

<https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-4-593-609>



ТЕРМОЛАБИЛЬНОСТЬ ФАКТОРА VIII В ДОНОРСКОЙ СВЕЖЕЗАМОРОЖЕННОЙ ПЛАЗМЕ КРОВИ

Лемонджава В. Н.^{1,*}, Чечеткин А. В.², Гудков А. Г.³, Леушин В. Ю.¹, Касьянов А. Д.², Киселева Е. А.²

¹ООО «Научно-производственная инновационная фирма «ГИПЕРИОН», 115201, Москва, Россия

²ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России», 191024, Санкт-Петербург, Россия

³ФГБОУ ВО «Московский государственный технический университет им. Н.Э. Баумана (национальный исследовательский университет)», 105005, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Критерием показателя качества свежзамороженной плазмы (СЗП) крови является активность в ней фактора свертывания крови VIII (FVIII).

Цель обзора — определить технологические барьеры при исследовании термоллабильности FVIII и описать требования к экспериментам, обеспечивающим получение данных о термоллабильности FVIII.

Основные сведения. Проведен анализ публикаций, посвященных исследованию механизмов снижения значения активности FVIII в донорской плазме крови от момента донации до трансфузии. Приведены данные о снижении активности FVIII на различных этапах работы с плазмой крови от момента донации до трансфузии. Выполнен анализ методов подготовки образцов для исследования изменения значений FVIII в донорской плазме крови. Установлено существование противоречивых выводов о влиянии на изменение активности FVIII на этапе оттаивания различных величин воздействий на СЗП крови и малая изученность изменения показателя на этапе подогревания до температуры трансфузии после окончания фазового перехода в образцах. Определены принципиальные отличия в методах подготовки и проведения экспериментов в предшествующих работах. Предложены способы повышения достоверности результатов экспериментов для исследования термоллабильности FVIII.

Ключевые слова: фактор VIII, плазма крови, фазовый переход, теплообменный процесс, трансфузия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнена при финансовой поддержке ФГБУ «Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере» по договору № 25ГРЦТС10-D5/56183 от 13 декабря 2019 г.

Для цитирования: Лемонджава В.Н., Чечеткин А.В., Гудков А.Г., Леушин В.Ю., Касьянов А.Д., Киселева Е.А. Термоллабильность фактора VIII в донорской свежзамороженной плазме крови. Гематология и трансфузиология. 2021; 66(4):593–609. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-4-593-609>

THERMOLABILITY OF FACTOR VIII IN DONOR FRESH FROZEN BLOOD PLASMA

Lemondzhava V. N.^{1,*}, Chechetkin A. V.², Gudkov A. G.³, Leushin V. Yu.¹, Kasianov A. D.², Kiseleva E. A.²

¹Hyperion Ltd, 115201, Moscow, Russian Federation

²Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 191024, St. Petersburg, Russian Federation

³Bauman Moscow State Technical University (National Research University of Technology), 105005, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

A criterion of the quality of fresh frozen blood plasma (FFP) is the activity of clotting factor VIII (FVIII).

Aim — to identify technological barriers in the study of FVIII thermolability and to describe the requirements for experiments, providing new knowledge about the thermolability of this factor.

Basic information. An analysis of domestic and foreign publications devoted to the study of the mechanisms responsible for reducing the value of FVIII activity in donor blood plasma from the moment of donation to the moment of transfusion was carried out. Data on the decrease in FVIII activity at various stages of work with blood plasma are presented. An analysis of methods for preparing samples for studying changes in the values of FVIII in donor blood plasma was performed. The existence of contradictory conclusions about the influence on the change in FVIII at the thawing stage of various values of the effects on FFP and poor knowledge of the change in the indicator at the stage of heating to the transfusion temperature after the end of the phase transition in the samples was established. The fundamental differences in the methods of preparing and conducting experiments in previous works are determined. Methods for increasing the reliability of experimental results for studying the thermal lability of FVIII are proposed.

Keywords: factor VIII, blood plasma, phase transition, heat exchange process, transfusion

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the work was carried out with the financial support of the Fund for Assistance to the Development of Small Forms of Enterprises in the Scientific and Technical Sphere (under contract No. 25GRTSTS10-D5/56183 dated December 13, 2019).

For citation: Lemondzhava V.N., Chechetkin A.V., Gudkov A.G., Leushin V.Yu., Kasianov A.D., Kiseleva E.A. Thermolability of factor VIII in donor fresh frozen blood plasma. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2021; 66(4): 593–609 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-4-593-609>

Введение

Критерием показателя качества свежемороженой плазмы (СЗП) крови является активность в ней фактора свертывания крови VIII (FVIII) [1]. FVIII называют термолабильный антигемофильный глобулин А, нормальным диапазоном полупериода существования которого является 15–20 часов [2, 3], но фактически он может варьироваться от 6 до 24 ч [4–7]. Согласно перечню значений показателей безопасности донорской крови и ее компонентов из постановления Правительства Российской Федерации от 22.06.2019 № 797 [8], содержание FVIII в СЗП должно быть не менее 70 МЕ в 100 мл для возможности ее использования в клинической практике. Нормальным диапазоном зна-

чений FVIII в кровеносной системе человека является 50–150 МЕ/100 мл [3]. Значения менее 50 МЕ/100 мл являются низкими и свидетельствуют о гипокоагуляции, значения более 150 МЕ/100 мл являются фактором риска развития тромбозов. Лабильность показателя выражается в неустойчивом изменении значения его активности во времени при изменении температуры плазмы крови. Актуальность исследования термолабильности FVIII возникла с исторического этапа применения переливания консервированной крови и ее компонентов в трансфузиологии. Работы в рамках этого исследования, начавшегося во второй половине прошлого века, продолжаются и в настоящее

время. В среднем мировой спрос на плазму и продукты плазмы крови ежегодно растет [9], а СЗП включена ВОЗ в перечень основных лекарственных средств [10]. Поскольку происходит большое количество случаев переливания компонентов крови детям в возрасте до 5 лет, например, в некоторых странах до 67% от общего числа переливаний в год [11], то сохраняется актуальность повышения качества плазмы крови для трансфузии малых объемов, в частности детям в целях устранения дефицита плазменных факторов свертывания, при коагулопатиях и при острой массивной кровопотере [12]. Эти обстоятельства подчеркивают актуальность исследований, направленных на повышение сохранности гемостатических показателей плазмы крови на всех этапах от момента донации до момента трансфузии.

Цель настоящего обзора — определить технологические барьеры при исследовании термолабильности FVIII и описать требования к экспериментам, обеспечивающим получение данных о термолабильности FVIII.

Анализ современного состояния исследования

Современные представления о термолабильности FVIII сформировались в результате работ по изучению влияния различных величин и продолжительности термических воздействий на плазму крови в технологических операциях от момента донации до момента ее трансфузии, а также операциях получения криопреципитата из СЗП. В предшествующих работах показаны результаты испытаний различных устройств или различных способов воздействий на плазму крови при замораживании, размораживании, подогревании для подготовки к трансфузии, а также хранении при температурах выше или ниже 0 °C.

Результаты работ, в которых изучалось уменьшение активности FVIII при хранении исследуемых образцов плазмы крови при температуре от +1 °C до +6 °C [13–24], при хранении от +20 °C до +25,5 °C [17, 21, 25–28], а также при различных низких температурах и сроках хранения [27–34], при использовании различных устройств и применении различных методов замораживания [26, 29, 30, 34–42], а также размораживания плазмы [23, 39, 43–60], свидетельствуют о том, что в технологической цепочке от момента донации до момента трансфузии на каждом этапе происходит уменьшение активности FVIII. В одной из первых работ по изучению термолабильности FVIII показано, что уменьшение его активности происходит тем больше, чем выше значение температуры плазмы крови [28]. Из этого следует, что наибольшее уменьшение происходит на заключительном этапе при размораживании и подогревании плазмы крови во время подготовки к трансфузии. Изменение активности FVIII

представляет собой функцию с двумя переменными: температурой образца плазмы крови и временем хранения. Однако недостаточно данных для установления области определения этой функции. Анализ результатов предшествующих работ позволяет определить только факторы уменьшения показателя на различных этапах работы с плазмой крови. Например, на этапе подготовки образцов перед замораживанием на сохранность активности FVIII могут влиять выбор антикоагулянта [28, 61–63], продолжительность и температура хранения до замораживания [21, 22, 24, 25, 62, 64, 65]. Для образцов плазмы, полученных из цельной крови после центрифугирования, на итоговые значения активности FVIII влияет количество остаточных тромбоцитов, зависящее от центробежного ускорения и времени центрифугирования [66]. На этапе замораживания сохранность активности FVIII зависит от продолжительности изменения температуры плазмы крови, на которую влияют различные параметры. Их можно условно разделить на две группы. К первой группе относятся параметры, которые влияют на технологическую операцию замораживания, а затем влияют на размораживание. Такими параметрами являются:

- площадь теплообменной поверхности контейнера и объем плазмы крови в контейнере [26, 29, 40, 41, 47, 67];
- форма, которую приобретает контейнер после окончания фазового перехода плазмы крови при замораживании [26, 37, 41, 67];
- теплопроводность материала контейнера [42, 27].

Параметры второй группы определяют технологический способ замораживания. К ним относятся величина термических воздействий и специфические параметры того или иного вида охлаждения, например скорость потока принудительно циркулирующего жидкого или газообразного хладоносителя, а также величина механических воздействий на контейнер. Влияние микро- и макросегрегации белковых компонентов плазмы крови при замораживании на сохранность активности FVIII недостаточно изучено. FVIII имеет тенденцию к соосаждению с другими белками в медленно замороженной плазме [68]. Сегрегация каждого белкового компонента в плазме крови человека, а также натрия и других электролитов, зависит не только от продолжительности замораживания плазмы крови, но также в значительной степени зависит от процесса конвекции вдоль границы раздела фаз [68, 69]. Положительно влияют на сохранность активности FVIII высокоскоростные способы замораживания [26, 35, 37, 30, 41, 42], которые не позволяют установить взаимосвязь с влиянием микро- и макросегрегации белковых компонентов плазмы, поскольку примененные в работах термические и механические [37, 42] воздействия на контейнеры с плазмой крови воздействуют не только на сегрегацию компонентов

плазмы, но и уменьшают продолжительность изменения температуры плазмы крови, связанной с сохранностью активности FVIII.

На следующем этапе после замораживания плазмы крови изменение активности FVIII связано с температурой и продолжительностью хранения. Однако влияние этих двух параметров на сохранность активности FVIII принципиально отличается от влияния этих же параметров во время хранения исследуемых образцов плазмы крови при температурах выше 0 °С. Для сравнения ниже будут приведены примеры изменения показателя за 2 часа, 2 дня и 2 года при различных температурах хранения. При температуре хранения исследуемых образцов плазмы крови равной +25 °С разница между средними значениями активности FVIII 20 образцов, измеренными после 2 и 4 часов хранения, составляла 13,2 и 11,6 МЕ/100 мл в зависимости от метода определения [25]. При температуре хранения +4 °С разница между средними значениями активности FVIII 17 образцов, измеренными после 5 и 7 дней хранения, составляла 1 и 3 МЕ/100 мл в зависимости от воздействий на две группы образцов до достижения ими значения температуры хранения [15]. При температуре хранения –20 °С разница между средними значениями FVIII, измеренными после начала хранения и после двух лет хранения, составляла 5, 2 и 10 МЕ/100 мл в группах, состоящих соответственно из 4, 7 и 9 образцов, отличающихся параметрами подготовки к исследованию [33]. Разница между средними значениями активности FVIII может быть следствием аналитической погрешности и не является критической. По причине медленного изменения значений активности FVIII в замороженной плазме крови для установления значимого различия между температурными режимами хранения либо требуются многолетние по продолжительности исследования [33], либо необходимо сравнивать режимы с большой разницей значений температур хранения [29]. Не удалось установить существенной разницы между хранением при –20 °С и –40 °С до 6 месяцев [30] и 12 месяцев [31]. Однако в исследовании, длившемся 36 месяцев, была установлена разница между хранением при –25 °С и –40 °С [33]. При таких условиях хранения разница между средними значениями активности FVIII сразу у 3 групп образцов, отличающихся параметрами подготовки к исследованию, составила 8, 6 и 13 МЕ/100 мл, что свидетельствует об эффективности более низкой температуры хранения. Из результатов этого исследования очевидно, что для установления разницы между температурами хранения –25 °С и –30 °С недостаточно 36 месяцев. В двухлетнем исследовании [29] при ежемесячном сравнении значений активности FVIII в образцах, которые хранили при –24 °С и –74 °С, уже в первые месяцы была очевидна разница активности FVIII в зависимости от режимов хране-

ния, что также свидетельствовало об эффективности более низкой температуры хранения.

