



Оценка эффективности и безопасности лиофилизированной плазмы

Э. В. Дашкевич¹, О. Н. Бондарук², Н. А. Федуро¹, В. И. Асаевич¹,
И. В. Курлович³, Р. Н. Демидова³, С. Н. Рябцева⁴

¹Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий, г. Минск, Беларусь

²Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, г. Минск, Беларусь

³Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», г. Минск, Беларусь

⁴Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, г. Минск, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Оценить гемостатический потенциал, доклиническую безопасность и эффективность применения *in vitro* у пациентов и доноров крови лиофилизированной плазмы.

Материалы и методы. Острая токсичность исследовалась на беспородных мышах обоего пола ($n = 120$), пирогенность — на кроликах обоего пола ($n = 30$), аномальная токсичность — на мышах ($n = 25$) и морских свинках ($n = 6$). Гистопатологические исследования проведены на препаратах 5 фрагментов средней части хвоста мыши после внутривенного введения максимальной дозы (4500 мг/кг) лиофилизированной плазмы (ЛП), физиологического раствора, свежезамороженной плазмы (СЗП), патогенредуцированной СЗП (СЗПП) с помощью системы Interscept. Для оценки гемостатического потенциала ЛП исследована про- и антикоагулянтная активность клоттинговым и хромогенным методом. Эффект на гемостаз изучен *in vitro* методом тромбоэластометрии при добавлении к образцам крови пациенток ($n = 23$) и доноров ($n = 20$) СЗП и ЛП.

Результаты. Исследование острой токсичности показало отсутствие гибели и клинических признаков интоксикации во всех сериях. На 14-е сутки отмечен прирост массы тела животных всех серий. Вне зависимости от использованной дозировки ЛП у животных не отмечено развития выпота и спаек в грудной и брюшной полостях, а также макроскопически выявляемых патологических изменений основных органов. Анализ относительноной массы внутренних органов животных не выявил статистически значимых различий в опытных и контрольных сериях относительно значений аналогичных показателей у интактных животных. Изученный гемостатический потенциал показал, что ЛП по содержанию факторов свертывающей системы крови не уступает СЗПП. Оценка эффекта применения ЛП *in vitro* у пациенток показала статистически значимую коррекцию показателя СТ (clotting time), что указывает на эффективность ее применения для восполнения факторов свертывания крови (ФСК).

Заключение. Доклинические исследования ЛП на животных доказали безопасность и эффективность ее применения по сравнению с СЗП.

Ключевые слова: лиофилизированная плазма, безопасность плазмы, эффективность плазмы

Вклад авторов. Дашкевич Э.В.: существенный вклад в замысел и концепцию научной работы, критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания, одобрение окончательного варианта статьи для опубликования; Бондарук О.Н.: проведение исследований, анализ, интерпретация данных, статистическая обработка, подготовка статьи; Федуро Н.А.: разработка дизайна и контроль эксперимента на животных, анализ и обработка данных, подготовка статьи; Курлович И.В.: анализ клинического материала, пересмотр в части интеллектуального содержания; Демидова Р.Н.: сбор и анализ клинического материала; Рябцева С.Н.: анализ и интерпретация гистологических данных; Асаевич В.И.: проведение эксперимента на животных, подготовка статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Для цитирования: Дашкевич ЭВ, Бондарук ОН, Федуро НА, Асаевич ВИ, Курлович ИВ, Демидова РН, Рябцева СН. Оценка эффективности и безопасности лиофилизированной плазмы. Проблемы здоровья и экологии. 2023;20(4):102–111. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-13>

Evaluation of the efficacy and safety of lyophilized plasma

Eleonora V. Dashkevich¹, Olga N. Bondaruk², Nadzeya A. Fiadura¹,
Vadim I. Asaevich¹, Ivan V. Kurlovich³, Roza N. Demidova³, Svetlana N. Ryabtseva⁴

¹Republican Scientific and Practical Center for Transfusiology and Medical Biotechnologies, Minsk, Belarus

²Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

³Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus

⁴Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Abstract

Objective. To assess the hemostatic potential, preclinical safety and in vitro efficacy of lyophilized plasma in patients and blood donors.

Materials and methods. The study of acute toxicity was carried out on outbred mice of both sexes (n=120), pyrogenicity – on rabbits of both sexes (n=30), abnormal toxicity – on mice (n=25) and guinea pigs (n=6). Histopathological studies were carried out on preparations of five fragments of the middle part of the mouse tail after intravenous administration of the maximum dose (4500 mg/kg) lyophilized plasma (LP), physiological solution, fresh frozen plasma (FFP) and pathogen-reduced FFP (PRFFP) using the Intercept system. The pro- and anticoagulant activity was investigated by clotting and chromogenic method to evaluate the hemostatic potential of PL. The effect on hemostasis was studied in vitro by thromboelastometry when FFP and LP were added to blood samples of patients (n = 23) and donors (n = 20).

