

© Коллектив авторов, 2019
УДК 612.116.3 + 615.382
DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-1-65-71

Новые критерии качества свежемороженой плазмы

Е.В. Рябикина¹, Е.А. Черногубова^{1,2}, Ю.В. Шатохин¹, И.В. Снежко¹,
О.В. Герасимова¹, Э.Е. Кудинова³

¹Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

²Федеральный исследовательский центр Южный научный центр Российской академии наук,
Ростов-на-Дону, Россия

³Станция переливания крови, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: разработка новых критериев качества свежемороженой плазмы. **Материалы и методы:** в разные сроки хранения свежемороженой плазмы, заготовленной стандартно и от доноров, принимавших биолан, определяли показатели калликреин-кининовой системы, а именно: активность калликреина, ингибиторную активность α_1 -протеиназного ингибитора, α_2 -макроглобулина, общую аргинин-эстеразную активность, содержание прекалликреина. **Результаты:** в процессе карантинизации свежемороженой плазмы, заготовленной стандартным способом, отмечается активация протеолитических процессов уже к 10 суткам от начала хранения СЗП, а подготовка доноров к кроводаче при помощи адаптогена биолан обеспечивает в ней лучшую сохранность компонентов калликреин-кининовой системы. **Выводы:** анализ показателей калликреин-кининовой системы может быть использован как дополнительный критерий качества свежемороженой плазмы перед проведением процедуры трансфузии.

Ключевые слова: свежемороженная плазма, калликреин-кининовая система, протеиназы, ингибиторы, биолан.

Для цитирования: Рябикина Е.В., Черногубова Е.А., Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Герасимова О.В., Кудинова Э.Е. Новые критерии качества свежемороженой плазмы. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(1):65-71. DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-1-65-71

Контактное лицо: Елена Витальевна Рябикина, ryabikel@mail.ru.

New quality criteria for fresh frozen plasma

E.V. Ryabikina¹, E.A. Chernogubova^{1,2}, Y.V. Shatokhin¹, I.V. Snezhko¹,
O.V. Gerasimova¹, E.E. Kudina³

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

²Federal Research Center of the Southern Scientific Center of the Russian Academy of Sciences,
Rostov-on-Don, Russia

³Blood Transfusion Station of the Rostov Region, Rostov-on-Don, Russia

Objective: development of new quality criteria for fresh frozen plasma. **Materials and methods:** at different times of storage of fresh frozen plasma harvested standardly and from the donors after Biolan exposure, the parameters of the kallikrein-kinin system were determined: the activity of kallikrein, the inhibitory activity of the α_1 -proteinase inhibitor, α_2 -macroglobulin, the total arginine-esterase activity and the level of prekallikrein. **Results:** during the quarantine process of fresh frozen plasma, prepared in a standard way, the processes of proteolysis activation is noticed already by 10th day from the beginning of FFP storage, and the preparation of donors for the blood donation with help of the biolan adaptogen provides better preservation of the components of the kallikrein-kinin system. **Conclusions:** analysis of the main components of the kallikrein-kinin system can be used as an additional criterion of the quality of fresh frozen plasma before the transfusion procedure.

Key words: fresh-frozen plasma, kallikrein-kinin system, proteinases, inhibitors, biolan.

For citation: Ryabikina E.V., Chernogubova E.A., Shatokhin Y.V., Snezhko I.V., Gerasimova O.V., Kudina E.E. New quality criteria for fresh frozen plasma. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(1):65-71. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-1-65-71

Corresponding author: Elena V. Ryabikina, ryabikel@mail.ru.

Введение

Прогресс современной хирургии, травматологии, реаниматологии во многом определяется совершенствованием компонентной гемотрансфузионной терапии [1,2]. За последние несколько десятилетий клиническая практика переливания крови значительно изменилась. Потенциальный риск гемотрансмиссивных заболеваний привел к необходимости контроля производства безопасной и высококачественной крови, охватывающего все аспекты - от сбора и переработки до хранения крови. Строгий выбор доноров, идентификация патогенов, которые могут передаваться через кровь, и развитие технологий, которые могут повысить качество крови, привели к существенному снижению потенциальных рисков и осложнений, связанных с переливанием крови [3].

Плазма — важнейший компонент донорской крови. Приоритетной задачей трансфузиологии является сохранение уникальных свойств свежзамороженной плазмы (СЗП), так как гемотрансфузии несут определенную опасность развития осложнений, связанных с модификацией отдельных биологически активных систем крови в процессе ее хранения. Современные технологии заготовки донорской крови, основанные на целенаправленном получении отдельных компонентов крови (аферезе), молекулярном тестировании гемотрансмиссивных заболеваний, лейкоредукции, инактивации патогенов, карантинизации плазмы направлены на обеспечение безопасности и сохранение биологических свойств донорской плазмы [4]. Нарушение процесса хранения и транспортировки цельной донорской крови являются основными причинами снижения функциональных свойств СЗП. Основные требования к обеспечению безопасности по стерильным условиям, проведению карантинизации, контролю гемотрансмиссивных инфекций в РФ изложены в Постановлении Правительства РФ от 26.01.2010 г. № 29 «Об утверждении Технического регламента о требованиях безопасности крови, ее продуктов, кровезамещающих растворов и технических средств, используемых в трансфузионно-инфузионной терапии».