Размораживание и подогревание является заключительным этапом подготовки СЗП к трансфузии и имеет два главных ограничения. СЗП перед трансфузией должна иметь температуру, близкую к температуре человеческого тела, для того чтобы избежать посттрансфузионных осложнений, связанных с патологическими проявлениями гипотермии [70, 71]. Кроме того, необходимо обеспечить отсутствие превышения температуры плазмы крови более 37 °С, которое приводит к утрате специфических функций некоторых белковых компонентов из-за потери нативной конформации. Например, в образцах плазмы крови, температура которых при нагревании превышает 37 °С, происходит значительное уменьшение активности антитромбина III [52] и концентрации фибриногена [50]. Результаты большинства исследований позволяют определить соответствие значений показателей образцов плазмы крови после размораживания нормальному диапазону значений и сделать вывод о безопасности использования того или иного способа размораживания, однако не позволяют получить новых знаний о термолабильности FVIII из-за ряда причин. Более того, отсутствие общности в требованиях к экспериментам привело к накоплению противоречивых выводов об изменении активности FVIII на заключительном этапе подготовки СЗП к трансфузии. Поэтому основной целью анализа результатов предшествующих работ являлось определение требований к экспериментам для получения новых знаний о термолабильности FVIII. В ранее выполненных работах существуют принципиальные отличия в методах подготовки и проведения эксперимента, в частности отличия заключаются:

- в подготовке образцов плазмы крови;
- в выборе устройств для размораживания плазмы крови;
- в способах контроля за изменением температуры образцов плазмы крови.

Обобщая методики подготовки образцов плазмы крови в предшествующих работах, можно сформулировать 3 подхода, используемых в экспериментах. Первый подход применен в 7 проанализированных работах по размораживанию [44, 50, 52, 53, 56–58] и заключается в подготовке без дополнительных операций деления или смешивания широкой выборочной совокупности образцов плазмы крови, отличающихся по параметрам: группы крови, возраста, пола доноров и другим параметрам. Известно о различиях активности FVIII в образцах плазмы доноров с различными группами крови, различного пола и возраста [72], более того, значение этого показателя может отличаться у одного и того же донора в разных донациях [73]. Таким образом, в первом подходе образцы плазмы из-

начально имеют разные значения активности FVIII, и поэтому отсутствие их измерения до замораживания в работах [44, 50, 52, 53, 56–58] не позволяет получить новых знаний о термолабильности. Второй подход применен в 4 проанализированных работах [23, 39, 45, 48] и заключается в подготовке путем смешивания двух или более заготовок донорской плазмы крови, а затем разделения смеси на образцы равных объемов, которые имеют одинаковые значения активности FVIII из-за предварительного перемешивания. Методы перемешивания, обеспечивающие высокую однородность смеси по показателю свертываемости, в работах не показаны. Нет оснований полагать, что изменения активности FVIII в образцах плазмы крови двух и более доноров происходят с одинаковой скоростью при равных условиях воздействий на образцы. Это является потенциальным недостатком первого и второго подхода. Третий подход применен в 5 проанализированных работах [43, 46, 51, 54, 59] и заключается в подготовке путем разделения каждой заготовки донорской плазмы крови на два образца равного объема. При этом оба образца в такой паре имеют одинаковое значение показателя свертываемости. В условии ограниченной изученности термолабильности FVIII и противоречивости результатов ряда предшествующих работ целесообразным является применение третьего подхода, который позволяет проводить парные эксперименты, один из которых является контрольным, подтверждающим влияние на изменение активности FVIII изменения величины того или иного воздействия на плазму крови. Дополнительным преимуществом третьего подхода является накопление сведений о термолабильности FVIII в плазме крови при определенных параметрах, и при сравнении результатов исследования станет возможным сделать вывод о влиянии группы крови, возраста и пола донора на скорость изменения активности FVIII в процессе хранения плазмы.

В проанализированных работах размораживание образцов плазмы крови осуществляется устройствами, обеспечивающими один из 4 видов нагревания плазмы:

- микроволновый нагрев;
- нагрев в жидком теплоносителе;
- нагрев через полимерные мембраны;
- нагрев в воздушном теплоносителе.

Устройства, осуществляющие микроволновый нагрев, а также водяные бани, в которых отсутствуют механические и гидродинамические воздействия на контейнер с плазмой крови (далее водяные бани), наименее подходят для исследования термолабильности FVIII. Такой вывод сделан исходя из приведенных в работах показателей технологической операции. Способы размораживания в водяной бане не обеспечивают повторяемость технологической операции, поскольку в рамках одного используемого способа:

- разница между самой короткой и самой длинной по продолжительности операциями размораживания составляет 5 [43], 7 [39], 8 [44, 52] и 10 мин [56];

- разница между максимальной и минимальной температурой теплоносителя в процессе размораживания составляет 7,5 °C [52];

- разница между максимальной и минимальной температурой плазмы крови, замеряемой в образцах после окончания технологической операции, составляет 6,6 °C [48].

В двух работах [50, 52], в которых использовались водяные бани, произошли ранее приведенные последствия перегрева, причиной которого было отсутствие механических и гидродинамических воздействий на полимерные контейнеры с плазмой крови, что привело к отсутствию принудительной конвекции внутри контейнера, а, следовательно, к неравномерности теплообменного процесса. Под перегревом образца подразумевается превышение значения температуры плазмы крови 37 °C.

Способы размораживания с использованием микроволнового нагрева тоже не обеспечивают повторяемость технологической операции, в частности разница между максимальной и минимальной температурой плазмы крови, замеряемой в образцах после окончания технологической операции, составляет 5 [48, 51, 54], 6 [59] и 7,4 °C [45]. Кроме того, главным недостатком микроволновых способов размораживания является значительная неравномерность температуры плазмы крови внутри контейнера. К примеру, из результатов измерений в работе [45] известно, что в центральной области контейнера диапазон зарегистрированных значений температуры плазмы крови после размораживания был от +17 °C до 24,4 °C, а в области на стыке с трубкой контейнера от +30 °C до +35 °C. Следует отметить, что в работе [51] один из двадцати контейнеров лопнул во время воздействий.

Интенсивность теплопередачи при нагревании контейнера с плазмой крови в жидком теплоносителе с механическими или гидродинамическими воздействиями на контейнер выше, чем при нагревании через полимерные мембраны и при нагревании в воздушном теплоносителе. В работе [57] это отражено в разнице между продолжительностью оттаивания образцов при применении всех вышеперечисленных видов нагревания. Под оттаиванием подразумевается технологическая операция, в результате которой происходит изменение агрегатного состояния СЗП. Интенсивность теплопередачи можно снизить путем помещения контейнера с плазмой крови в дополнительную полимерную оболочку [44, 67] без изменения величин термических, механических и гидродинамических воздействий. Поэтому более вариативным выбором для исследования термолабильности FVIII плазмы крови является вид нагревания в жидком те-

плоносителе с механическими или гидродинамическими воздействиями.

Используемые в современных экспериментах серийно выпускаемые устройства [39, 56–59], обеспечивающие нагрев в жидком и воздушном теплоносителе, а также нагрев через полимерные мембраны, позволяют изменять только величину термических воздействий на контейнер с плазмой крови при задании параметров технологической операции. Авторы [67, 74], используя экспериментальную установку, показали значительное влияние не только термических воздействий на продолжительность изменения температуры эквивалентов плазмы крови, но и различных величин механических и гидродинамических воздействий на контейнер. Для повышения вариативности процесса нагревания плазмы крови при исследовании термолабильности FVIII целесообразно использовать в экспериментах специально для них разработанные технологические задатчики, позволяющие регулировать величину механических и гидродинамических воздействий на контейнер. На этапе подготовки образцов перед замораживанием выбор антикоагулянта может влиять на сохранность активности FVIII [28, 61–63], а также продолжительность и температуру хранения до замораживания. Известны эксперименты с использованием различных величин термических воздействий при оттаивании образцов с плазмой крови, например, с использованием жидкого теплоносителя, имеющего температуру до 39,5 °C [52], 42 °C [51], 45 °C [23, 39, 46, 56, 58], 56 °C [44] и 60 °C [50]. В ряде работ [23, 39, 46, 51] осуществляли парное сравнение влияния воздействий на образцы, подготовка которых осуществлена с применением второго и третьего подхода. Сравнения изменений активности FVIII в образцах плазмы крови при различных величинах термических воздействий в парных экспериментах представлены на рис. 1.

Влияние величины повышения термического воздействия при оттаивании на изменение среднего значения активности FVIII в образцах плазмы крови и на сокращение времени оттаивания образцов представлено в таблице 1.

В работе [51] средние значения активности FVIII были одинаковыми в образцах плазмы крови, оттаявших при величине термических воздействий 37 °C и 42 °C. В работе [39] среднее значение активности FVIII было меньше на 3 и 2 МЕ/100 мл в двух группах образцов, оттаивание которых происходило при величине термических воздействий на 8 °C выше, чем в двух других группах образцов, составлявших им пару в экспериментах. В работе [23] среднее значение активности FVIII было больше на 4 МЕ/100 мл в образцах, оттаивание которых происходило при 45 °C, по сравнению с образцами плазмы крови, оттаявших в среднем на 5 мин дольше при температуре 37 °C. В работе [46] сравнение той же пары величин термического воздействия демонстрирует увеличение на 0,2 МЕ/100 мл,

если механические воздействия на контейнер применялись, и уменьшение на 1,4 МЕ/100 мл, если механические воздействия отсутствовали. Таким образом, в зависимости от рассматриваемых результатов работ можно сделать три противоречащих вывода: о положительном, отрицательном влиянии и отсутствии влияния на сохранность активности FVIII сокращения продолжительности технологической операции путем увеличения величины термических воздействий на образцы плазмы крови. Помимо неоднозначности влияния различных величин термических воздействий существуют противоречия в выводах экспериментов, в которых применялись различные механические воздействия на контейнеры с образцами плазмы крови. Если в работе [46] можно сделать вывод о положительном влиянии механических воздействий на сохранность активности FVIII, то из результатов работы [27] этого не следует. В экспериментах работы [27] ручное встряхивание флаконов с образцами плазмы крови привело к сокращению времени оттаивания на 5 мин и уменьшению активности антигемофильного глобулина на 10 % и на 25 % по сравнению с образцами, оставшимися в неподвижном состоянии. В этих работах не приведены значения величин воздействий для возможности повторения эксперимента. Несмотря на то, что в современных, серийно выпускаемых устройствах [56–58] предусмотрены различные воздействия на контейнер с плазмой крови для повышения интенсивности теплообмена, нет данных для однозначного установления влияния этих воздействий на изменение активности FVIII. Поэтому актуально проведение экспериментов, имеющих повышенные требования к технологическим операциям и к подготовке образцов, направленных на определение влияния на сохранность показателя не только различных величин термических воздействий, но и различных величин механических воздействий на контейнер с образцами плазмы крови.

