

УДК 615.072:615.382
<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-3-202-207>

ШИФР 03.01.06 СПЕЦИАЛЬНОСТЬ
Биотехнология (в том числе бионанотехнологии)



Изучение стабильности плазмы человека для фракционирования по показателю активности фактора VIII при моделировании отклонений в температурном режиме хранения и транспортировки

А. А. Городков*, А. Л. Попцов, А. Л. Хохряков

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский медицинский научно-производственный центр «Росплазма»
Федерального медико-биологического агентства»,
ул. Ленина, д. 104, Киров, Кировская область, 610002, Российская Федерация

Европейской фармакопеей регламентируется осуществлять транспортировку и хранение плазмы человека для фракционирования при температуре минус 20 °С и ниже, при этом допускается возникновение некоторых отклонений в температурном режиме. В настоящее время согласно требованиям нормативной документации Российской Федерации транспортировка и хранение плазмы, предназначенной для производства препаратов лабильных белков (факторов свертывания крови), должны осуществляться при температуре минус 30 °С и ниже. Возможность наличия отклонений в температурном режиме при этом не оговаривается, что создает определенные трудности в их оценке уполномоченным лицом при выпуске серии плазмы в производство. Основным инструментом в оценке рисков выступает межоперационный контроль активности фактора VIII в плазме с нарушением температурного режима, что влечет значительные финансовые затраты. **Цель работы:** изучение стабильности плазмы человека для фракционирования по показателю активности фактора VIII при моделировании отклонений в температурном режиме хранения и транспортировки с оценкой возможности внесения изменений в требования нормативной документации. **Материалы и методы:** в исследованиях использовали только полные индивидуальные дозы плазмы, полученные методом афереза. Испытания проводили в смоделированных условиях повышенной температуры с четкой, непрерывной фиксацией температуры измерительным комплексом. Определение активности фактора VIII проводили на автоматическом коагулометрическом анализаторе. Количественную оценку результатов осуществляли путем сравнения активности фактора VIII в плазме перед заморозкой и плазме, прошедшей испытания. Статистическую обработку данных проводили методом описательной статистики с использованием прикладных программ Microsoft Excel 2007. **Результаты:** установлено отсутствие значимого влияния краткосрочных отклонений температурного режима хранения на стабильность плазмы человека для фракционирования по показателю активности фактора VIII. **Выводы:** полученные данные являются основанием для обсуждения вопроса об изменении регламентированного температурного режима хранения и транспортировки плазмы человека для фракционирования, а также внесения в нормативные документы значений допустимых краткосрочных отклонений температурного режима в процессе хранения и транспортировки.

Ключевые слова: плазма человека для фракционирования; активность фактора VIII; стабильность; индивидуальная доза плазмы; аферез; анализ рисков

Для цитирования: Городков АА, Попцов АЛ, Хохряков АЛ. Изучение стабильности плазмы человека для фракционирования по показателю активности фактора VIII при моделировании отклонений в температурном режиме хранения и транспортировки. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2020;20(3):202–207. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-3-202-207>

***Контактное лицо:** Городков Андрей Алексеевич; gorodkov-aa@rosplasma.ru

Study of the Stability of Factor VIII Activity in Human Plasma for Fractionation When Modeling Deviations in the Storage and Transportation Temperature Conditions

A. A. Gorodkov*, A. L. Poptsov, A. L. Khokhryakov

Russian Medical Research and Production Center "Rosplasma"
Federal Medical and Biological Agency,
104 Lenin St., Kirov, Kirov oblast 610002, Russian Federation

The European Pharmacopoeia requires that the transportation and storage of human plasma for fractionation should be carried out at –20 °C or below, while allowing for some deviations in the temperature regime. The current Russian regulatory documentation requires the transportation and storage of plasma intended for the production of labile protein preparations (blood clotting factors) at –30 °C or lower. However, acceptable deviations from the temperature regime are not specified, which creates certain difficulties in their assessment by an authorised person during plasma batch release. The main tool in risk assessment is in-process control of factor VIII activity in plasma stored at inadequate temperature, which entails significant financial costs. **The aim of the study** was to assess stability of factor VIII activity in human plasma for fractionation when modeling deviations in the storage and transportation temperature regime and to assess the possibility of amending the regulatory documentation