Одним из определяющих критериев качества заготавливаемых гемокомпонентов является здоровье донора. Однако врачу-трансфузиологу при первичном осмотре сложно объективно оценить соматический статус человека. Зачастую единственным лабораторным критерием допуска донора к кроводаче является содержание гемоглобина.

Свежзамороженная плазма является источником факторов, нормализующих процессы свёртывания и антипротеазную активность крови. Именно эти свойства плазмы используются для лечения многих заболеваний, сопровождающихся патологическими изменениями системы гемостаза [5].

Требования к показателям биологической полноценности, функциональной активности и лечебной эффективности свежзамороженной плазмы не отражают всего спектра уникальных характеристик плазмы как корректора плазменно-коагуляционного гемостаза. При этом не определено, когда контролировать плазму — до, после замораживания или в процессе её хранения. Анализ мор-

фологических, биохимических и других процессов, происходящих при длительном хранении СЗП при низких температурных режимах, стал особенно актуальным в связи внедрением в практику работы учреждений, заготавливающих донорскую кровь, требований приказа МЗ РФ от 07.05.2003 № 193 (в ред. приказов Минздравсоцразвития РФ от 21.02.2005 № 147, от 19.03.2010 № 170) «О внедрении в практику работы службы крови в Российской Федерации метода карантинизации свежзамороженной плазмы».

Плазменно-коагуляционное звено системы гемостаза обеспечивает свёртывание крови. В каскаде свёртывания продукт каждой ферментативной реакции является катализатором для следующей реакции, профермент превращается в соответствующий фермент, который катализирует превращение следующего профермента в сериновую протеазу. Факторы XII, XI, IX, X, II, VII и прекалликреин активируются до сериновых протеаз, факторы V, VIII и высокомолекулярный кининоген являются кофакторами этих реакций. Усиление свертывания осуществляется через петли положительных обратных связей, охватывающих каскад и через образование кофакторных комплексов, что увеличивает активность соответствующих ферментов в 10^5 - 10^7 раз [6, 7]. Калликреин-кининовая система (ККС) является эндогенным мультибелковым каскадом, активация которого приводит к срабатыванию внутреннего пути коагуляции и ферментативному гидролизу кининогенов (Фактор Фитцджеральда) с последующим высвобождением брадикинина. Калликреин-кининовая система играет центральную роль в регуляции активности каскадных протеолитических систем плазмы крови: кининогенеза, гемокоагуляции, фибринолиза, комплемента и ренин-ангиотензиновой системы. Полифункциональность ККС обуславливает ее участие в процессах адаптации и защиты организма как в ноне, так и при патологических состояниях разного генеза [8,9]. В связи этим перспективным представляется анализ сохранности основных компонентов ККС в СЗП в процессе ее карантинизации.

Цель исследования — разработка новых критериев качества свежзамороженной плазмы.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе Ростовского государственного медицинского университета. Группу исследования составили 75 доноров. Доноры обследовались в соответствии с нормативными документами и были допущены к донациям. Первую группу составили 48 доноров без предварительной подготовки к кроводаче. Во второй группе (27 человек) доноры получали биолан интраназально в дозе 3 мг 3 раза в день в течение 3-х дней до донации. Плазму крови доноров хранили в герметичных полимерных контейнерах фирмы ГринКросс (Корея) с консервантом CPD (100 мл консерванта содержит: лимонную кислоту безводную — 0,327 г, цитрат натрия безводный — 2,63 г, бифосфат натрия водный — 0,222 г, декстрозу водную — 2,55 г, воду для инъекций q.s.). Контейнеры с плазмой хранили при температуре -40°C в биомедицинском холодильнике MDF-U-5411 (-45°C).

Для оптимизации подготовки доноров к кроводаче применяли «Биолан» (Регистрационное удостоверение

№ 001774.P.643.06.2000). Биолан представляет собой комплекс пептидов, содержащих 7 незаменимых (гистидин, лейцин, лизин, метионин, фенилаланин, триптофан, валин) и 9 заменимых (аланин, аргинин, аспарагин, карнитин, цистеин, цистин, глутаминовая кислота, глутамин, глицин) аминокислот. Препарат обладает стабилизирующим клеточный гомеостаз действием, антирадикальными и мембрано-стабилизирующими свойствами. Изучали влияние биолана на состояние ККС крови после 3-хдневного курса его приема у доноров и после 10, 20, 90 и 180 суток хранения свежезамороженной плазмы, заготовленной от доноров, принимавших биолан.