Для численного описания свойства термолабильности FVIII в плазме крови необходимо иметь данные: об уменьшении этого показателя за определенный промежуток времени, об изменении температуры образца в этот же промежуток и равномерности ее изменения по объему контейнера, в котором образец подвергался различным воздействиям. Можно выделить четыре способа контроля изменения температуры образцов плазмы крови. Первый способ заключается в измерении температуры поверхности контейнера с плазмой крови в процессе технологических операций [49, 53, 54, 57]. Модели расчета температуры плазмы крови внутри контейнера в зависимости от температуры его стенки не представлены, поэтому проанализировать точность и оценить применимость способа для дальнейших исследований невозможно. Второй способ заключается в измерении температуры плазмы крови путем нарушения герметичности контейнеров и помещения

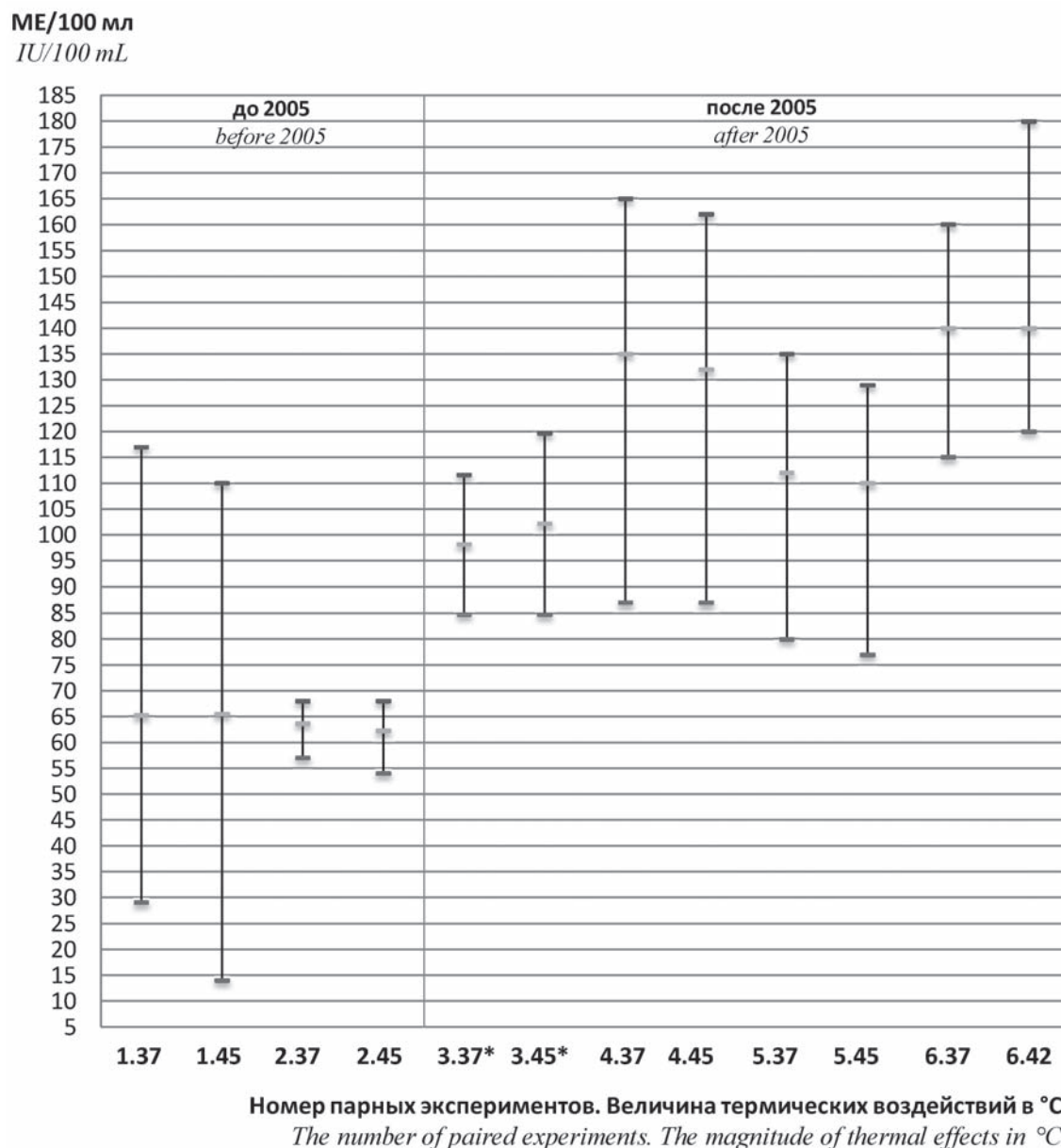


Рисунок 1. Сравнения изменений минимального, среднего арифметического и максимального значений активности FVIII в образцах плазмы крови при различных величинах термических воздействий в парных экспериментах; под номером парных экспериментов **1** представлены результаты экспериментов работы [46], в которых применялись механические воздействия на контейнеры с образцами; под номером **2** — результаты экспериментов работы [46], в которых не применялись механические воздействия на контейнеры с образцами; **3** — результаты экспериментов работы [23]; **4** — результаты экспериментов работы [39], в которых образцы были предварительно заморожены с использованием высокоскоростного метода; **5** — результаты экспериментов работы [39] в которых образцы были предварительно медленно заморожены при -40°C ; **6** — результаты экспериментов работы [51]; * — среднее значение активности FVIII \pm среднее квадратичное отклонение

Figure 1. Comparison of changes in the minimum, arithmetic mean, and maximum values of FVIII activity in blood plasma samples at different values of thermal effects in paired experiments, where the number **1** of paired experiments shows the results of experiments in [46], in which mechanical effects were applied for containers with samples; **2** — the results of experiments in [46], in which no mechanical action on containers with samples was used; **3** — the results of experiments in [23]; **4** — the results of experiments in [39], in which the samples were pre-frozen using the high-speed method; **5** — the results of experiments [39] in which the samples were preliminarily slowly frozen at -40°C ; **6** — the results of experiments in [51]; * — the mean value of FVIII \pm standard deviation

в них измерительных датчиков по окончании технологической операции [45, 48, 51, 59]. Преимуществом второго способа измерения является возможность получения высокоточных данных о значении температуры в образце плазмы крови и о ее равномерности по объему контейнера. Однако после таких измерений остается неизвестным промежуток времени, в течение которого

образец находился в этом состоянии. Терморегуляторы теплоносителя в устройствах для размораживания и подогревания плазмы работают в режиме термостатирования, и поэтому температура образца плазмы, достигая целевого, заданного на терморегуляторе значения, поддерживается с определенной погрешностью до прекращения воздействий. Для того, чтобы оста-

Таблица 1. Влияние величины повышения термического воздействия при оттаивании на изменение среднего значения активности FVIII в образцах плазмы крови и на сокращение времени оттаивания образцов

Table 1. Influence of the magnitude of the increase in thermal effect during thawing on the change in the average value FVIII activity in blood plasma samples and on the reduction of the thawing time of the samples

Наименование вида информационных сведений об экспериментах Name of the type of information about the experiments	Информационные сведения об экспериментах под номерами в соответствии с рис. 1 Information about the experiments numbered according to Fig. 1					
	1	2	3	4	5	6
Величина повышения термического воздействия при оттаивании, °C The magnitude of the increase in thermal effect during thawing, °C	8	8	8	8	8	5
Среднее значение сокращения времени оттаивания образцов плазмы крови, мин The average value of the reduction in thawing time of blood plasma samples, min	7,5	22	5	11,5	11,5	24,5
Описание изменения среднего значения активности FVIII в образцах, где символ ▲ означает рост, ▼ — снижение, • — неизменяемость Description of the change in the mean value of factor VIII in the samples, where the symbol ▲ means growth, ▼ — a decrease, • — unchanged	▲	▼	▲	▼	▼	•
Величина изменения среднего значения активности FVIII в образцах, МЕ/100 мл The magnitude of the change in the mean value of factor VIII in the samples, IU/100 ml	0,2	1,4	4	3	2	0
Количество пар образцов в эксперименте, шт. Number of pairs of samples in the experiment, pcs.	19	3	10	25	25	20
Год, в котором были представлены результаты экспериментов The year in which the experimental results were presented	1988	1988	2012	2019	2019	2006
Источник информации Source of information	[46]	[46]	[23]	[39]	[39]	[51]

новить технологическую операцию размораживания и подогревания образца плазмы, в момент достижения температуры 37 °C, а не через 3 мин необходимо путем предварительных экспериментов определить продолжительность технологической операции, учитывая параметры будущего образца в исследовании. В третьем способе контролируются только продолжительность и величины воздействий на контейнер с плазмой крови [57, 58, 60], например, с помощью датчика температуры теплоносителя и датчика скорости течения теплоносителя. Необходимым условием применения способа является также определение из предварительных натурных экспериментов промежутка времени, в течение которого температура образца плазмы крови определенных параметров изменится при осуществлении воздействий заданной величины, например, от –30 °C до +37 °C. Четвертый способ применен при исследовании режимов замораживания и заключается в использовании контейнеров с размещенными внутри них датчиками температуры [26, 38]. Этот способ является наиболее информативным из рассматриваемых для анализа термостабильности FVIII. Однако необходима его проработка для того, чтобы его применение в повторных экспериментах работ [23, 39, 46, 51] позволило получить достоверные результаты, не противоречащие друг другу. Под проработкой подразумевается определение необходимого количества, вида датчиков и их размещения в контейнере для установления рав-

номерности изменения температуры образцов по объему. Таким образом, в анализируемых работах не было прямого контроля температуры образцов плазмы крови в процессе размораживания. Она измеряется после окончания технологической операции во втором способе или контролируется косвенно с неизвестной точностью в остальных способах, поэтому результаты работ мало информативны для изучения свойства термостабильности FVIII. Имеет смысл упомянуть метод контроля температуры образцов, используемый при разработке методик размораживания и их оптимизации. Он заключается в использовании имитационного контейнера с размещенными внутри него датчиками температуры и наполненного теплофизическим эквивалентом плазмы крови. В работах [26, 38, 67, 68, 74, 75, 76] в качестве эквивалента использовался 0,9%-ный раствор хлорида натрия. Однако плазма крови — это коллоидный раствор белков и других органических и неорганических соединений, поэтому существует разница, например, в скорости замерзания [68], а также в перемещении вещества в результате принудительной конвекции внутри контейнера из-за отличия значения вязкости плазмы крови [77] от вязкости физиологического раствора хлорида натрия [78]. Поэтому для исследования свойств термостабильности FVIII применять этот способ в качестве контроля технологической операции нецелесообразно, но он позволяет сохранить ценный донорский материал при подготовке к исследованию, а именно

при обработке повторяемости технологической операции при различных величинах воздействий.