requirements. **Materials and methods:** only full individual doses of plasma obtained by apheresis were used in the experiments. The tests were performed under simulated high temperature conditions with accurate continuous recording of temperature by a measuring system. An automatic coagulation analyser was used to determine factor VIII activity. Quantitative evaluation of the results was carried out by comparing factor VIII activity in the plasma before freezing and in the tested plasma. Statistical processing of data was performed by descriptive statistics methods using Microsoft Excel 2007 applications. **Results:** no significant effect of short-term deviations in the storage temperature on the stability of factor VIII activity in human plasma for fractionation was observed. **Conclusions:** the obtained data can be used as a rationale for introducing changes in the official requirements for the storage and transportation temperature regime for human plasma for fractionation, as well as for including details of acceptable short-term deviations of the storage and transportation temperature regime in the regulatory documentation.

Key words: human plasma for fractionation; factor VIII activity; stability; individual plasma dose; apheresis; risk analysis

For citation: Gorodkov AA, Poptsov AL, Khokhryakov AL. Study of the stability of factor VIII activity in human plasma for fractionation when modeling deviations in the storage and transportation temperature conditions. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2020;20(3):202–207. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-3-202-207>

Corresponding author: Andrey A. Gorodkov; gorodkov-aa@rosplasma.ru

Одним из ключевых показателей, определяющим качество плазмы человека для фракционирования и позволяющим провести анализ эффективности процесса ее производства, является активность фактора VIII. Рядом научных исследований доказано влияние на показатель активности фактора VIII в плазме различий в технологии производства, от способа заготовки плазмы и вида антикоагулянта до выбора температурных режимов заморозки, хранения и транспортировки [1, 2].

Одним из важнейших технологических критериев, поддерживающим активность фактора VIII на регламентированном уровне не менее 0,7 МЕ/мл¹ и обеспечивающим стабильность данной фармацевтической субстанции, является температурный режим транспортировки и хранения [3–5]. При этом возникновение отклонений температурного режима транспортировки и хранения в процессе производства плазмы человека для фракционирования неизбежно и обусловлено принципом работы холодильного оборудования (периоды оттаивания), а также техническими неполадками в его работе.

Согласно данным Европейской фармакопеи² температура во время процессов транспортировки и хранения плазмы должна быть минус 20 °С и ниже, а при возникновении отклонений температурного режима плазма разрешается к использованию при выполнении следующих условий:

- плазма находилась при температуре от минус 20 °С и выше не более 72 ч;
- плазма находилась при температуре выше минус 15 °С не более 1 раза краткосрочно;
- температура хранения не превышала температуру минус 5 °С.

Нормативной документацией Российской Федерации регламентируется транспортировка и хранение плазмы человека для фракционирования при более жестких температурных условиях (минус 30 °С и ниже)³, а наличие отклонений в температурном режиме не допускается (по умолчанию). Выполнение этих требований влечет за собой более высокие финансовые затраты при производстве плазмы человека для фракционирования на этапах транспортировки и хранения. При этом отсутствуют научно обоснованные данные о необходимости поддержания такого температурного режима для обеспечения стабильности плазмы. Возникающие в процессе производства

отклонения температурного режима оцениваются уполномоченным лицом по качеству на основе анализа рисков⁴, основным инструментом которого выступает межоперационный контроль активности фактора VIII в плазме с нарушением температурного режима, что также влечет дополнительные финансовые затраты.

Цель работы — изучение стабильности плазмы человека для фракционирования по показателю активности фактора VIII при моделировании отклонений в температурном режиме хранения и транспортировки (стрессовые испытания стабильности) с оценкой возможности внесения изменений в требования нормативной документации.

Материалы и методы

В исследование были включены индивидуальные дозы плазмы (рис. 1), полученные методом афереза на аппарате Autopheresis-C A-200 (Baxter, США) и замороженные в камере холодильной для быстрой заморозки плазмы Kryoplasma SF24 (Angelantoni Industrie S.p.A, Италия) при температуре минус 70 °С в течение 60 мин. Исследованию на стабильность подлежали только полные индивидуальные дозы плазмы объемом 668 мл без признаков гемолиза и хилеза с четкой маркировкой.