Сбалансированностью системы протеазы-ингибиторы определяется уровень протеолитических процессов в свежезамороженной плазме. В связи с этим, проанализировано состояние протеаз и ингибиторов калликреин-кининовой системы в СЗП в процессе ее карантинизации. Определяли активность калликреина и содержание прекалликреина [10], общую аргинин-эстеразную активность [11], ингибиторную активность α_1 -протеолитического ингибитора (α_1 -ПИ) и α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ) [12] в плазме крови доноров в день донорации. Последующие этапы исследования выполнялись через 10 и 20, 90 и 180 дней от начала хранения СЗП.

Статистический анализ проводили с использованием общепринятых методов вариационной статистики и стандартного пакета прикладных программ STATISTICA. Статистически достоверными считали отличия, соответствующие оценке ошибки вероятности $p < 0,05$.

Результаты

Результаты исследования показали, что к 10-м суткам хранения свежезамороженной плазмы отмечается снижение на 8,3 % ($p_a < 0,05$) содержания прекалликреина (Фактора Флетчера), необходимого для сохранения реологических свойств крови (табл. 1).

К 10-м суткам хранения СЗП отмечено увеличение активности калликреина на 38,0 % ($p_a < 0,001$), по сравнению с таковым у доноров. Несмотря на увеличение активности калликреина, суммарная активность трипсиноподобных протеиназ не изменилась. Необходимо отметить, что ингибиторная активность α_1 -ПИ и α_2 -МГ к 10-м суткам хранения СЗП также не изменилась.

К 20-м суткам хранения плазмы крови активность калликреина продолжает увеличиваться, превышая таковую у доноров на 114,2 % ($p_a < 0,001$). Следствием интенсификации калликреиногенеза является снижение на 37,7 % ($p_a < 0,001$), по сравнению с таковым до начала хранения содержания прекалликреина (фактора Флетчера). Необходимо отметить, что калликреин играет центральную роль в регуляции активности протеолитических систем крови, ответственных за поддержание ее нормального агрегатного состояния.

К 20-м суткам хранения плазмы крови отмечено также снижение общей аргинин-эстеразной активности плазмы на 54,1 % ($p_a < 0,001$) по сравнению с таковой при взятии крови. Отмечалось также снижение ингибиторной активности α_1 -протеиназного ингибитора и α_2 -макроглобулина на 46,9 % ($p_a < 0,001$) и 40,2% ($p_a < 0,001$) соответственно.

Таблица / Table 1.

Состояние основных показателей калликреин-кининовой системы плазмы крови в разные сроки хранения СЗП, $M \pm m$

Status of the main components of the kallikrein-kinin system of blood plasma at different times of storage of the FFP, $m \pm m$

Этапы исследования Stages researches	Активность калликреина, мед/мл Activity of kallikrein, MEU/ml	Содержание прекалликреина, мед/мл Level of prekallikrein, MEU/ml	Общая аргинин-эстеразная активность, мед/мл Total arginine-esterase activity, MEU/ml	Активность α_1 -протеиназного ингибитора, ИЕ/мл Activity of α_1 -proteinase inhibitor, IU/ml	Активность α_2 -макроглобулина, ИЕ/мл Activity of α_2 -macroglobulin, IU/ml
Доноры Donors (n= 42)	11,38±0,92	319,69± 3,36	138,87± 4,85	27,04±1,03	4,30±0,22
Через 10 суток хранения After 10 days of storage	15,70±0,86 ^a	293,18±4,28 ^a	125,31±4,49	25,33±1,24	3,05±0,64
Через 20 суток хранения After 20 days of storage	24,38±1,04 ^{ab}	199,23±5,42 ^{ab}	63,72±2,92 ^{ab}	14,31±1,06 ^{ab}	2,57±0,14 ^{ab}
Через 90 суток хранения After 90 days of storage	25,11±0,92 ^{ab}	189,27±5,98 ^{ab}	64,24±3,48 ^{ab}	15, 24±1,58 ^{ab}	2,60±0,26
Через 180 суток хранения After 180 days of storage	25,48±1,22 ^{ab}	186,85±6,20 ^{ab}	63,60±4,36 ^{ab}	14,88±1,46 ^{ab}	2,48±0,38

Примечание: а — достоверность отличий изучаемых показателей от таковых у доноров ($p < 0,05$); в — достоверность отличий изучаемых показателей через 10 суток хранения от таковых на последующих этапах хранения СЗП ($p < 0,05$).