Для повышения объективности выводов о термолабильности FVIII из результатов экспериментов необходимо исследовать теплофизические процессы в применяемых технологических операциях. Решений задачи численного моделирования динамических процессов замораживания и размораживания плазмы крови в настоящее время не найдено, однако ранее были выполнены теоретические исследования этих процессов, включая разработку упрощенных моделей [37, 79–81]. Отсутствие решений можно объяснить сложностью задачи, выражающейся, в случае динамического способа размораживания, в моделировании процесса теплопередачи от перемешивающегося теплоносителя через полимерную стенку движущегося контейнера к плазме крови, которая претерпевает фазовый переход, с последующей естественной или принудительной конвекцией внутри контейнера в жидком состоянии в зависимости от величины воздействий на контейнер. Подтверждением сложности задачи может являться тот факт, что задачи численного моделирования составляющих этого процесса являются нетривиальными и им посвящены отдельные исследования. Вид перемешивания теплоносителя, характерный для динамического режима размораживания, сначала был исследован в качестве задачи гидродинамики [82], а затем — смоделирован [83]. Процесс плавления вещества в капсулах или оболочках [84, 85] является отдельной задачей в термодинамике. Моделирование процесса перемешивания образца плазмы крови в жидком состоянии в герметичном полимерном контейнере под действием на него термических и механических воздействий может быть третьей самостоятельной задачей. Подобная задача была решена для процесса хранения при заданной положительной температуре для полимерных контейнеров с трансфузионными средами, содержащими тромбоциты [86–88]. Дополнительным подтверждением сложности задачи численного моделирования динамических процессов замораживания и размораживания плазмы крови является невозможность ее решения стандартными средствами таких программных обеспечений, как: ANSYS CFX, ANSYS Fluent, COMSOL Multiphysics, FLOW-3D, а также OpenFOAM. Решение потребует значительной пользовательской доработки расчетных модулей. Одной из наиболее актуальных задач является получение результатов моделирования теплообменного процесса в области стенки полимерного контейнера, поскольку из результатов предшествующих работ [23, 39, 44, 46, 50, 51, 56, 58, 67, 74] очевидна необходимость определения значения температуры плазмы крови в пристеночных областях, в которых потенциально возможен перегрев образца. В этих работах как способ повышения сохранности FVIII рассматривалось применение термических воздействий, превышающих целевое зна-

чение нагревания плазмы крови, равное 37 °С, для интенсификации теплообменных процессов и сокращения времени технологической операции.

Несмотря на то, что наибольшее уменьшение активности FVIII происходит на заключительном этапе при размораживании и подогревании плазмы крови, этап подогревания до температуры трансфузии после окончания фазового перехода в образцах, исходя из анализа предшествующих работ, остается малоизученным. Накопленные данные позволяют приблизительно оценить изменения показателя свертываемости от момента донации до момента окончания фазового перехода, называемого в работах оттаиванием. Сравнения изменений активности FVIII в образцах плазмы крови после донации и в этих же образцах после оттаивания в парных экспериментах представлены на рисунке 2. Среднее арифметическое изменение показателя из средних значений этого изменения по результатам 5 работ [43, 45, 51, 39, 59] равно 13,6 МЕ/100 мл. В таблице 2 приведены сведения о методах и оборудовании, использованных в работах.

Помимо рассмотренных этапов в технологической цепочке от момента донации до момента трансфузии, важен выбор между методами определения показателя свертываемости в плазме крови, которые неоднократно сравнивались в работах [25, 89–91], а также необходимость перемешивания образцов [69, 92] перед применением любого из этих методов. Это особенно важно для экспериментов, в которых при размораживании и подогревании образцов отсутствовала принудительная конвекция в контейнере.

Таким образом, для дальнейшего исследования термолабильности FVIII необходима высокоточная повторяемость технологической операции размораживания и подогревания образцов плазмы крови при применении различных величин воздействий, в том числе ранее не применяемых. Это условие предопределяет необходимость:

- разработки новых методик размораживания и подогревания исследуемых образцов, учитывающих влияние объемов образцов плазмы крови, параметров контейнеров и величин воздействий на продолжительность технологической операции;
- проведения ряда предварительных натурных экспериментов с плазмой крови для установления возможности экспериментальной установки обеспечить необходимую повторяемость технологической операции и достаточную для исследования равномерность изменения температуры образцов плазмы крови внутри контейнеров.

В рамках разработки новых методик размораживания и подогревания помимо натурных экспериментов для исследования теплофизических процессов очевидна необходимость решения задач численного моделирования, как отдельных составляющих, так и всей технологической операции.

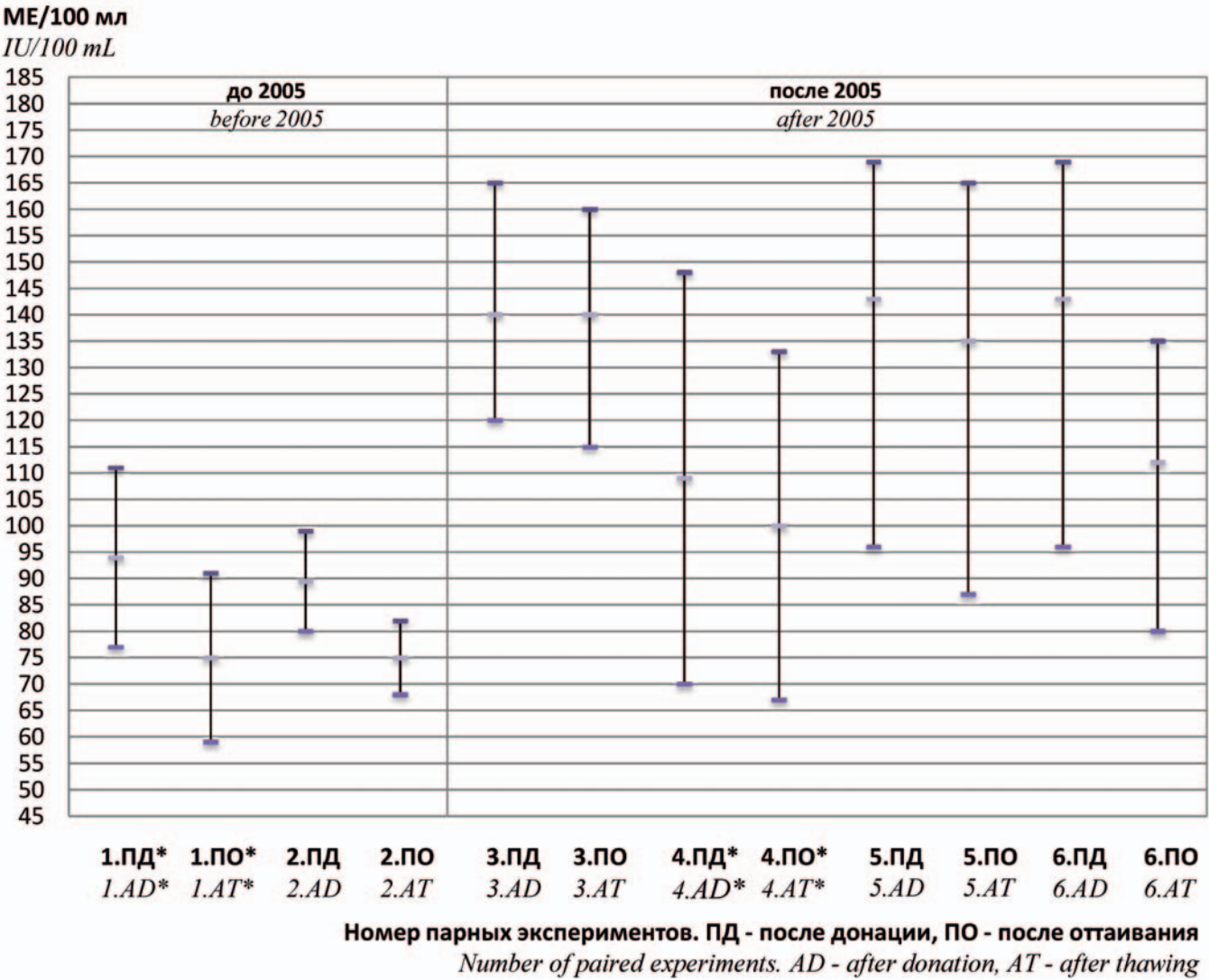


Рисунок 2. Сравнения изменений минимального, среднего арифметического и максимального значений активности FVIII в образцах плазмы крови после донации и в этих же образцах после оттаивания в парных экспериментах. Под номером парных экспериментов представлены: **1** — результаты экспериментов работы [43]; **2** — результаты экспериментов работы [45]; **3** — представлены результаты экспериментов работы [51]; **4** — результаты экспериментов работы [59]; **5** — результаты экспериментов работы [39], в которых образцы были заморожены с использованием высокоскоростного метода; **6** — результаты экспериментов работы [39] в которых образцы были медленно заморожены при -40°C ; * — среднее значение активности FVIII \pm среднее квадратичное отклонение

Figure 2. Comparison of changes of the minimum, mean, and maximum values of FVIII in blood plasma samples after donation and in the same samples after thawing in paired experiments. Numbers of paired experiments present: **1** — the results of experiments in [43]; **2** — the results of experiments in [45]; **3** — the results of experiments in [51]; **4** — the results of experiments in [59]; **5** — the results of experiments in [39], in which the samples were frozen using the high-speed method; **6** — the results of experiments in [39] in which the samples were slowly frozen at -40°C ; * — the mean value of FVIII activity \pm standard deviation

Литература

1. Жибурт Е.Б. Трансфузиология: учебник. СПб.: Питер; 2002: 327 с.
2. Гематология: руководство для врачей. Под ред. Н.Н. Мамаева, С.И. Рябова. СПб.: СпецЛит; 2008: 543 с.
3. Долгов В.В., Свирин П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада»; 2005: 227 с.
4. Tiede A. Half-life extended factor VIII for the treatment of hemophilia A. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2015; 13(Suppl 1): 176–9. DOI: 10.1111/jth.12929.
5. Bjorkman S., Folkesson A., Jonsson S. Pharmacokinetics and dose requirements of factor VIII over the age range 3-74 years: A population analysis based on 50 patients with long-term prophylactic treatment for haemophilia A. Eur J Clin Pharmacol. 2009; 65(10): 989–98. DOI: 10.1007/s00228-009-0676-x.
6. Graf L. Extended half-life factor VIII and factor IX preparations. Transfus Med Hemother. 2018; 45(2): 86–91. DOI: 10.1159/000488060.

References

1. Zhiburt E.B. Transfusiology: textbook. Saint Petersburg: Piter; 2002: 327 p. (in Russian).
2. Hematology: A guide for doctors. Ed. N.N. Mamaev, S.I. Ryabov. Saint Petersburg: Spetslit; 2008: 543 p. (in Russian).
3. Dolgov V.V., Svirin P.V. Laboratory diagnostics of hemostasis disorders. Moscow – Tver: LLC “Publishing house Triada”; 2005: 227 p. (in Russian).
4. Tiede A. Half-life extended factor VIII for the treatment of hemophilia A. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2015; 13(Suppl 1): 176–9. DOI: 10.1111/jth.12929.
5. Bjorkman S., Folkesson A., Jonsson S. Pharmacokinetics and dose requirements of factor VIII over the age range 3-74 years: A population analysis based on 50 patients with long-term prophylactic treatment for haemophilia A. Eur J Clin Pharmacol. 2009; 65(10): 989–98. DOI: 10.1007/s00228-009-0676-x.
6. Graf L. Extended half-life factor VIII and factor IX preparations. Transfus Med Hemother. 2018; 45(2): 86–91. DOI: 10.1159/000488060.