Для плазмы человека для фракционирования как фармацевтической субстанции, хранящейся при отрицательных значениях температуры, неприменимы общепринятые методы изучения стабильности ввиду уникальности свойств ее биологической природы и невозможности проведения многократного контроля каждой индивидуальной дозы плазмы⁵.

При планировании экспериментов использовали компромиссный подход: чем больше количество параллельных испытаний — тем надежнее результаты, чем меньше испытаний — тем ниже общая стоимость исследований. Этапом рандомизации был выбор температур и контрольных временных точек моделируемых испытаний.

В каждом испытании использовали индивидуальные дозы плазмы с разной активностью фактора VIII, поэтому было важно определить активность фактора нативной плазмы, что позволило свести к минимуму число повторных испытаний и получить статистически достоверную информацию. Для этого из каждой индивидуальной дозы перед замораживанием были

¹ Фармакопейная статья 3.3.2.0001.19 Плазма человека для фракционирования (утв. Приказом Минздрава России от 29.03.2019 № 185).

² Human plasma for fractionation. European Pharmacopoeia. 10th ed.

³ Фармакопейная статья 3.3.2.0001.19 Плазма человека для фракционирования (утв. Приказом Минздрава России от 29.03.2019 № 185).

⁴ Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики».

⁵ Общая фармакопейная статья 1.1.0009.18 Стабильность и сроки годности лекарственных средств. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1; 2018.

