H., SCHAIRER, L. A., SPARROW, R. C., *Science* 141 (1963) 163.
- [114] SPARROW, A. H., MIKSCHKE, J. P., *Science* 134 (1961) 282.
- [115] OSBORNE, T. S., LUNDEN, A. O., *Science* 145 (1964) 710.
- [116] McCREA, J. F., *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 53 (1960) 692.
- [117] POLLEY, J. R., *Can. J. Microbiol.* 7 (1961) 535.
- [118] TUMANYAN, M. A., DUPLISHCHEVA, A. D., SEDOVA, T. S., *Zh. Mikrobiol. Epidem. Immunobiol.* 29 (1958) 497.
- [119] LESHKOVICH, L. J., *Zh. Mikrobiol. Epidem. Immunobiol.* 29 (1958) 199.
- [120] PSHENICHNOV, R. A., *Zh. Mikrobiol. Epidem. Immunobiol.* 30 (1959) 149.
- [121] TROITSKY, V. L., TUMANYAN, M. A., PERSHINA, Z. G., VADIMOV, B. M., KHRUSHCHEV, V. G., KAULEN, D. R., CHAKHAVA, O. V., DUPLISHCHEVA, A. D., "Principles of using ionizing radiation in the production of bacterial preparations", *Proc. 2nd UN Int. Conf. PUAE* 26 (1958) 343.
- [122] JAGGER, J., POLLARD, E. C., *Radiat. Res.* 4 (1956) 1.
- [123] POLLARD, E. C., *Adv. Virus Res.* 2 (1955) 109.
- [124] GOWEN, J. N., LUCAS, A. M., *Science* 90 (1939) 621.
- [125] LEA, D. E., SALAMAN, M. H., *Br. J. exp. Path.* 23 (1942) 27.
- [126] TRAUB, F. B., FRIEDMAN, U., BRASCH, A., HUBER, W., *J. Immun.* 67 (1951) 379.
- [127] JORDAN, R. T., KEMPE, L. L., *Proc. Soc. exp. biol. Med.* 91 (1956) 212.
- [128] JOHNSON, C. D., *Nature*, Lond. 207 (1965) 37.
- [129] LOGAN, D. M., WHITMORE, G. F., *Virology* 25 (1965) 495.
- [130] FRIEDEWALD, W. F., ANDERSON, R. S., *J. exp. Med.* 74 (1941) 463.
- [131] FRIEDEWALD, W. F., ANDERSON, R. S., *J. exp. Med.* 78 (1943) 285.
- [132] MOORE, D. H., LASFARGUS, E. Y., MURRAY, M. R., HAAGENSEN, C. D., *J. biophys. biochem. Cytol.* 5 (1959) 85.
- [133] POLLEY, J. R., *Can. J. Microbiol.* 7 (1961) 534.
- [134] POLLEY, J. R., *Gamma Irrad. Can.* 3 (1964) 5.
- [135] MAY, J., *Geogr. Rev.* 42 (1952) 98.
- [136] STOLL, N. R., *J. Parasit.* 33 (1947) 1.
- [137] SARLES, M. D., *J. Parasit.* 23 (1937) 560.
- [138] THORSON, R. E., *J. Parasit. Suppl.* 18 (1951) 37.
- [139] JARRETT, W. F. H., SHARP, N. C. C., *J. Parasit.* 49 (1963) 177.
- [140] SOULSBY, E. J. L., *Vet. Rec.* 69 (1957) 1129.
- [141] SILVERMAN, P. H., POYNTER, D., PODGER, K. R., *J. Parasit.* 48 (1962) 562.
- [142] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, *Production and Utilization of Radiation Vaccines against Helminthic Diseases*, IAEA, Vienna (1964).
- [143] MULLIGAN, W., *The Use of Ionizing Radiation and Radioisotopes in Parasitology*, Blackwell Scientific Publications, Oxford (1963).
- [144] TYZZER, E. E., HONEIJ, J. A., *J. Parasit.* 47 (1961) 43.
- [145] SCHWARTZ, B., *J. agric. Res.* 20 (1921) 845.
- [146] SEMRAD, J. E., *Am. J. Roentgenol.* 38 (1937) 470.
- [147] LEVIN, A. J., EVANS, T. C., *J. Parasit.* 28 (1942) 477.
- [148] GOULD, S. E., GOMBERG, H. J., VILLELLA, J. B., HERTZ, C. S., *Am. J. Path.* 31 (1955) 933.