Таблица 2. Сведения о методах и оборудовании, использованных в работах, представленных в диаграммах сравнения
Table 2. Information about the methods and equipment used in the works presented in the comparison diagrams

Источник Reference	Информация о методах и/или оборудовании, использованных при исследовании FVIII Information about the methods and/or equipment used in the FVIII study	Информация об оборудовании для оттаивания плазмы крови Information about blood plasma thawing equipment
[23]	Автоматический анализатор коагуляции Dade Behring BCS (Германия) <i>Automatic coagulation analyzer Dade Behring BCS (Germany)</i>	Водяная баня с циркуляционным насосом (производитель не указан) <i>Water bath with circulation pump (manufacturer not mentioned)</i>
[39]	Полуавтоматический коагулометр STart4 M/S Stago Diagnostica (Франция) <i>STart4 M/S Stago Diagnostica semi-automatic coagulometer (France)</i>	Водяная баня Remi laboratories (Индия) <i>Water bath Remi laboratories (India)</i>
[43]	Применен тест на частичное тромбопластиновое время, заключающийся в рекальцификации плазмы в присутствии липидного реагента <i>Partial thromboplastin time test consisting of plasma recalcification in the presence of a lipid reagent was used</i>	Водяная баня (производитель не указан) <i>Water bath (manufacturer not mentioned)</i>
[45]	Применена модификация метода частичного тромбопластинового времени (одноэтапный анализ) с использованием субстратной плазмы с дефицитом FVIII. В качестве стандарта использовалась лиофилизированная эталонная плазма Cutter Laboratories (США) <i>A modification of the partial thromboplastin time method (one-step analysis) using substrate plasma deficient in FVIII was used. Lyophilized reference plasma from Cutter Laboratories (USA) was used as a standard</i>	Водяная баня с циркуляционным насосом model 2018 Forma Scientific (США) <i>Water bath with circulation pump model 2018 Forma Scientific (USA)</i>
[46]	Коагуляционные тесты проводились на аппарате KoaguLab модель 40A Ortho Diagnostics (США). Активность FVIII в образцах определена с помощью набора реагентов Thrombo Screen Factor VIII, Pacific Hemostasis (США) <i>Coagulation tests were performed on a Koagulab model 40A Ortho Diagnostics (USA). FVIII activity in the samples was determined using the Thrombo Screen Factor VIII reagent kit, Pacific Hemostasis (USA)</i>	Водяная баня American Scientific Products (США) <i>Water bath American Scientific Products (USA)</i>
[51]	Активность FVIII измеряли с использованием частично активированного тромбопластина, а именно плазмы с дефицитом FVIII <i>FVIII activity was measured using partially activated thromboplastin, namely, FVIII-deficient plasma</i>	Устройство для размораживания плазмы крови Plasmatherm III Barkey (Германия) <i>Blood plasma thawing device Plasmatherm III Barkey (Germany)</i>
[59]	Автоматический анализатор гемостаза STAGO STA-R Evolution, Roche Diagnostics (Швейцария) <i>Automatic hemostasis analyzer Stago Sta-R Evolution, Roche Diagnostics (Switzerland)</i>	Устройство для размораживания плазмы крови Plasmatherm III Barkey (Германия) <i>Blood plasma thawing device Plasmatherm III Barkey (Germany)</i>

7. Галстян Г.М., Гапонова Т.В., Жибурт Е.Б. и др. Клиническое использование криопреципитата. Гематология и трансфузиология. 2020; 65(1): 87–114. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-1-87-114.

8. Постановление Правительства РФ от 22 июня 2019 г. № 797 «Об утверждении Правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов и о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации». <https://docs.cntd.ru/document/560504285>

9. Beurel A., Terrade F., Lebaudy J., Danic B. Determinants of plasma donation: A review of the literature. Transfus Clin Biol. 2017; 24(3): 106–9. DOI: 10.1016/j.traccli.2017.06.001.

10. Strengers P.F., Klein H.G. Plasma is a strategic resource. Transfusion. 2016; 56(12): 3133–7. DOI: 10.1111/trf.13913.

11. Shaz B., Hillyer C., Gil M. Transfusion medicine and hemostasis: Clinical and laboratory aspects. 3rd edition. Elsevier Science; 2019: 1050. DOI: 10.1016/C2015-0-05783-5.

12. Пшениснов К.В., Александрович Ю.С. Массивная кровопотеря в педиатрической практике. Гематология и трансфузиология. 2020; 65(1): 70–86. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-1-70-86.

7. Galstyan G.M., Gaponova T.V., Zhiburt E.B., et al. Clinical guidelines for cryo-precipitate transfusions. Gematologiya I transfusiologiya. 2020; 65(1): 87–114. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-1-87-114. (In Russian).

8. Resolution of the Government of the Russian Federation of June 22, 2019 № 797 "On approval of the Rules for procurement, storage, transportation and clinical use of donated blood and its components and recognition invalidated some acts of the Government of the Russian Federation". <https://docs.cntd.ru/document/560504285> (In Russian).

9. Beurel A., Terrade F., Lebaudy J., Danic B. Determinants of plasma donation: A review of the literature. Transfus Clin Biol. 2017; 24(3): 106–9. DOI: 10.1016/j.traccli.2017.06.001.

10. Strengers P.F., Klein H.G. Plasma is a strategic resource. Transfusion. 2016; 56(12): 3133–7. DOI: 10.1111/trf.13913.

11. Shaz B., Hillyer C., Gil M. Transfusion medicine and hemostasis: Clinical and laboratory aspects. 3rd edition. Elsevier Science; 2019: 1050. DOI: 10.1016/C2015-0-05783-5.

12. Pshenishnov K.V., Aleksandrovich Yu.S. Massive blood loss in pediatric practice. Gematologiya I transfusiologiya. 2020; 65(1): 70–86. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-1-70-86. (In Russian).

13. Cookson P., Lawrie A., Green L., et al. Thrombin generation and coagulation factor content of thawed plasma and platelet concentrates. *Vox Sang.* 2014; 108(2): 160–8. DOI: 10.1111/vox.12206.
14. Зарубин М.В., Саратова О.Е., Жибурт Е.Б. Стабильность термолabile факторов свертывания в свежемороженой плазме после ее размораживания. *Гематология и трансфузиология.* 2015; 60(3): 35–8.
15. Backholer L., Green L., Huish S., et al. A paired comparison of thawed and liquid plasma. *Transfusion.* 2016; 57(4): 881–9. DOI: 10.1111/trf.13915.
16. Von Heymann C., Keller M.K., Spies C., et al. Activity of clotting factors in fresh-frozen plasma during storage at 4 °C over 6 days. *Transfusion.* 2009; 49(5): 913–20. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2008.02063.x.
17. Heger A., Romisch J., Svae T.-E. Stability of solvent/detergent-treated plasma and single-donor fresh-frozen plasma during 48h after thawing. *Transfus Apher Scie.* 2005; 33(3): 257–67. DOI: 10.1016/j.transci.2005.07.005.
18. Kuta P., Hauck-Dlimi B., Strobel J., et al. Quality of clotting factor activity in fresh frozen plasma after thaw with a microwave system and after storage at 4 °C for 48 hours. *Clin Lab.* 2016; 62(6): 987–91. DOI: 10.7754/clin.lab.2015.150734.
19. Yazer M., Cortese-Hassett A., Triulzi D. Coagulation factor levels in plasma frozen within 24 hours of phlebotomy over 5 days of storage at 1 to 6 °C. *Transfusion.* 2008; 48(12): 2525–30. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2008.01913.x.
20. Buchta C., Felfernig M., Hocker P., et al. Stability of coagulation factors in thawed, solvent/detergent-treated plasma during storage at 4 °C for 6 days. *Vox Sang.* 2004; 87(3): 182–6. DOI: 10.1111/j.1423-0410.2004.00552.x.
21. Heil W., Grunewald R., Amend M., Heins M. Influence of time and temperature on coagulation analytes in stored plasma. *Clin Chem Lab Med.* 1998; 36(7): 459–62. DOI: 10.1515/CCLM.1998.077.
22. Scott E., Puca K., Heraly J., et al. Evaluation and comparison of coagulation factor activity in fresh-frozen plasma and 24-hour plasma at thaw and after 120 hours of 1 to 6 °C storage. *Transfusion.* 2009; 49(8): 1584–91. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2009.02198.x.
23. Tholpady A., Monson J., Radovancevic R., et al. Analysis of prolonged storage on coagulation Factor (F)V, FVII, and FVIII in thawed plasma: is it time to extend the expiration date beyond 5 days? *Transfusion.* 2012; 53(3): 645–50. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2012.03786.x.
24. Dumont L., Cancelas J., Maes L., et al. The bioequivalence of frozen plasma prepared from whole blood held overnight at room temperature compared to fresh-frozen plasma prepared within eight hours of collection. *Transfusion.* 2014; 55(3): 476–84. DOI: 10.1111/trf.12864.
25. Linskens E.A., Devreese K.M.J. Pre-analytical stability of coagulation parameters in plasma stored at room temperature. *Int J Lab Hematol.* 2018; 40(3): 292–303. DOI: 10.1111/ijlh.12784.
26. Swärd-Nilsson A.-M., Persson P.-O., Johnson U., Lethagen S. Factors influencing factor VIII activity in frozen plasma. *Vox Sang.* 2006; 90(1): 33–9. DOI: 10.1111/j.1423-0410.2005.00715.x.
27. Hawkey C.M., Anstall H.B., Grove-Rasmussen M. A study of comparative antihemophilic factor levels in fresh frozen plasma in vitro and in vivo. *Transfusion.* 1962; 2(2): 94–9. DOI: 10.1111/j.1537-2995.1962.tb00201.x.
28. Perkins H., Rolfs M., Acra D. The stability of factor VIII (antihemophilic globulin) in fresh-frozen blood bank plasma. *Transfusion.* 1962; 2(5): 313–20. DOI: 10.1111/j.1537-2995.1962.tb00246.x.
29. Woodhams B., Girardot O., Blanco M.-J., et al. Stability of coagulation proteins in frozen plasma. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2001; 12(4): 229–36. DOI: 10.1097/00001721-200106000-00002.
30. Farrugia A., Prowse C. Studies on the procurement of blood coagulation factor VIII: Effects of plasma freezing rate and storage conditions on cryoprecipitate quality. *J Clin Pathol.* 1985; 38(4): 257–64. DOI: 10.1136/jcp.38.4.433.
13. Cookson P., Lawrie A., Green L., et al. Thrombin generation and coagulation factor content of thawed plasma and platelet concentrates. *Vox Sang.* 2014; 108(2): 160–8. DOI: 10.1111/vox.12206.
14. Zarubin M.V., Saratova O.E., Zhiburt E.B. Stability of thermolabile coagulation factors in fresh frozen plasma after thawing. *Gematologiya i transfusiologiya.* 2015; 60(3): 35–8. (In Russian).
15. Backholer L., Green L., Huish S., et al. A paired comparison of thawed and liquid plasma. *Transfusion.* 2016; 57(4): 881–9. DOI: 10.1111/trf.13915.
16. Von Heymann C., Keller M.K., Spies C., et al. Activity of clotting factors in fresh-frozen plasma during storage at 4 °C over 6 days. *Transfusion.* 2009; 49(5): 913–20. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2008.02063.x.
17. Heger A., Romisch J., Svae T.-E. Stability of solvent/detergent-treated plasma and single-donor fresh-frozen plasma during 48h after thawing. *Transfus Apher Scie.* 2005; 33(3): 257–67. DOI: 10.1016/j.transci.2005.07.005.
18. Kuta P., Hauck-Dlimi B., Strobel J., et al. Quality of clotting factor activity in fresh frozen plasma after thaw with a microwave system and after storage at 4 °C for 48 hours. *Clin Lab.* 2016; 62(6): 987–91. DOI: 10.7754/clin.lab.2015.150734.
19. Yazer M., Cortese-Hassett A., Triulzi D. Coagulation factor levels in plasma frozen within 24 hours of phlebotomy over 5 days of storage at 1 to 6 °C. *Transfusion.* 2008; 48(12): 2525–30. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2008.01913.x.
20. Buchta C., Felfernig M., Hocker P., et al. Stability of coagulation factors in thawed, solvent/detergent-treated plasma during storage at 4 °C for 6 days. *Vox Sang.* 2004; 87(3): 182–6. DOI: 10.1111/j.1423-0410.2004.00552.x.
21. Heil W., Grunewald R., Amend M., Heins M. Influence of time and temperature on coagulation analytes in stored plasma. *Clin Chem Lab Med.* 1998; 36(7): 459–62. DOI: 10.1515/CCLM.1998.077.
22. Scott E., Puca K., Heraly J., et al. Evaluation and comparison of coagulation factor activity in fresh-frozen plasma and 24-hour plasma at thaw and after 120 hours of 1 to 6 °C storage. *Transfusion.* 2009; 49(8): 1584–91. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2009.02198.x.
23. Tholpady A., Monson J., Radovancevic R., et al. Analysis of prolonged storage on coagulation Factor (F)V, FVII, and FVIII in thawed plasma: is it time to extend the expiration date beyond 5 days? *Transfusion.* 2012; 53(3): 645–50. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2012.03786.x.
24. Dumont L., Cancelas J., Maes L., et al. The bioequivalence of frozen plasma prepared from whole blood held overnight at room temperature compared to fresh-frozen plasma prepared within eight hours of collection. *Transfusion.* 2014; 55(3): 476–84. DOI: 10.1111/trf.12864.
25. Linskens E.A., Devreese K.M.J. Pre-analytical stability of coagulation parameters in plasma stored at room temperature. *Int J Lab Hematol.* 2018; 40(3): 292–303. DOI: 10.1111/ijlh.12784.
26. Swärd-Nilsson A.-M., Persson P.-O., Johnson U., Lethagen S. Factors influencing factor VIII activity in frozen plasma. *Vox Sang.* 2006; 90(1): 33–9. DOI: 10.1111/j.1423-0410.2005.00715.x.
27. Hawkey C.M., Anstall H.B., Grove-Rasmussen M. A study of comparative antihemophilic factor levels in fresh frozen plasma in vitro and in vivo. *Transfusion.* 1962; 2(2): 94–9. DOI: 10.1111/j.1537-2995.1962.tb00201.x.
28. Perkins H., Rolfs M., Acra D. The stability of factor VIII (antihemophilic globulin) in fresh-frozen blood bank plasma. *Transfusion.* 1962; 2(5): 313–20. DOI: 10.1111/j.1537-2995.1962.tb00246.x.
29. Woodhams B., Girardot O., Blanco M.-J., et al. Stability of coagulation proteins in frozen plasma. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2001; 12(4): 229–36. DOI: 10.1097/00001721-200106000-00002.
30. Farrugia A., Prowse C. Studies on the procurement of blood coagulation factor VIII: Effects of plasma freezing rate and storage conditions on cryoprecipitate quality. *J Clin Pathol.* 1985; 38(4): 257–64. DOI: 10.1136/jcp.38.4.433.