Note: a — the significance of the differences between the studied indicators from those of donors ($p < 0.05$); b — the significance of the differences between the studied indicators after 10 days of storage from those at the subsequent stages of storage of FFP ($p < 0.05$).

Ослабление ингибиторного потенциала крови приводит, по-видимому, к активации калликреина.

Через 90 и 180 суток хранения СЗП не отмечено изменений изучаемых показателей ККС, по сравнению с таковым через 20 суток. Это позволяет сделать вывод о том, что уже на начальных этапах хранения СЗП происходят основные перестройки в системе протеазы-ингибиторы ККС.

У доноров приём биолана привел к уменьшению на 24,42 % ($p_a < 0,001$) суммарной протеолитической активности крови. Снижение протеолитического потенциала СЗП обеспечивает «сохранность» и других компонентов калликреин-кининовой системы крови в процессе карантинизации плазмы (табл. 2).

Так, через 10 суток хранения СЗП доноров, получавших биолан, не отмечено значимых изменений компонентов калликреин-кининовой системы крови. Только к 20-м суткам хранения СЗП отмечается некоторое снижение активности антипротеиназных систем плазмы крови за счёт наметившейся тенденции к уменьшению ингибиторной активности α_1 -протеиназного ингибитора, остальные же компоненты ККС крови не отличались от таковых до начала хранения плазмы. К 20-м суткам и на более поздних этапах хранения СЗП тенденция в изменении изучаемых показателей ККС не изменилась. Обращает на себя внимание снижение на 25,5 9% ($p_a < 0,05$), по сравнению с таковым у доноров ингибиторной активности α_1 -протеиназного ингибитора к 180-м суткам хранения СЗП.

Обсуждение

С целью усиления контроля за производством безопасной и высококачественной крови перед трансфузией пациенту донорская плазма подвергается процедуре карантинизации. Процесс карантинизации предполагает хранение СЗП в течение 6 месяцев при температуре ниже -30°C . Предполагается, что при карантинизации должны сохраняться уникальные свойства плазмы крови [13]. Однако сохраняется вероятность развития у реципиента серьезных осложнений, несмотря на то что СЗП проходит сложный многоэтапный анализ до и после карантинизации. В связи этим разработка независимых методов анализа донорской плазмы и новых критериев оценки качества плазмы перед ее трансфузией пациенту является перспективной задачей трансфузиологии.

Результаты исследования показали, что к 10-м суткам хранения плазмы наблюдаются начальные фазы активации ККС. Дисбаланс компонентов ККС крови к 20-м суткам увеличивается и сохраняется на более поздних этапах исследования (через 90 и 180 суток). В связи с тем что калликреин-кининовая система относится к системам «плавающих» гуморальных регуляторов, которые определяют адаптационные возможности организма при патологических состояниях разного генеза, дисбаланс в системе протеазы-ингибиторы ККС может повлиять на эффективность переливания СЗП (рис. 1).

Увеличение активности калликреина приводит к активации других протеолитических систем плазмы крови. На

Таблица / Table 2

Влияние биолана на некоторые показатели калликреин-кининовой системы плазмы крови *in vivo* и в разные сроки хранения СЗП, $M \pm m$
Influence of Biolan on in blood plasma *in vivo* and at different times of storage of FFP, $M \pm m$

Этапы исследования <i>Stages researches</i>	Активность калликреина, мед/мл <i>Activity of kallikrein, MEU/ml</i>	Содержание прекалликреина, мед/мл <i>Level of prekallikrein, MEU/ml</i>	Общая аргинин-эстеразная активность, мед/мл <i>Total arginine-esterase activity, MEU/ml</i>	Активность α_1 -протеиназного ингибитора, ИЕ/мл <i>Activity of α_1-proteinase inhibitor, IU/ml</i>	Активность α_2 -макроглобулина, ИЕ/мл <i>Activity of α_2-macroglobulin, IU/ml</i>
Доноры <i>Donors (n= 42)</i>	11,38 $\pm$ 0,92	319,69 $\pm$ 3,36	138,87 $\pm$ 4,85	27,04 $\pm$ 1,03	4,30 $\pm$ 0,22
Доноры после приема биолана <i>Donors after Biolan exposure (n=27)</i>	13,26 $\pm$ 0,48	334,72 $\pm$ 9,98	104,95 $\pm$ 3,44 ^a	28,30 $\pm$ 2,43	3,59 $\pm$ 0,40
Через 10 суток хранения <i>After 10 days of storage</i>	13,94 $\pm$ 0,56	338,46 $\pm$ 8,94	108,36 $\pm$ 5,12 ^a	27,44 $\pm$ 2,48	3,68 $\pm$ 0,64
Через 20 суток хранения <i>After 20 days of storage</i>	13,05 $\pm$ 0,44	336,24 $\pm$ 8,42	105,84 $\pm$ 5,04 ^a	20,94 $\pm$ 4,42	3,72 $\pm$ 0,52
Через 90 суток хранения <i>After 90 days of storage</i>	14,04 $\pm$ 0,84	330,46 $\pm$ 7,36	100,44 $\pm$ 4,22 ^a	21,56 $\pm$ 3,68	3,54 $\pm$ 0,86
Через 180 суток хранения <i>After 180 days of storage</i>	14,28 $\pm$ 0,82	325,62 $\pm$ 8,42	94,12 $\pm$ 3,98 ^a	20,12 $\pm$ 2,36 ^{ab}	3,36 $\pm$ 0,64