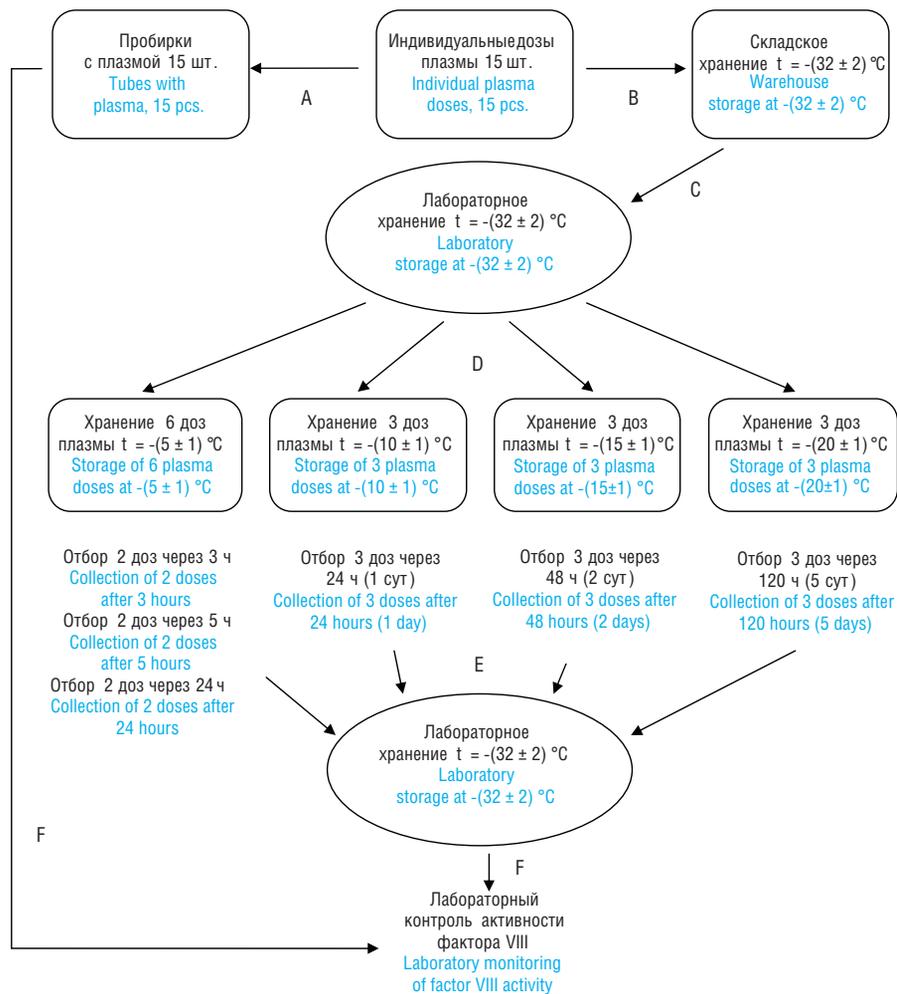


Рис. 1. Схема проведения стрессовых испытаний плазмы человека для фракционирования. (А) отбор из каждой индивидуальной дозы образца с нативной (незамороженной) плазмой; (В) транспортировка замороженных индивидуальных доз плазмы на склад и хранение при температуре минус 30°C и ниже; (С) подготовка условий испытаний, транспортировка замороженных индивидуальных доз плазмы в лабораторию и хранение при температуре минус 30°C и ниже; (D) проведение испытаний, помещение индивидуальных доз плазмы в среду с заданным температурным режимом хранения на выбранный временной интервал; (Е) извлечение прошедших испытание индивидуальных доз, перемещение в лабораторию, хранение при температуре минус 30°C и ниже; (F) лабораторный контроль образцов с нативной плазмой (определение исходной активности фактора VIII), лабораторный контроль индивидуальных доз плазмы после проведения испытаний по показателю активности фактора VIII.

Fig. 1. Scheme for conducting stress tests of human plasma for fractionation. (A) sampling from each individual dose of a sample with native (not frozen) plasma; (B) transportation of frozen individual plasma doses to the warehouse and storage at -30°C or below; (C) preparation of test conditions, transportation of frozen individual plasma doses to the laboratory and storage at -30°C or below; (D) carrying out testing, placing individual plasma doses in a medium with a specified storage temperature for a defined time interval; (E) withdrawal of the tested individual doses, transferring them to the laboratory, storage at -30°C or below; (F) laboratory control of samples with native plasma (determination of the initial activity of factor VIII), laboratory control of the individual plasma doses that have been tested for factor VIII activity.

отобраны образцы в пробирки и доставлены в лабораторию для определения активности фактора VIII нативной плазмы.

Индивидуальные дозы плазмы после заморозки и прохождения всех стадий технологического процесса, складского хранения и транспортировки помещали на временное хранение при температуре минус 30°C и ниже в холодильное оборудование лаборатории, а затем подвергали стрессовым испытаниям по приведенной схеме (рис. 1).

В ходе испытаний индивидуальные дозы плазмы в указанном количестве помещали на хранение в моделируемые условия (температурный режим, временной интервал), после чего возвращали на хранение при температуре минус 30°C и ниже

в лабораторию. Тем самым создавали условия искусственного воздействия отклонений от температурного режима хранения и транспортировки на качество плазмы человека для фракционирования.

Моделируемые условия подразумевали четкий контроль и фиксацию температурного режима для каждого опыта. Испытания проводили с использованием холодильно-обогревательной установки Thermo King V300 MAX 50 (Thermo King, США) на базе автомобиля Mercedes Sprinter. Регистрацию температуры вели с помощью измерительного комплекса iBDL Ревизор модель IBDLR-L (ООО «НТЛ «ЭлИн», Россия). Кратковременные резкие колебания вследствие вынужденного отта-

Таблица 1. Результаты стрессовых испытаний стабильности плазмы по показателю активности фактора VIII
 Table 1. Results of stress tests of plasma stability in terms of factor VIII activity