31. Koerner K., Stampe D. Stability of blood coagulation factors in deep frozen fresh plasma by storage at –20 degrees C and –40 degrees C. *Infusionsther Klin Ernahr.* 1984; 11(1): 46–50. (in German)
32. Anstall H., Grove-Rasmussen M., Shaw R. Optimal conditions for storage of fresh frozen plasma. *Transfusion.* 1961; 1(2): 87–93. DOI: 10.1111/j.1537-2995.1961.tb00018.x.
33. Kotitschke R., Morfeld F., Kirchmaier C.-M., et al. Stability of fresh frozen plasma: Results of 36-month storage at –20 °C, –25 °C, –30 °C and –40 °C. Multicenter study of the section “Blood Plasma Constituents” of the Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI). *Transfus Med Hemother.* 2000; 27(4): 174–80. DOI: 10.1159/000025276.
34. Preston A.E. The Factor-VIII activity in fresh and stored plasma. *Br J Haematol.* 1967; 13(1): 42–59. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1967.tb08693.x.
35. Akerblom O., Bremme K., Dackland A.-L., et al. Freezing technique and quality of fresh-frozen plasma. *Infusionsther Transfusionsmed.* 1992; 19(6): 283–7. DOI: 10.1159/000222648.
36. Селиванов Е.А., Барышев Б.А., Кобылянская В.А. Влияние методов замораживания и размораживания плазмы крови на активность прокоагулянтов и антитромбина III. *Трансфузиология.* 2001; 4: 61–6.
37. Крылова Л.В. Разработка высокоэффективных способов замораживания и низкотемпературных аппаратов для получения биологически высокопотенциальной плазмы крови: дис. ... канд. техн. наук. М.: Всероссийский научно-исследовательский институт медицинской техники; 2006.
38. Bravo M., Grancha S., Jorquera J. Effect of temperature on plasma freezing under industrial conditions. *Pharmeur Sci Notes.* 2006; 1: 31–5.
39. Dhantole L., Dubey A., Sonker A. A study on factors influencing the hemostatic potential of fresh frozen plasma. *Asian J Transfus Sci.* 2019; 13(1): 23–9. DOI: 10.4103/ajts.AJTS_139_17.
40. Kasper C., Myhre B., McDonald J., et al. Determinants of factor VIII recovery in cryoprecipitate. *Transfusion.* 1975; 15(4): 312–22. DOI: 10.1046/j.1537-2995.1975.15476034550.x.
41. Carlebjörk G., Blomback M., Pihlstedt P. Freezing of plasma and recovery of factor VIII. *Transfusion.* 1986; 26(2): 159–62. DOI: 10.1046/j.1537-2995.1986.26286152906.x.
42. Vermeer C., Soute B.A.M., Ates G., Brummelhuis H.G.J. Contributions to the optimal use of human blood. VII. Increase of the yield of factor VIII in four-donor cryoprecipitate by an improved processing of blood and plasma. *Vox Sang.* 1976; 30(1): 1–22. DOI: 10.1111/j.1423-0410.1976.tb04830.x.
43. Sherman L., Dorner I. A new rapid method for thawing fresh frozen plasma. *Transfusion.* 1974; 14(6): 595–7. DOI: 10.1111/j.1537-2995.1974.tb04585.x.
44. Westphal R., Tindle B., Howard P., et al. Rapid thawing of fresh frozen plasma. *Am J Clin Pathol.* 1982; 78(2): 220–2. DOI: 10.1093/ajcp/78.2.220.
45. Rock G., Tackaberry E., Dunn J., Kashyap S. Rapid controlled thawing of fresh-frozen plasma in a modified microwave oven. *Transfusion.* 1984; 24(1): 60–5. DOI: 10.1046/j.1537-2995.1984.24184122564.x.
46. Plotz R., Ciotola R. Thawing of fresh-frozen plasma at 45°C versus 37°C: Comparison using satellite packs of the same donor units. *Am J Clin Pathol.* 1988; 89(3): 381–4. DOI: 10.1093/ajcp/89.3.381.
47. Podlasek S., Langberg A., Sacher R. Rapid thawing of fresh frozen plasma in two-liter bags. *Am J Emerg Med.* 1990; 8(6): 475–8. DOI: 10.1016/0735-6757(90)90145-p.
48. Churchill W., Schmidt B., Lindsey J., et al. Thawing fresh frozen plasma in a microwave oven: A comparison with thawing in a 37°C waterbath. *Am J Clin Pathol.* 1992; 97(2): 227–32. DOI: 10.1093/ajcp/97.2.227.
49. Hirsch J., Bach R., Menzebach A., et al. Temperature course and distribution during plasma heating with a microwave device. *Anaesthesia.* 2003; 58(5): 444–7. DOI: 10.1046/j.1365-2044.2003.03086.x.
31. Koerner K., Stampe D. Stability of blood coagulation factors in deep frozen fresh plasma by storage at –20 degrees C and –40 degrees C. *Infusionsther Klin Ernahr.* 1984; 11(1): 46–50. (in German)
32. Anstall H., Grove-Rasmussen M., Shaw R. Optimal conditions for storage of fresh frozen plasma. *Transfusion.* 1961; 1(2): 87–93. DOI: 10.1111/j.1537-2995.1961.tb00018.x.
33. Kotitschke R., Morfeld F., Kirchmaier C.-M., et al. Stability of fresh frozen plasma: Results of 36-month storage at –20 °C, –25 °C, –30 °C and –40 °C. Multicenter study of the section “Blood Plasma Constituents” of the Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI). *Transfus Med Hemother.* 2000; 27(4): 174–80. DOI: 10.1159/000025276.
34. Preston A.E. The Factor-VIII activity in fresh and stored plasma. *Br J Haematol.* 1967; 13(1): 42–59. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1967.tb08693.x.
35. Akerblom O., Bremme K., Dackland A.-L., et al. Freezing technique and quality of fresh-frozen plasma. *Infusionsther Transfusionsmed.* 1992; 19(6): 283–7. DOI: 10.1159/000222648.
36. Selivanov E.A., Baryshev B.A., Kobilyanskaya V.A. Influence of methods of freezing and thawing blood plasma on the activity of procoagulants and antithrombin III. *Transfusiologiya.* 2001; 4: 61–6. (In Russian).
37. Krylova L.V. Development of highly effective methods of freezing and low-temperature devices for obtaining biologically high-quality blood plasma. PhD thesis. Moscow, All-Russian Scientific Research Institute of Medical Equipment; 2006. (In Russian).
38. Bravo M., Grancha S., Jorquera J. Effect of temperature on plasma freezing under industrial conditions. *Pharmeur Sci Notes.* 2006; 1: 31–5.
39. Dhantole L., Dubey A., Sonker A. A study on factors influencing the hemostatic potential of fresh frozen plasma. *Asian J Transfus Sci.* 2019; 13(1): 23–9. DOI: 10.4103/ajts.AJTS_139_17.
40. Kasper C., Myhre B., McDonald J., et al. Determinants of factor VIII recovery in cryoprecipitate. *Transfusion.* 1975; 15(4): 312–22. DOI: 10.1046/j.1537-2995.1975.15476034550.x.
41. Carlebjörk G., Blomback M., Pihlstedt P. Freezing of plasma and recovery of factor VIII. *Transfusion.* 1986; 26(2): 159–62. DOI: 10.1046/j.1537-2995.1986.26286152906.x.
42. Vermeer C., Soute B.A.M., Ates G., Brummelhuis H.G.J. Contributions to the optimal use of human blood. VII. Increase of the yield of factor VIII in four-donor cryoprecipitate by an improved processing of blood and plasma. *Vox Sang.* 1976; 30(1): 1–22. DOI: 10.1111/j.1423-0410.1976.tb04830.x.
43. Sherman L., Dorner I. A new rapid method for thawing fresh frozen plasma. *Transfusion.* 1974; 14(6): 595–7. DOI: 10.1111/j.1537-2995.1974.tb04585.x.
44. Westphal R., Tindle B., Howard P., et al. Rapid thawing of fresh frozen plasma. *Am J Clin Pathol.* 1982; 78(2): 220–2. DOI: 10.1093/ajcp/78.2.220.
45. Rock G., Tackaberry E., Dunn J., Kashyap S. Rapid controlled thawing of fresh-frozen plasma in a modified microwave oven. *Transfusion.* 1984; 24(1): 60–5. DOI: 10.1046/j.1537-2995.1984.24184122564.x.
46. Plotz R., Ciotola R. Thawing of fresh-frozen plasma at 45°C versus 37°C: Comparison using satellite packs of the same donor units. *Am J Clin Pathol.* 1988; 89(3): 381–4. DOI: 10.1093/ajcp/89.3.381.
47. Podlasek S., Langberg A., Sacher R. Rapid thawing of fresh frozen plasma in two-liter bags. *Am J Emerg Med.* 1990; 8(6): 475–8. DOI: 10.1016/0735-6757(90)90145-p.
48. Churchill W., Schmidt B., Lindsey J., et al. Thawing fresh frozen plasma in a microwave oven: A comparison with thawing in a 37°C waterbath. *Am J Clin Pathol.* 1992; 97(2): 227–32. DOI: 10.1093/ajcp/97.2.227.
49. Hirsch J., Bach R., Menzebach A., et al. Temperature course and distribution during plasma heating with a microwave device. *Anaesthesia.* 2003; 58(5): 444–7. DOI: 10.1046/j.1365-2044.2003.03086.x.