Примечание: а — достоверность отличий изучаемых показателей от таковых у доноров, ($p < 0,05$); в — достоверность отличий изучаемых показателей через 10 суток хранения от таковых через 20 суток хранения, ($p < 0,05$).

Note: a — the significance of the differences from those of donors ($p < 0,05$); b — the significance of the differences of the studied parameters after 10 days of storage from those after 20 days of storage, ($p < 0,05$).

первый план в данных условиях выступает, по-видимому, превращение плазменного прекалликреина (белка-предшественника) в калликреин в так называемой «контактной системе активации» за счет появления при замораживании плазмы крови анионных «полей» [7]. Этот вывод подтверждается снижением содержания прекалликреина в СЗП через 20 суток хранения. Необходимо отметить, что «контактная система активации» рассматривается как триггерный механизм, запускающий активацию всех пяти протеолитических систем плазмы крови: калликреин-кининовую и ренин-ангиотензиновую системы, гемокоагу-

ляцию, фибринолиз, комплемент. Активации протеолиза в процессе карантизации плазмы крови способствует угнетение ингибиторной активности α_1 -ПИ и α_2 -МГ.

Следствием активации протеолитических процессов в СЗП при ее хранении является смещение в сторону положительных значений редокс-потенциала крови, что свидетельствует об её окислении [14]. Вероятно, активация протеолиза в СЗП в процессе ее хранения увеличивает доступность белков для их окислительной модификации.

Несмотря на достижения современной медицины, сохраняется необходимость применения аллогенной

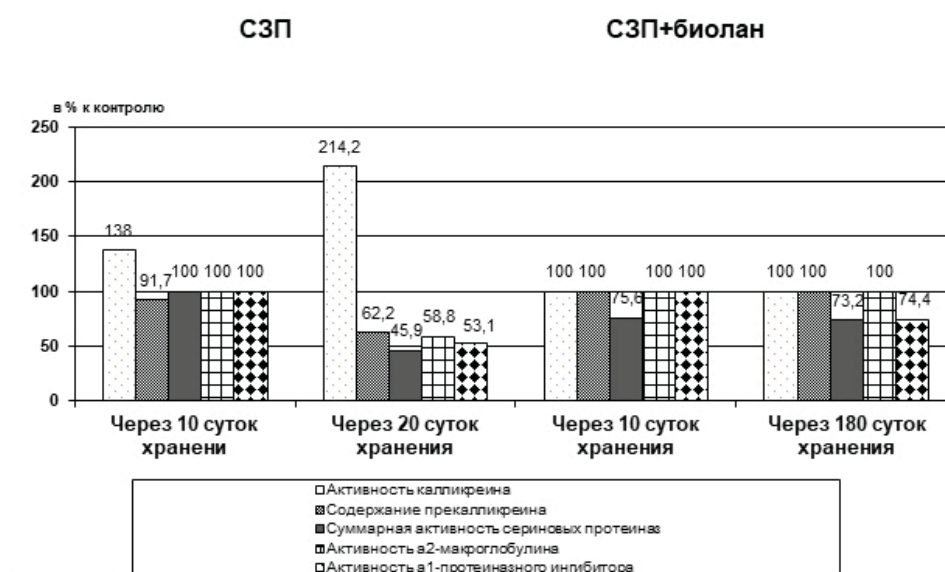


Рисунок 1. Влияние биолана на некоторые показатели калликреин-кининовой системы на разных этапах хранения СЗП