Количество образцов, n_j Number of samples, n_j	Исходная активность фактора VIII, $x_{j,p}$ МЕ/мл Initial factor VIII activity, $x_{j,p}$ IU/mL	Температура испытаний, °C Test temperature, °C						Среднее изменение состояния, Δ_j Mean change of activity, Δ_j		Среднее значение активности, A_j МЕ/мл Mean activity, A_j IU/mL		
		Временные точки Δt_p , ч Time points Δt_p , h										
		Активность фактора VIII, $y_{j,p}$ МЕ/мл Factor VIII activity, $y_{j,p}$ IU/mL						МЕ/мл IU/mL	%			
		-5	-10	-15	-20	3	5	24	24		48	120
2	1,19	0,98	-	-	-	-	-	-	-	-0,3	23	1,03
	1,47	1,08	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2	1,21	-	1,22	-	-	-	-	-	-	-0,02	2	1,28
	1,39	-	1,35	-	-	-	-	-	-	-	-	
2	1,28	-	-	1,05	-	-	-	-	-	-0,05	4	1,08
	0,97	-	-	1,10	-	-	-	-	-	-	-	
3	1,64	-	-	-	1,70	-	-	-	-	-0,38	19	1,64
	2,31	-	-	-	1,73	-	-	-	-	-	-	
	2,10	-	-	-	1,48	-	-	-	-	-	-	
3	1,06	-	-	-	-	0,84	-	-	-	-0,08	6	1,15
	1,23	-	-	-	-	1,49	-	-	-	-	-	
	1,42	-	-	-	-	1,13	-	-	-	-	-	
3	1,84	-	-	-	-	-	1,58	-	-	-0,3	20	1,24
	0,96	-	-	-	-	-	0,80	-	-	-	-	
	1,80	-	-	-	-	-	1,33	-	-	-	-	
$\Sigma n_j = 15$	1,46 ± 0,22	Условие стабильности плазмы: Plasma stability condition:								$A_j \geq A_{min}$ $A_{min} \geq 0,7$		

Примечание. «-» неприменимо.
 Note. – not applicable.

ивания холодильников, открывания дверей, средств для хранения и транспортировки принимались как неизбежные и не учитывались при анализе результатов исследований.

Количественную оценку результатов испытаний осуществляли путем сравнения активности фактора VIII в плазме перед заморозкой (исходная активность) и активности фактора VIII в индивидуальных дозах плазмы, прошедших все этапы технологического процесса заготовки, стрессовые испытания и размораживание.

Оттаивание индивидуальных доз проводили при температуре 35 °C в течение 15 мин в размораживателе плазмы THERMOGENESIS MT204 (ThermoGenesis, США)⁶.

Определение активности фактора VIII осуществляли по верифицированной и описанной методике [6] на автоматическом коагулометрическом анализаторе ACL ELITE PRO (Instrumentation Laboratory Company, США) с использованием набора реагентов ELECTRACHROME™ Factor VIII (Instrumentation Laboratory Company, США). За условие стабильности плазмы для каждого опыта принимали показатель активности фактора VIII, равный или превышающий 0,7 МЕ/мл. Расчет среднего значения активности фактора VIII после каждого вида испытаний проводили по формуле:

$$A_j = \sum x_{j,i} / n_j + \Delta_j \geq A_{min}, \quad (1)$$

где A_j — среднее значение активности фактора VIII в плазме человека для фракционирования после каждого вида испытаний, МЕ/мл; $\sum x_{j,i} / n_j$ — среднее арифметическое значение активно-

сти фактора VIII в образцах нативной плазмы для каждого вида испытаний, МЕ/мл; n_j — количество образцов для каждого вида испытаний ($n_j = 2-3$); Δ_j — среднее изменение активности фактора VIII в прошедших этапы быстрой заморозки, хранения, стрессовых испытаний и оттаивания индивидуальных дозах плазмы $y_{j,i}$ по сравнению с исходным уровнем активности $x_{j,i}$ (среднее изменение состояния), МЕ/мл; A_{min} — минимальное допустимое значение активности фактора VIII в прошедших испытаниях индивидуальных дозах плазмы, $A_{min} = 0,7$ МЕ/мл.

Статистическую обработку данных проводили методом описательной статистики с использованием прикладных программ Microsoft Excel 2007. При расчете доверительных интервалов использовали значение коэффициента Стьюдента при значении вероятности $P = 0,95$ ⁷.

Результаты и обсуждение

Поскольку плазма человека для фракционирования — это биологический субстрат, характеристики которого зависят от индивидуальных особенностей и здоровья конкретного донора, перед началом расчетов для исключения выпадающих значений была проведена проверка однородности выборки по исходной активности фактора VIII. Для представленной выборки из 15 образцов ($n \geq 10$) и рассчитанного стандартного отклонения $S = 0,4$ для всех вариантов отклонений $d_i = x_{j,i} - \sum x_{j,i} / \sum n_j$ сохраняется условие $|d_i| \leq 3S$, что позволяет предполагать однородность выборок⁸.