50. Isaacs M., Scheuermaier K., Levy B., et al. In vitro effects of thawing fresh-frozen plasma at various temperatures. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2004; 10(2) 143–8. DOI: 10.1177/107602960401000204.
51. Von Heymann C., Pruss A., Sander M., et al. Thawing procedures and the time course of clotting factor activity in fresh-frozen plasma: A controlled laboratory investigation. *Anesth Analg.* 2006; 103(4): 969–74. DOI: 10.1213/01.ANE.0000240416.56803.5B.
52. Воробьева Н.А., Голубева Е.К., Турундеевская О.В. Солдатенко Н.В. Влияние размораживания донорской плазмы методом простого теплообмена на активность антитромбина III. *Трансфузиология.* 2006; 4: 42–9.
53. Heger A., Romisch J., Svae T.-E. A biochemical quality study of a pharmaceutically licenced coagulation active plasma (Octaplas) thawed by the SAHARA-III dry tempering system compared to the regular use of a water bath. *Vox Sang.* 2008; 94(1): 45–55. DOI: 10.1111/j.1423-0410.2007.00993.x.
54. Bostrom F., Ekemar L., Olsson D., et al. Rapid thawing of fresh-frozen plasma with radio wave-based thawing technology and effects on coagulation factors during prolonged storage at 4°C. *Vox Sang.* 2009; 97(1): 34–8. DOI: 10.1111/j.1423-0410.2009.01175.x.
55. Tanigawa Y., Tanaka M., Maeda Y., et al. Comparison of the clotting factor activity and thawing time in different thawing procedures of the fresh frozen plasma. *Masui.* 2013; 62(4): 495–9. (In Japanese).
56. Pinki S., Mohan G., Rafi A., et al. Rapid dry plasma thawing system: An alternative to conventional thawing baths. *Asian J Transfus Sci.* 2017; 11(2): 147–50. DOI: 10.4103/0973-6247.214356.
57. Heger A., Pock K., Romisch J. Thawing of pooled, solvent/detergent-treated plasma octaplasLG: Validation studies using different thawing devices. *Transfus Med Hemother.* 2017; 51(2): 94–8. DOI: 10.1159/000460302.
58. Platten S., Elegbe O., Bower L., et al. Thawing times and hemostatic assessment of fresh frozen plasma thawed at 37°C and 45°C using water-bath methods. *Transfusion.* 2019; 59(11): 3478–84. DOI: 10.1111/trf.15553.
59. Kuta P., Melling N., Zimmermann R., et al. Clotting factor activity in fresh frozen plasma after thawing with a new radio wave thawing device. *Transfusion.* 2019; 59(5): 1857–61. DOI: 10.1111/trf.15246.
60. Lemondzhava V.N., Leushin V.Yu., Khalapsina T.M., et al. Automated systems for thawing cryopreserved blood components. *Biomed Eng.* 2018; 51(6): 385–8. DOI: 10.1007/s10527-018-9755-6.
61. Prowse C., Waterston Y., Dawes J., Farrugia A. Studies on the procurement of blood coagulation factor VIII in vitro studies on blood components prepared in half-strength citrate anticoagulant. *Vox Sang.* 1987; 52(4): 257–64. DOI: 10.1111/j.1423-0410.1987.tb04891.x.
62. Wensley R., Snape T. Preparation of improved cryoprecipitated factor VIII concentrate. *Vox Sang.* 1980; 38(4): 222–8. DOI: 10.1111/j.1423-0410.1980.tb02358.x.
63. Wit H.J.C., Scheer G., Muradin J., Does J.A. Influence of the primary anticoagulant on the recovery of factor VIII in cryoprecipitate. *Vox Sang.* 1986; 51(3): 172–5. DOI: 10.1111/j.1423-0410.1986.tb01947.x.
64. Cardigan R., Lawrie A., Mackie I., Williamson L. The quality of fresh-frozen plasma produced from whole blood stored at 4°C overnight. *Transfusion.* 2005; 45(8): 1342–8. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2005.00219.x.
65. Ang A.L., Wong W.H., Tan J., et al. Ex vivo haemostatic capacity of plasma upon thawing and beyond: A comparison between fresh frozen plasma (FFP) and frozen plasma prepared from whole blood stored at room temperature up to 24 hours postcollection (RTFP24). *Vox Sang.* 2019; 114(3): 198–206. DOI: 10.1111/vox.12749.
66. Lippi G., Rossi R., Ippolito L., et al. Influence of residual platelet count on routine coagulation, factor VIII, and factor IX testing in postfreeze-thaw samples. *Semin Thromb Hemost.* 2013; 39(7): 834–9. DOI: 10.1055/s-0033-1356572.
50. Isaacs M., Scheuermaier K., Levy B., et al. In vitro effects of thawing fresh-frozen plasma at various temperatures. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2004; 10(2) 143–8. DOI: 10.1177/107602960401000204.
51. Von Heymann C., Pruss A., Sander M., et al. Thawing procedures and the time course of clotting factor activity in fresh-frozen plasma: A controlled laboratory investigation. *Anesth Analg.* 2006; 103(4): 969–74. DOI: 10.1213/01.ANE.0000240416.56803.5B.
52. Vorobieva N.A., Golubeva E.K., Turunduevskaya O.V., Soldatenko N.V. The effect of thawing donor plasma by simple heat exchange on the activity of anti-thrombin III. *Transfusiologiya.* 2006; 4: 42–49. (In Russian).
53. Heger A., Romisch J., Svae T.-E. A biochemical quality study of a pharmaceutically licenced coagulation active plasma (Octaplas) thawed by the SAHARA-III dry tempering system compared to the regular use of a water bath. *Vox Sang.* 2008; 94(1): 45–55. DOI: 10.1111/j.1423-0410.2007.00993.x.
54. Bostrom F., Ekemar L., Olsson D., et al. Rapid thawing of fresh-frozen plasma with radio wave-based thawing technology and effects on coagulation factors during prolonged storage at 4°C. *Vox Sang.* 2009; 97(1): 34–8. DOI: 10.1111/j.1423-0410.2009.01175.x.
55. Tanigawa Y., Tanaka M., Maeda Y., et al. Comparison of the clotting factor activity and thawing time in different thawing procedures of the fresh frozen plasma. *Masui.* 2013; 62(4): 495–9. (In Japanese).
56. Pinki S., Mohan G., Rafi A., et al. Rapid dry plasma thawing system: An alternative to conventional thawing baths. *Asian J Transfus Sci.* 2017; 11(2): 147–50. DOI: 10.4103/0973-6247.214356.
57. Heger A., Pock K., Romisch J. Thawing of pooled, solvent/detergent-treated plasma octaplasLG: Validation studies using different thawing devices. *Transfus Med Hemother.* 2017; 51(2): 94–8. DOI: 10.1159/000460302.
58. Platten S., Elegbe O., Bower L., et al. Thawing times and hemostatic assessment of fresh frozen plasma thawed at 37°C and 45°C using water-bath methods. *Transfusion.* 2019; 59(11): 3478–84. DOI: 10.1111/trf.15553.
59. Kuta P., Melling N., Zimmermann R., et al. Clotting factor activity in fresh frozen plasma after thawing with a new radio wave thawing device. *Transfusion.* 2019; 59(5): 1857–61. DOI: 10.1111/trf.15246.
60. Lemondzhava V.N., Leushin V.Yu., Khalapsina T.M., et al. Automated systems for thawing cryopreserved blood components. *Biomed Eng.* 2018; 51(6): 385–8. DOI: 10.1007/s10527-018-9755-6.
61. Prowse C., Waterston Y., Dawes J., Farrugia A. Studies on the procurement of blood coagulation factor VIII in vitro studies on blood components prepared in half-strength citrate anticoagulant. *Vox Sang.* 1987; 52(4): 257–64. DOI: 10.1111/j.1423-0410.1987.tb04891.x.
62. Wensley R., Snape T. Preparation of improved cryoprecipitated factor VIII concentrate. *Vox Sang.* 1980; 38(4): 222–8. DOI: 10.1111/j.1423-0410.1980.tb02358.x.
63. Wit H.J.C., Scheer G., Muradin J., Does J.A. Influence of the primary anticoagulant on the recovery of factor VIII in cryoprecipitate. *Vox Sang.* 1986; 51(3): 172–5. DOI: 10.1111/j.1423-0410.1986.tb01947.x.
64. Cardigan R., Lawrie A., Mackie I., Williamson L. The quality of fresh-frozen plasma produced from whole blood stored at 4°C overnight. *Transfusion.* 2005; 45(8): 1342–8. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2005.00219.x.
65. Ang A.L., Wong W.H., Tan J., et al. Ex vivo haemostatic capacity of plasma upon thawing and beyond: A comparison between fresh frozen plasma (FFP) and frozen plasma prepared from whole blood stored at room temperature up to 24 hours postcollection (RTFP24). *Vox Sang.* 2019; 114(3): 198–206. DOI: 10.1111/vox.12749.
66. Lippi G., Rossi R., Ippolito L., et al. Influence of residual platelet count on routine coagulation, factor VIII, and factor IX testing in postfreeze-thaw samples. *Semin Thromb Hemost.* 2013; 39(7): 834–9. DOI: 10.1055/s-0033-1356572.