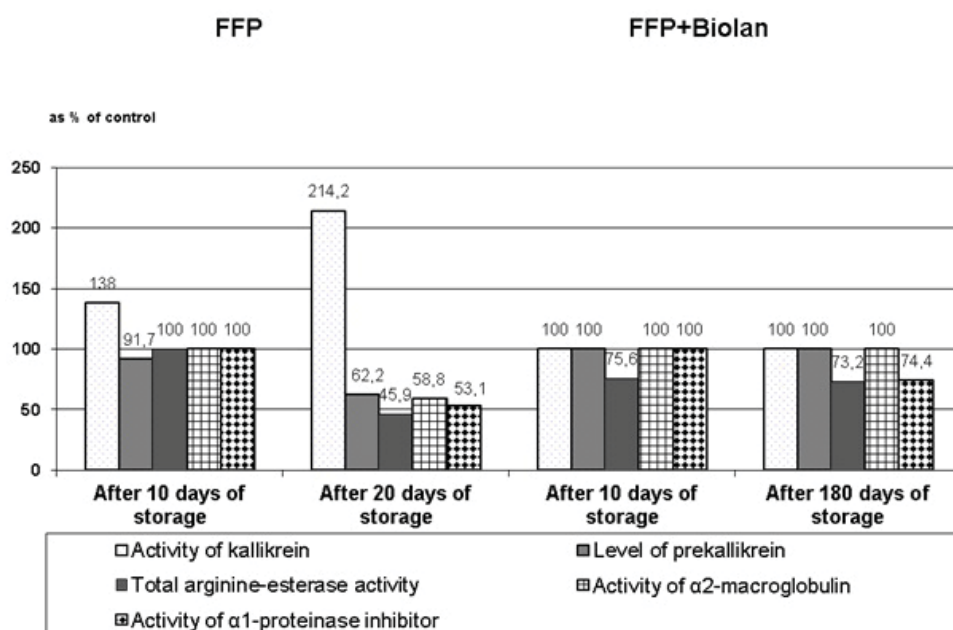


Figure1. Influence of Biolan on certain components of the kallikrein-kinin system at different stages of storage of FFP.

донорской крови. Это требует, с одной стороны, совершенствования методов хранения СЗП, с другой разработки информативных критериев оценки качества гемокомпонентов. Необходимо отметить, что требованиями Совета Европы регламентирован контроль активаторов прекалликреина в свежемороженой плазме, который России не предусмотрен.

Перспективным направлением подготовки доноров к кроводаче крови является предварительное введение донорам препаратов, способных влиять на состояние ключевых гомеостатических систем организма. В последнее время достигнуты значительные успехи в изучении механизмов регуляции физиологического гомеостаза, которые стали основой для разработки нового класса лекарственных препаратов, функционально и химически соответствующих естественным эндогенным биорегуляторам. К таким препаратам принадлежат адаптогены, перспективный класс биологически активных веществ, способных повышать адаптивные возможности организма в условиях стресса. Использование адаптогенов приводит к адаптивной перестройке метаболизма, повышая сопротивляемость организма к различным факторам внутренней и внешней среды. В связи с этим, с целью повышения качества переливаемых компонентов крови, у доноров необходимо проводить индивидуальную оценку адаптивно-компенсаторных возможностей организма и с учетом выявленных особенностей, проводить подготовку к кроводаче.

Анализ результатов исследования показал, что в плазме крови доноров, получавших биолан, в процессе ка-

рантинизации не отмечено интенсификации протеолитических процессов, а суммарная активность сериновых протеаз снижается (рис. 1). Одним из возможных механизмов действия биолана является ингибирующее влияние на сериновые протеазы крови аминокислот, входящих в состав биолана. Таким образом, подготовка доноров к кроводаче с применением адаптогенов позволяет обеспечить сохранность СЗП в процессе карантинизации.

Анализ компонентов калликреин-кининовой системы крови может быть использован как дополнительный независимый метод анализа донорской плазмы перед ее трансфузией пациенту.

Заключение

Результаты исследования показали, что «преадаптация» доноров перед кроводачей с применением адаптогенов позволяет минимизировать риск снижения качества свежемороженой плазмы крови в процессе карантинизации. Под действием биолана снижается протеолитический потенциал крови, что увеличивает сохранность корректоров плазменно-коагуляционного гемостаза. Анализ показателей калликреин-кининовой системы крови может быть использован как дополнительный критерий качества свежемороженой плазмы перед проведением процедуры трансфузии.