Results. Acute toxicity study showed the absence of death and clinical signs of intoxication in all series. On the 14th day, body weight gain was observed in animals of all series. Regardless of the used LP dosage, no development of effusion and adhesions in the thoracic and abdominal cavities, as well as macroscopically detectable pathologic changes of the main organs were observed in animals. The analysis of the relative weight of internal organs of animals did not reveal statistically significant differences in experimental and control series relative to the values of similar indicators in intact animals. The studied hemostatic potential showed that LP was not inferior to PRFFP in the content of coagulation factors of the blood system. Evaluation of the effect of LP application in vitro in female patients showed statistically significant correction of CT (clotting time) index, which indicates the effectiveness of its application for replenishment of blood coagulation factors (BCF).

Conclusion. Preclinical animal studies of LP have proven its safety and efficacy compared to FFP.

Keywords: *lyophilized plasma, plasma safety, plasma efficiency*

Author contributions. Dashkevich E.V.: Substantial contribution to the conception and concept of the scientific work, critical revision in terms of significant intellectual content, approval of the final version of the article for publication; Bondaruk O.N.: conducting research, analyzing, interpreting data, statistical processing, preparing the article; Fiadura N.A.: design and control of the animal experiment, data analysis and processing, preparation of the article; Kurlovich I.V.: analysis of clinical material, revision in terms of intellectual content; Demidova R.N.: collecting and analyzing clinical material; Ryabtseva S.N.: analysis and interpretation of histological data; Asaevich V.I.: conducting an animal experiment, preparing the article.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. None.

For citation: Dashkevich EV, Bondaruk ON, Fiadura NA, Asaevich VI, Kurlovich IV, Demidova RN, Ryabtseva SN. Evaluation of the efficacy and safety of lyophilized plasma. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(4):102–111. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-13>

Введение

Переливание компонентов донорской крови (КК) является незаменимым в лечении многих заболеваний в различных областях медицины [1, 2, 3]. СЗП является часто применяемым КК и показана с целью остановки кровотечений у пациентов с дефицитом ФСК [4]. В клинических ситуациях низкая концентрация фибриногена является фактором риска массивного кровотечения и неблагоприятного исхода. При контроле качества СЗП определяют активность VIII ФСК (как наиболее лабильного) и содержание фибриногена [5].

Однако СЗП обладает рядом недостатков: не стандартизирована по ФСК, способна вызывать посттрансфузионные осложнения, имеет ограничения условий хранения (от –18 до –40 °С). Применение ЛП позволит повысить доступность оказания экстренной помощи на этапе транспортировки, при чрезвычайных ситуациях — проводить раннюю профилактику декомпенсации системы гемостаза.

Согласно литературным данным, в настоящее время известно три производителя лиофилизованной плазмы [6, 7, 8, 9, 10]:

FLyP — это пулированная, патогенредуцированная (амотосален + УФО), карантинизированная, универсальная по системе АВ0, лиофилизированная плазма. Производитель — Французский военный институт крови.

Lyoplas N-w — это карантинизированная, лиофилизированная плазма. Производитель — Красный крест Германии.

Bioplasma FDP — это пулированная, обработанная сольвент-детергентным методом, универсальная по системе АВ0, лиофилизированная плазма. Производитель — Национальный институт биопродуктов Южной Африки.

Наряду с импортными аналогами (FLyP, Lyoplas N-w, Bioplasma FDP) в Республиканском научно-практическом центре трансфузиологии и медицинских биотехнологий (Беларусь) разработана пулированная, патогенредуцированная, стандартизированная по фибриногену лиофилизированная плазма.

Процесс производства лиофилизированной плазмы включает несколько этапов, в том числе и этап лиофильного высушивания, который влияет на гемостатический потенциал плазмы. С целью снижения потери факторов свертывания крови в процессе производства в промежуточный продукт добавляют вспомогательные вещества, которые не входят в состав СЗП, ввиду чего возникла необходимость проведения доклинических исследований, а также исследований по оценке гемостатического потенциала и эффективности применения разработанной лиофилизированной плазмы.

Цель исследования

Оценить гемостатический потенциал, доклиническую безопасность и эффективность применения *in vitro* у пациентов и доноров крови лиофилизированной плазмы.

Материалы и методы

Острую токсичность ЛП исследовали на беспородных мышах: 3 опытные, 2 контрольные и 1 интактная группа по 10 самцов и 10 самок:

1. 900 мг/кг ЛП — 1 раз.
2. 2250 мг/кг ЛП — за 2 раза.
3. 4500 мг/кг ЛП — за 4 раза.
4. 0,9 % NaCl в объеме 2 мл/20 г — за 4 раза.
5. СЗПП, 1 мл/20 г — 2 раза.
6. Животным интактной группы растворы не вводили.