- [149] JARRETT, W. F. H., JENNINGS, F. W., McINTYRE, W. I. M., MULLIGAN, W., SHARP, N. C. C., URQUHART, G. M., *Am. J. vet. Res.* 20 (1959) 522.
- [150] JARRETT, W. F. H., JENNINGS, F. W., McINTYRE, W. I. M., MULLIGAN, W., URQUHART, G. M., *Immunology* 3 (1960) 145.
- [151] ENGELBRECHT, H., *J. Parasit.* 47 (1961) 21.
- [152] JOVANOVIĆ, M., NEVENIĆ, V., SOKOLIĆ, A., SOFRENOVIĆ, D. J., GLIGORIJEVIĆ, J., CUPERLOVIĆ, K., MOVSESIJAN, M., *Vet. Glasn.* 15 (1961) 455.
- [153] GLIGORIJEVIĆ, J., JOVANOVIĆ, M., SOKOLIĆ, A., CUPERLOVIĆ, K., MOVSESIJAN, M., *Vet. Glasn.* 16 (1962) 1027.
- [154] JOVANOVIĆ, M., NEVENIĆ, V., SOKOLIĆ, A., *Vet. Glasn.* 7 (1960) 481.

- [155] JARRETT, W. F. H., JENNINGS, F. W., McINTYRE, W. I. M., MULLIGAN, W., SHARP, N. C. C., Am. J. vet. Res. 20 (1959) 527.
- [156] MULLIGAN, W., GORDON, H., STEWART, D. F., WAGLAND, B. M., Austr. J. agric. Res. 12 (1961) 1175.
- [157] JARRETT, W. F. H., JENNINGS, F. W., McINTYRE, W. I. M., SHARP, N. C. C., Vet. Rec. 72 (1960) 884.
- [158] DOW, C., JARRETT, W. F. H., JENNINGS, F. W., McINTYRE, W. I. M., MULLIGAN, W., J. Am. vet. med. Ass. 135 (1959) 407.
- [159] STOLL, N. R., Expl Parasit. 12 (1962) 241.
- [160] MILLER, T. A., J. Parasit. 50 (1964) 735.
- [161] VILLELLA, J. B., GOMBERG, H. J., GOULD, S. E., Science 134 (1961) 1073.
- [162] SZUMLEWICZ, A. P., OLIVIER, L. J., Science 140 (1963) 411.
- [163] SADUN, E. H., Ann. N. Y. Acad. Sci. 113 (1963) 418.
- [164] ERICKSON, D. G., CALDWELL, W. L., J. Parasit. 48 (1962) 19.
- [165] HSÜ, H. F., LI HSÜ, S. Y., OSBORNE, J. W., Nature, Lond. 206 (1965) 1338.
- [166] MILLER, J. N., J. Bact. 90 (1965) 297.
- [167] MILLER, J. N., (in press).
- [168] ARTANDI, C., Isotopes Radiat. Technol. 2 (1965) 321.
- [169] MICHAELIS, M., "Technology and economics of large radiation sources", Large Radiation Sources in Industry 2 IAEA, Vienna (1960) 363.
- [170] PUIG, J. R., "Irradiation plant: comparative operating costs of plant using Co⁶⁰ or spent nuclear fuel elements", Large Radiation Sources in Industry 2 IAEA, Vienna (1960) 321.
- [171] BAINES, B. D., "Irradiation plant economics", Industrial Uses of Large Radiation Sources 2 IAEA, Vienna (1963) 243.
- [172] CRAWFORD, C. G., "Construction and operation of a commercial gamma-ray package-sterilizing plant", Industrial Uses of Large Radiation Sources 2 IAEA, Vienna (1963) 265.
- [173] GLASSON, A., "International co-operation in instituting a code of practice for manufacturers", Ionizing Radiation and the Sterilization of Medical Products, Proc. Symp. Risø 1964, Taylor, London (1965) 115.
- [174] ARTANDI, C., Nucleonics 17 10 (1959) 62.
- [175] DAY, M. J., STEIN, G., Nature, Lond. 168 (1951) 644.
- [176] WHITTAKER, B., UKAEA Rep. AERE-R 3360 (1964).
- [177] ARTANDI, C., STONEHILL, A. A., Nucl. Instrum. Meth. 6 (1959) 279.
- [178] DAVIDSON, G., SUTTON, H. C., Int. J. appl. Radiat. Isotopes 15 (1964) 741.