Публикация подготовлена в рамках реализации Государственного Задания ЮНЦ РАН № государственной регистрации проекта 01201363192.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рябикина Е.В., Черногубова Е.А., Женило В.М., Микашинович З.И. Оптимизация трансфузионной терапии при перитоните. // *Общая реаниматология*. – 2009. – Т. V. – № 1. – С. 24-27. doi: 10.15360/1813-9779-2009-1-24.
2. Федосов М.И., Бабанин А.А., Кубышкин А.В., Биркун А.А., Глотов М.А., и др. Прогностическое значение провоспалительных цитокинов и компонентов протеиназ-ингибиторной системы сыворотки крови пациентов с критическими состояниями // *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. – 2016. – Т. 6. – № 1. – С. 27-31.
3. Green L., Allard S., Cardigan R. Modern banking, collection, compatibility testing and storage of blood and blood components // *Anaesthesia*. 2015; 70 (Suppl. 1), 3–9. Doi: 10.1111/anae.12912.
4. Четчин А.В., Данильченко В.В., Григорьев М.Ш., Макеев А.Б., Воробей Л.Г., Солдатенков В.Е. Совершенствование технологий заготовки и обеспечения безопасности плазмы в учреждениях службы крови // *Трансфузиология*. – 2014. – Т. 15. – № 4. – С. 14-22.
5. Глотов М.А., Биркун А.А., Рябикина Е.В., Самарин С.А., Федосов М.И. Дифференцированное назначение гемостатических средств при острой массивной кровопотере. // *Тромбоз, гемостаз и реология*. – 2017. – № 2 (70). – С. 13-18. Doi: 10.25555/THR.2017.2.0778.
6. Kashuba E., Bailey J., Allsup D., Cawkwell L. The kinin-kallikrein system: physiological roles, pathophysiology and its relationship to cancer biomarkers // *Biomarkers*. – 2013. – Vol. 18, (Suppl.4). – P. 279-296. Doi: 10.3109/1354750X.2013.787544.
7. Lynch J., Shariat-Madar Z. Physiological effects of the plasma kallikrein-kinin system: roles of the blood coagulation factor XII (Hageman Factor) // *J. Clin. Toxicol.* – 2012. – Vol. 2, (Suppl.) 3. – P. 100-105. Doi: 10.4172/2161-0495.1000e105.

REFERENCES

1. Ryabikina EV., Chernogubova EA., Zhenilo VM., Mikashinovich ZI. Optimization of transfusion therapy in peritonitis. *Obshchaya reanimatologiya*. 2009; 5(1): 24-27. (In Russ). doi: 10.15360/1813-9779-2009-1-24.
2. Fedosov MI., Babanin AA., Kubyshekin AV., Birkun AA., Glotov MA., et al. Prognostic value of proinflammatory cytokines and components of proteinase inhibitor system of blood serum of patients with critical conditions. *Krymskii zhurnal eksperimental'noi i klinicheskoi meditsiny*. 2016; 6 (1): 27-31. (In Russ).
3. Green L., Allard S., Cardigan R. Modern banking, collection, compatibility testing and storage of blood and blood components. *Anaesthesia*. 2015; 70(1):3–9. doi: 10.1111/anae.12912
4. Chechetkin AV., Danil'chenko VV., Grigor'yan MSh., Makeev AB., Vorobei LG., Soldatenkov VE. Improvement of technologies for harvesting and security plasma in establishments of service of blood. *Transfuziologiya*. 2014; 15(4):14-22. (In Russ).
5. Glotov MA., Birkun AA., Ryabikina EV., Samarin SA., Fedosov MI. Differentiated administration of hemostatic agents in acute massive blood loss. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2017; 2 (70):13-18. (In Russ). doi: 10.25555/THR.2017.2.0778
6. Kashuba E., Bailey J., Allsup D., Cawkwell L. The kinin-kallikrein system: physiological roles, pathophysiology and its relationship to cancer biomarkers. *Biomarkers*. 2013; 18(4): 279-296. doi:10.3109/1354750X.2013.787544
7. Lynch J., Shariat-Madar Z. Physiological effects of the plasma kallikrein-kinin system: roles of the blood coagulation factor XII (Hageman Factor). *J. Clin. Toxicol.* 2012; 2(3): 100-105. doi: 10.4172/2161-0495.1000e105