⁶ Фармакопейная статья 3.3.2.0001.19 Плазма человека для фракционирования (утв. Приказом Минздрава России от 29.03.2019 № 185).

⁷ ГОСТ Р 50779.22-2005 (ISO 2602:1980) Статистические методы. Статистическое представление данных. Точечная оценка и доверительный интервал для среднего.

⁸ Общая фармакопейная статья 1.1.0013.15 Статистическая обработка результатов химического эксперимента. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1; 2018.

Среднее значение активности фактора VIII нативной плазмы определили на уровне $1,46 \pm 0,22$ МЕ/мл (табл. 1), что сопоставимо со значением активности фактора VIII в 70–150% в пуле плазмы здоровых доноров (1 МЕ/мл соответствует 100% активности фактора VIII) [7].

Исходя из полученного среднего значения активности фактора VIII нативной плазмы, среднее изменение состояния (уменьшение активности фактора VIII) Δ_j на всех технологических этапах производства, проведения стрессовых испытаний и контроле качества должно составлять не более 43% для соответствия выбранному условию стабильности $A_j \geq 0,7$ МЕ/мл.

Среднее значение активности фактора VIII не выходило за нижний предел условия стабильности в 0,7 МЕ/мл ($A_j \geq 1$ МЕ/мл во всех опытах). Среднее изменение состояния Δ_j во всех испытаниях не превышало 23%, что соответствует средним значениям снижения активности фактора VIII при долгосрочных испытаниях стабильности на стадиях: хранение с момента начала забора индивидуальной дозы до окончания замораживания при температуре минус 70 °С, хранение при температуре минус 30 °С и ниже в течение 3 месяцев, оттаивание индивидуальной дозы и проведение лабораторного контроля [8]. Это свидетельствует об отсутствии какого-либо значимого влияния заявленных условий стрессовых испытаний на показатель активности фактора VIII.

Полученные данные не дают представления о динамике снижения активности фактора VIII при выбранных для испытаний температурных режимах хранения, поскольку в процессе испытаний не удалось достичь снижения активности фактора за пределы условия стабильности ($A_j \geq 0,7$ МЕ/мл). С учетом изученных свойств плазмы человека для фракционирования при долгосрочных испытаниях стабильности можно предположить о соответствии активности фактора VIII в прошедших испытаниях индивидуальных доз на всем остаточном сроке годности плазмы (три года с даты заготовки) [8].

Таким образом, результаты изучения изменения активности фактора VIII при моделировании отклонений температурного режима хранения и транспортировки от регламентированных норм свидетельствуют о стабильности плазмы человека для фракционирования при выполнении одного из следующих условий:

- температура хранения и транспортировки не поднималась выше минус 5 °С в течение 24 ч с начала выявления отклонения;

- температура хранения и транспортировки не поднималась выше минус 15 °С в течение 48 ч с начала выявления отклонения;

- температура хранения и транспортировки не поднималась выше минус 20 °С в течение 120 ч с начала выявления отклонения.

Полученные результаты позволяют говорить о точном соответствии плазмы человека для фракционирования по показателю активности фактора VIII при отклонениях температурного режима хранения и транспортировки, разрешенных требованиями Европейской фармакопеи⁹.

Выводы

1. В ходе изучения стабильности плазмы человека для фракционирования по показателю активности фактора VIII при моделировании отклонений в температурном режиме хранения и транспортировки (стрессовые испытания стабильности) было установлено отсутствие влияния кратковременных отклонений температурного режима хранения на стабильность

плазмы. Во всех испытаниях было подтверждено соответствие плазмы выбранному условию стабильности.

2. Отсутствие значимого снижения активности фактора VIII в плазме при температуре минус 20 °С в течение 120 ч может являться основанием для внесения изменений в температурный режим транспортировки плазмы человека для фракционирования с температуры минус 30 °С и ниже до минус 20 °С и ниже. Изменение температурного режима позволит пересмотреть жесткие технические требования к холодильным установкам авторефрижераторов и снизить стоимость транспортировки за счет экономии топлива.