67. Лемонджав В.Н. Влияние на скорость технологического процесса размораживания плазмы крови принудительных гидродинамических и механических воздействий на биообъект. Биомедицинская радиоэлектроника. 2018; 11: 48–55. DOI: 10.18127/j15604136-201811-08.
68. Chang C.E. Segregation of proteins and sodium in human plasma upon freezing. Vox Sang. 1983; 44(4): 238–45. DOI: 10.1111/j.1423-0410.1983.tb01890.x.
69. Marquez C.P., Petersen J.R., Okorodudu A.O. Critically low sodium levels due to concentration gradients formed in patient samples after undergoing a freeze-thaw cycle. Clin Chim Acta. 2018; 484: 218–22. DOI: 10.1016/j.cca.2018.05.020.
70. Erber W.N., Perry D.J. Plasma and plasma products in the treatment of massive haemorrhage. Best Pract Res Clin Haematol. 2006; 19(1): 97–112. DOI: 10.1016/j.beha.2005.01.026.
71. Reynolds B., Forsythe R., Harbrecht B., et al. Hypothermia in massive transfusion: Have we been paying enough attention to it? J Trauma Acute Care Surg. 2012; 73(2): 486–91.
72. Preston A., Barr A. The plasma concentration of factor VIII in the normal population. Br J Haematol. 1964; 10(2): 238–45. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1964.tb00698.x.
73. Burka E., Puffer T., Martinez J. The influence of donor characteristics and preparation methods on the potency of human cryoprecipitate. Transfusion. 1975; 15(4): 323–8. DOI: 10.1046/j.1537-2995.1975.15476034551.x.
74. Лемонджав В.Н., Леушин В.Ю., Четкин А.В. и др. Исследование влияния параметров термических и механических воздействий на продолжительность технологических процессов размораживания криоконсервированных термоллабильных компонентов крови. Биомедицинская радиоэлектроника. 2020; 23(2): 60–6. DOI: 10.18127/j15604136-202002-06.
75. Гудков А.Г., Попов В.В., Леушин В.Ю. и др. Комплексный подход при создании электронных устройств для тепловой обработки и хранения компонентов и препаратов крови. Биомедицинская радиоэлектроника. 2014; 8: 54–60.
76. Gudkov A.G., Leushin V.Y., Sidorov I.A., et al. Device for inactivation of viruses in albumin solution by heat treatment. Biomed Eng. 2020; 54(3): 155–8. DOI: 10.1007/s10527-020-09994-2.
77. Kesmarky G., Kenyeres P., Rabai M., Toth K. Plasma viscosity: A forgotten variable. Clin Hemorheol Microcirc. 2008; 39(1-4): 243–6. DOI: 10.3233/CH-2008-1088.
78. Aleksandrov A.A., Dzhuraeva E.V., Utenkov V.F. Viscosity of aqueous solutions of sodium chloride. High Temperature. 2012; 50(3): 354–8. DOI: 10.1134/s0018151x12030029.
79. Пашченко А.Б. Разработка комплекса термопреобразователей для обеспечения многостадийных технологических процессов получения высококачественных биологических продуктов: дис. ... канд. техн. наук. М.: ВНИИМТ; 2008.
80. Гудков А.Г. Радиоаппаратура в условиях рынка. Комплексная технологическая оптимизация. М.: Сайнс-Пресс; 2008: 336 с.
81. Гудков А.Г., Леушин В.Ю., Четкин А.В., Лазаренко М.И. Технологии трансфузиологии. М.: Сайнс-Пресс; 2012: 272 с.
82. Masiuk S., Rakoczy R. Power consumption, mixing time, heat and mass transfer measurements for liquid vessels that are mixed using reciprocating multiplates agitators. Chem Eng Process. 2007; 46(2): 89–98. DOI: 10.1016/j.cep.2006.05.002.
83. Wójtowicz R. Flow pattern and power consumption in a vibromixer. Chem Eng Sci. 2017; 172: 622–35. DOI: 10.1016/j.ces.2017.07.010.
84. Rösler F. Modellierung und Simulation der Phasenwechselvorgänge in makroverkapselten latenten thermischen Speichern. Logos Verlag Berlin GmbH; 2014. (In German).
67. Lemondzhava V.N. Effect of forced hydrodynamic and mechanical impacts on speed of technological process of defrosting of blood plasma. Biomedicinskaya Radioelektronika. 2018; 11: 48–55. DOI: 10.18127/j15604136-201811-08. (In Russian).
68. Chang C.E. Segregation of proteins and sodium in human plasma upon freezing. Vox Sang. 1983; 44(4): 238–45. DOI: 10.1111/j.1423-0410.1983.tb01890.x.
69. Marquez C.P., Petersen J.R., Okorodudu A.O. Critically low sodium levels due to concentration gradients formed in patient samples after undergoing a freeze-thaw cycle. Clin Chim Acta. 2018; 484: 218–22. DOI: 10.1016/j.cca.2018.05.020.
70. Erber W.N., Perry D.J. Plasma and plasma products in the treatment of massive haemorrhage. Best Pract Res Clin Haematol. 2006; 19(1): 97–112. DOI: 10.1016/j.beha.2005.01.026.
71. Reynolds B., Forsythe R., Harbrecht B., et al. Hypothermia in massive transfusion: Have we been paying enough attention to it? J Trauma Acute Care Surg. 2012; 73(2): 486–91.
72. Preston A., Barr A. The plasma concentration of factor VIII in the normal population. Br J Haematol. 1964; 10(2): 238–45. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1964.tb00698.x.
73. Burka E., Puffer T., Martinez J. The influence of donor characteristics and preparation methods on the potency of human cryoprecipitate. Transfusion. 1975; 15(4): 323–8. DOI: 10.1046/j.1537-2995.1975.15476034551.x.
74. Lemondzhava V.N., Leushin V.Yu., Chechetkin A.V., et al. Investigation of the influence of thermal and mechanical effects on the duration of technological processes of thawing of cryopreserved thermolabile blood components. Biomedicinskaya Radioelektronika. 2020; 23(2): 60–6. DOI: 10.18127/j15604136-202002-06. (In Russian).
75. Gudkov A.G., Popov V.V., Leushin V.Yu., et al. An integrated approach to the creation of electronic devices for heat treatment and storage of components and blood products. Biomedicinskaya Radioelektronika. 2014; 8: 54–60. (In Russian).
76. Gudkov A.G., Leushin V.Y., Sidorov I.A., et al. Device for inactivation of viruses in albumin solution by heat treatment. Biomed Eng. 2020; 54(3): 155–8. DOI: 10.1007/s10527-020-09994-2.
77. Kesmarky G., Kenyeres P., Rabai M., Toth K. Plasma viscosity: A forgotten variable. Clin Hemorheol Microcirc. 2008; 39(1-4): 243–6. DOI: 10.3233/CH-2008-1088.
78. Aleksandrov A.A., Dzhuraeva E.V., Utenkov V.F. Viscosity of aqueous solutions of sodium chloride. High Temperature. 2012; 50(3): 354–8. DOI: 10.1134/s0018151x12030029.
79. Pashchenko A.B. Development of a complex of thermal converters to ensure multistage technological processes for obtaining high-grade biological products. PhD thesis. Moscow, All-Russian Scientific Research Institute of Medical Equipment; 2008. (In Russian).
80. Gudkov A.G. Radio equipment in market conditions. Comprehensive technological optimization. Moscow: Sayns-Press, 2008; 336 p. (In Russian).
81. Gudkov A.G., Leushin V.Yu., Chechetkin A.V., Lazarenko M.I. Technologies of transfusiology. Moscow: Sayns-Press; 2012: 272 p. (In Russian).
82. Masiuk S., Rakoczy R. Power consumption, mixing time, heat and mass transfer measurements for liquid vessels that are mixed using reciprocating multiplates agitators. Chem Eng Process. 2007; 46(2): 89–98. DOI: 10.1016/j.cep.2006.05.002.
83. Wójtowicz R. Flow pattern and power consumption in a vibromixer. Chem Eng Sci. 2017; 172: 622–35. DOI: 10.1016/j.ces.2017.07.010.
84. Rösler F. Modellierung und Simulation der Phasenwechselvorgänge in makroverkapselten latenten thermischen Speichern. Logos Verlag Berlin GmbH; 2014. (In German).

85. Faden M., König-Haagen A., Höhle S., Brüggemann D. An implicit algorithm for melting and settling of phase change material inside macrocapsules. *Int J Heat Mass Transfer*. 2018; 117: 757–67. DOI: 10.1016/j.ijheatmasstransfer.2017.10.033.
86. Gudkov A.G., Bobrikhin A.F., Zelenov M.S., et al. Modeling processes of storage of platelet-containing transfusion media in polymer containers. *Biomed Eng*. 2016; 50(3): 214–17. DOI: 10.1007/s10527-016-9622-2.
87. Gudkov A.G., Agasieva S.V., Bobrikhin A.F., et al. Modeling of processes of storage of containers with platelet-containing media in platelet incubators. *Biomed Eng*. 2017; 50(5): 348–51. DOI: 10.1007/s10527-017-9653-3.
88. Bobrikhin A.F., Gudkov A.G., Leushin V.Y., et al. Equipment for thermal treatment and storage of blood preparations and components. *Biomed Eng*. 2015; 49(2): 116–9. DOI: 10.1007/s10527-015-9510-1.
89. Barrowcliffe T.W., Raut S., Sands D., Hubbard A.R. Coagulation and chromogenic assays of factor VIII activity: General aspects, standardization, and recommendations. *Semin Thromb Hemost*. 2002; 28(3): 247–56. DOI: 10.1055/s-2002-32658.
90. Chandler W.L., Ferrell C., Lee J., et al. Comparison of three methods for measuring factor VIII levels in plasma. *Am J Clin Pathol*. 2003; 120(1): 34–9. DOI: 10.1309/c8t8-ynb4-g3w4-5prf.
91. Peyvandi F., Oldenburg J., Friedman K.D. A critical appraisal of one-stage and chromogenic assays of factor VIII activity. *J Thromb Haemost*. 2016; 14(2): 248–61. DOI: 10.1111/jth.13215.
92. Lima-Oliveira G., Adcock D.M., Salvagno G.L., et al. Mixing of thawed coagulation samples prior to testing: Is any technique better than another? *Clin Biochem*. 2016; 49(18): 1399–1401. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2016.10.009.

Информация об авторах

Лемонджава Вахтанг Нодарович*, научный сотрудник отдела исследований и разработки высокоточной медицинской техники, ООО «Научно-производственная инновационная фирма «ГИПЕРИОН»,
e-mail: lemondjava.vahtang@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6796-4037>

Чечеткин Александр Викторович, доктор медицинских наук, директор ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России»,
e-mail: aschech@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7569-0697>

Гудков Александр Григорьевич, доктор технических наук, профессор, кафедра РЛ-6 «Технология приборостроения», ФГБОУ ВО «Московский государственный технический университет им. Н.Э. Баумана (национальный исследовательский университет)»,
e-mail: profgudkov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8326-1542>

Леушин Виталий Юрьевич, кандидат технических наук, заместитель генерального директора, ООО «Научно-производственная инновационная фирма «ГИПЕРИОН»,
e-mail: RA3BU@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7092-360X>

85. Faden M., König-Haagen A., Höhle S., Brüggemann D. An implicit algorithm for melting and settling of phase change material inside macrocapsules. *Int J Heat Mass Transfer*. 2018; 117: 757–67. DOI: 10.1016/j.ijheatmasstransfer.2017.10.033.
86. Gudkov A.G., Bobrikhin A.F., Zelenov M.S., et al. Modeling processes of storage of platelet-containing transfusion media in polymer containers. *Biomed Eng*. 2016; 50(3): 214–17. DOI: 10.1007/s10527-016-9622-2.
87. Gudkov A.G., Agasieva S.V., Bobrikhin A.F., et al. Modeling of processes of storage of containers with platelet-containing media in platelet incubators. *Biomed Eng*. 2017; 50(5): 348–51. DOI: 10.1007/s10527-017-9653-3.
88. Bobrikhin A.F., Gudkov A.G., Leushin V.Y., et al. Equipment for thermal treatment and storage of blood preparations and components. *Biomed Eng*. 2015; 49(2): 116–9. DOI: 10.1007/s10527-015-9510-1.
89. Barrowcliffe T.W., Raut S., Sands D., Hubbard A.R. Coagulation and chromogenic assays of factor VIII activity: General aspects, standardization, and recommendations. *Semin Thromb Hemost*. 2002; 28(3): 247–56. DOI: 10.1055/s-2002-32658.
90. Chandler W.L., Ferrell C., Lee J., et al. Comparison of three methods for measuring factor VIII levels in plasma. *Am J Clin Pathol*. 2003; 120(1): 34–9. DOI: 10.1309/c8t8-ynb4-g3w4-5prf.
91. Peyvandi F., Oldenburg J., Friedman K.D. A critical appraisal of one-stage and chromogenic assays of factor VIII activity. *J Thromb Haemost*. 2016; 14(2): 248–61. DOI: 10.1111/jth.13215.
92. Lima-Oliveira G., Adcock D.M., Salvagno G.L., et al. Mixing of thawed coagulation samples prior to testing: Is any technique better than another? *Clin Biochem*. 2016; 49(18): 1399–1401. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2016.10.009.

Information about the authors

Vakhtang N. Lemondzhava*, Researcher, Department of Research and Development of High-Precision Medical Equipment, Hyperion Ltd,
e-mail: lemondjava.vahtang@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6796-4037>

Alexandr V. Chechetkin, Dr. Sci. (Med.), Director of Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology,
e-mail: aschech@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7569-0697>

Alexander G. Gudkov, Dr. Sci. (Tech.), Professor, Department of RL-6 «Instrument Engineering Technology», Bauman Moscow State Technical University (National Research University of Technology),
e-mail: profgudkov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8326-1542>

Vitaly Yu. Leushin, Cand. Sci. (Tech.), Deputy General Director, Hyperion Ltd,
e-mail: RA3BU@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7092-360X>

Касьянов Андрей Дмитриевич, кандидат медицинских наук, руководитель группы контроля качества, ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России»,
e-mail: kaslab52@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3597-664X>

Киселева Елена Анатольевна, руководитель Республиканского центра гравитационной хирургии крови, ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России»,
e-mail: kiseleva.rcg@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1859-3214>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 00.00.2020

Принята в печать: 00.00.2021

Andrei D. Kasianov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Control Group, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology,
e-mail: kaslab52@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3597-664X>

Elena A. Kiseleva, Head of the Republican Center for Gravity Blood Surgery, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology,
e-mail: kiseleva.rcg@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1859-3214>

*** Corresponding author**

Received 00.00.2020

Accepted 00.00.2021