8. Яровая Г. А., Нешкова А.Е. Калликреин-кининовая система. прошлое и настоящее. (к 90-летию открытия системы). // *Биоорганическая химия*. – 2015. – Т. 41. – № 3, – С. 275–291. Doi: 10.7868/S0132342315030112.
9. Schmaier A.H. The contact activation and kallikrein/kinin systems: pathophysiologic and physiologic activities. // *J. Thromb. Haemost.* – 2016. – Vol.14, (Suppl.1). – P. 28-39. Doi: 10.1111/jth.13194.
10. Пасхина Т.С., Кринская А.В. Упрощенный метод определения калликреиногена и калликреина в сыворотке (плазме) крови человека в норме и при некоторых патологических состояниях // *Вопросы медицинской химии*. – 1974. – Т.20. – №6. – С.660-663.
11. Пасхина, Т.С., Яровая Г.А. Калликреин сыворотки крови человека. Активность фермента α -макроглобулина в сыворотке (плазме) крови человека // *Биохимия*. – 1970. – Т.35. – №5. – С.1055-1058.
12. Нартикова В.Ф., Пасхина Т.С. Унифицированный метод определения активности α -макроглобулина в сыворотке (плазме) крови человека // *Вопросы медицинской химии*. – 1979. – Т.25. – №4. – С.494-502.
13. Рагимов А.А., Щербак Г.Н. *Инфузионно-трансфузионная терапия*. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 248 с.
14. Горончаровская И.В., Капелькина М.А., Иванова К.В., Царькова Т.Г. Оценка качества свежзамороженной плазмы с помощью измерения редокс потенциала // *Успехи в химии и химической технологии*. – 2016. – Т. XXX. – № 3. – С.11-12.
8. Yarovaya GA., Neshkova AE. Kallikrein-kinin system. past and present. (to the 90th anniversary of the opening of the system). *Bioorganicheskaya khimiya*. 2015; 41(3): 275–291. (In Russ). doi: 10.7868/S0132342315030112
9. Schmaier AH. The contact activation and kallikrein/kinin systems: pathophysiologic and physiologic activities. *J. Thromb. Haemost.* 2016; 14(1): 28-39. doi: 10.1111/jth.13194.
10. Paskhina TS., Krinskaya AV. Simplified method of determining kallikreinogen and kallikrein in serum (plasma) of human blood in normal and in some pathological conditions *Voprosy meditsinskoi khimii*. 1974; 20(6): 660-663. (In Russ).
11. Paskhina TS., Yarovaya GA. Human blood serum kallikrein. The activity of the enzyme and the chromatographic method of determining. *Biokhimiya*. 1970; 35(5):1055-1058. (In Russ).
12. Nartikova VF., Paskhina TS. Unified method for determining the activity of α_1 -antitrypsin and α_2 -macroglobulin in human blood serum (plasma). *Voprosy meditsinskoi khimii*. 1979; 25(4): 494-502. (In Russ).
13. Ragimov AA., Shcherbakova GN. *Infusion-transfusion therapy*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. (In Russ).
14. Goroncharovskaya IV., Kapel'kina MA., Ivanova KV., Tsar'kova TG Evaluation of the quality of fresh frozen plasma by measuring redox potential. *Uspekhi v khimii i khimicheskoi tekhnologii*. 2016; 30(3):11-12. (In Russ).

Информация об авторах

Елена Витальевна Рябикина, к.м.н., ассистент кафедры гематологии и трансфузиологии с курсами клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики ФПК и ППС, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0001-7382-8827. E-mail: ryabikel@mail.ru.

Елена Александровна Черногубова, к.б.н., ведущий научный сотрудник, Федеральный исследовательский центр Южный научный центр Российской академии наук, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0001-5128-4910. E-mail: eachernogubova@mail.ru.

Юрий Васильевич Шатохин, д.м.н., профессор кафедры гематологии и трансфузиологии с курсами клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики ФПК и ППС, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0003-2246-2858. E-mail: shatokhin-yv@yandex.ru.

Ирина Викторовна Снежко, к.м.н., доцент кафедры гематологии и трансфузиологии с курсами клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики ФПК и ППС, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0003-0688-0435. E-mail: i.snezhko@mail.ru.

Ольга Викторовна Герасимова, ассистент кафедры гематологии и трансфузиологии с курсами клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики ФПК и ППС, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0001-78302015. E-mail: olga0921g@gmail.com.

Эльвира Евгеньевна Кудинова, зав. зональной лабораторией иммунологического типирования тканей, Станция переливания крови, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0001-7407-9864. E-mail: ella-kudinova@mail.ru.

Information about the authors

Elena V. Ryabikina, PhD, assistant professor of the Department of Hematology and Transfusiology with the courses of clinical laboratory diagnostics, genetics and laboratory genetics of faculty of professional development and training of the Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0001-7382-8827. E-mail: ryabikel@mail.ru;

Elena A. Chernogubova, PhD, Leading researcher, Federal Research Center of the Southern Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, ORCID 0000-0001-5128-4910. E-mail: eachernogubova@mail.ru

Yuri V. Shatokhin, MD, professor of the Department of Hematology and Transfusiology with courses in clinical laboratory diagnostics, genetics and laboratory genetics of faculty of professional development and training of the Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0003-2246-2858. E-mail: shatokhin-yv@yandex.ru.

Irina V. Snezhko, PhD, associate Professor of the Department of Hematology and Transfusiology with courses in clinical laboratory diagnostics, genetics and laboratory genetics of faculty of professional development and training of the Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0003-0688-0435. E-mail: i.snezhko@mail.ru.

Olga V. Gerasimova, assistant professor of the Department of Hematology and Transfusiology with the courses of clinical laboratory diagnostics, genetics and laboratory genetics of faculty of professional development and training of the Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0001-78302015. E-mail: olga0921g@gmail.com.

Elvira E. Kudinova, head. zonal laboratory of immunological typing of the tissues, Blood transfusion station; Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0001-7407-9864. E-mail: ella-kudinova@mail.ru.

Получено / Received: 20.09.2018

Принято к печати / Accepted: 21.02.2019