3. Полученные результаты позволяют задуматься о целесообразности включения раздела с допустимыми отклонениями температурного режима хранения, разрешенными Европейской фармакопеей, в нормативные документы Российской Федерации на плазму человека для фракционирования. Установленные значения допустимых отклонений послужат инструментом оценки при анализе рисков для качества плазмы с отклонениями в температурном режиме хранения и транспортировки, что позволит снизить финансовые затраты на дополнительные лабораторные исследования.

Вклад авторов. А. А. Городков — проведение стрессовых испытаний плазмы человека для фракционирования, написание текста, редактирование и переработка рукописи; А. Л. Попцов — анализ полученных результатов испытаний, оформление рукописи, доработка текста; А. Л. Хохряков — окончательное утверждение версии рукописи для публикации.

Authors' contributions. Andrey A. Gorodkov—conducting stress tests of human plasma for fractionation, writing the text, editing and revision of the paper; Aleksandr L. Poptsov—analysis of the obtained test results, formatting of the paper, revision of the text; Aleksandr L. Khokhryakov—approval of the final version of the paper for publication.

Благодарности. Исследования проводились без спонсорской поддержки.

Acknowledgements. The study was conducted without sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Литература/References

- Hellstern P, Bach J, Haubelt H, Hitzler WE, Mathis S, Vogt A. The impact of the intensity of serial automated plasmapheresis and the speed of deep-freezing on the quality of plasma. *Transfusion*. 2001;41(12):1601–5. <https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.2001.41121601.x>
- Runkel S, Haubelt H, Hitzler W, Hellstern P. The quality of plasma collected by automated apheresis and of recovered plasma from leukodepleted whole blood. *Transfusion*. 2005;45(3):427–32. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2005.04276.x>
- Burnouf T, Kappelsberger C, Frank K, Burkhardt T. Protein composition and activation markers in plasma collected by three apheresis procedures. *Transfusion*. 2003;43(9):1223–9. <https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.2003.00505.x>
- 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. <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2005.00715.x>

⁹ Human plasma for fractionation. European Pharmacopoeia. 10th ed.

5. Cardigan R, Van der Meer PF, Pergande C, Cookson P, Baumann-Baretti B, Cancelas JA, et al. Coagulation factor content of plasma produced from whole blood stored for 24 hours at ambient temperature: results from an international multicenter BEST Collaborative study. *Transfusion*. 2011;51(Suppl 1):50S–7S. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2010.02963.x>
6. Попцов АЛ, Злыгостева СЮ, Парамонов ИВ, Тхай СВ. Верификация методики определения активности фактора VIII хромогенным методом в плазме для фракционирования. *Вестник службы крови России*. 2012;2:32–4. [Poptsov AL, Zlygosteva SYu, Paramonov IV, Tkhai SV. Verification procedures for determination of the factor VIII activity by chromogenic method in plasma for fractionation. *Vestnik sluzby krovi Rossii = Bulletin of the Russian Blood Service*. 2012;2:32–4 (In Russ.)]
7. Волкова СА, Боровков НН. *Основы клинической гематологии*. Учебное пособие. Н. Новгород: НижГМА; 2013. [Volkova SA, Borovkov NN. *Basics of Clinical Haematology*. Study guide. Nizhny Novgorod: NizhGMA; 2013 (In Russ.)]
8. Парамонов ИВ, Попцов АЛ, Городков АА, Лиманская ЕП. Изучение стабильности фактора VIII при хранении плазмы для фракционирования. *Вестник службы крови России*. 2015;3:61–3. [Paramonov IV, Poptsov AL, Gorodkov AA, Limanskaya EP. The study of the stability of factor VIII during storage of plasma for fractionation. *Vestnik sluzby krovi Rossii = Bulletin of the Russian Blood Service*. 2015;3:61–3 (In Russ.)]

Об авторах / Authors

Городков Андрей Алексеевич. *Andrey A. Gorodkov*. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6981-9987>

Попцов Александр Леонидович, канд. мед. наук. *Aleksandr L. Poptsov*, Cand. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4904-0287>

Хохряков Александр Львович. *Aleksandr L. Khokhryakov*. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8436-3711>

Поступила 02.04.2020

После доработки 17.08.2020

Принята к публикации 28.08.2020

Received 2 April 2020

Revised 17 August 2020

Accepted 28 August 2020