Наблюдение осуществляли в течение 14 суток после введения тестируемых веществ: регистрация выживаемости, взвешивание, клинический осмотр. После наблюдения проводили вскрытие, исследовали внутренние органы и

рассчитывали относительную массу внутренних органов животных.

Исследование микропрепаратов и изготовление микрофотографий было выполнено с помощью светового микроскопа Optec BK 5000 с цифровой камерой (Optec, Китай) с использованием увеличения $\times 40$, $\times 100$, $\times 200$ и $\times 400$. В ходе исследования анализировали наличие или отсутствие альтерации, воспаления и компенсаторно-приспособительных изменений кожи и мягких тканей хвоста мышей.

Исследование на пирогенность проводили на 30 кроликах обоего пола в дозе 2,0 мл / 1 кг внутривенно (Государственная фармакопея Республики Беларусь, II, 2.6.8).

Исследование на аномальную токсичность проводили на животных двух видов: 25 мышам и 6 морских свинок. Мышам вводили 0,1 мл ЛП внутривенно, морским свинок — 0,3 мл подкожно. Наблюдали 3–7 суток. Оценивали выживаемость и общее состояние (Государственная фармакопея Республики Беларусь, II, 2.6.9).

Оценку гемостатического потенциала ЛП проводили на трех опытно-промышленных сериях: определяли активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), выраженное через индекс Ratio, протромбиновое отношение (ПО), резистентность фактора V к протеину С (НО), ФСК выражали в процентах активности, фибриноген — г/л клоттинговым методом, антитромбин III и $\alpha 2$ -антиплазмина — хромогенным методом. Эффект на гемостаз СЗП и ЛП изучали *in vitro* при добавлении к образцам крови пациенток ($n = 23$) с отягощенной беременностью и образцам крови доноров ($n = 20$) в соотношении 140:900 мкл, что соответствует дозе 10 мл/кг. Тромбоэластометрию на RotemDelta проводили: в цельной крови, цельная кровь с СЗП, цельная кровь с ЛП в Extem и Intem.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета статистических программ «Statistica», 13.0 (free trial). Статистическая значимость различия в зависимых группах проверялась с помощью дисперсионного анализа с последующим применением критерия Даннета, а также с помощью t-критерия Стьюдента для парных данных. Оценку нормальности распределения проводили с помощью теста Колмогорова – Смирнова. Различия признавались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Гибель животных и клинические признаки интоксикации отсутствовали во всем диапазоне исследованных доз (900–4500 мг/кг) и у интактных животных, и животных контрольных групп. Живот-

ные были подвижными, без признаков возбуждения или угнетения; волосяной покров — блестящий, чистый; саливация, судороги отсутствовали на протяжении всего периода наблюдений.

В процессе исследования массы тела экспериментальных животных установлено, что внутривенное введение ЛП мышам-самцам в дозах 900 и 2250 мг/кг вызывало достоверно значимое снижение прироста массы тела на 7-е сутки эксперимента относительно значений, полученных у интактных животных. Через 14 суток после введения ЛП прирост массы тела у животных 2-й опытной группы (2250 мг/кг) оставался статистически значимо ниже показателей у интактных животных.

У мышей-самок 2-й контрольной и всех опытных групп на 7-е сутки наблюдений, также как и

у мышей-самцов, наблюдали снижение ($p < 0,05$) прироста массы тела в сравнении с данными, полученными у интактных животных. Данная динамика сохранялась у животных 2-й контрольной, 1-й и 2-й опытных групп и через 14 суток. Однако на протяжении всего периода наблюдений у животных контрольных и опытных групп отмечался положительный прирост массы тела в сравнении с исходными значениями.

При вскрытии грудной и брюшной полостей установлено, что выпот отсутствовал, органы находились в правильном расположении. Серозные оболочки и внутренние органы были без патологических изменений.

Показатели относительной массы внутренних органов мышей-самцов и мышей-самок представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. Относительная масса органов мышей-самцов в исследуемых группах животных
Table 1. Relative mass of organs of male mice in the studied groups of animals

Исследуемый орган	Исследуемая серия					
	интактные животные	1-я контрольная	2-я контрольная	1-я опытная, 900 мг/кг	2-я опытная, 2250 мг/кг	3-я опытная, 4500 мг/кг
Сердце	0,55±0,01	0,56±0,02	0,59±0,01	0,57±0,03	0,59±0,03	0,58±0,02
Легкие	0,79±0,04	0,94±0,08	0,89±0,04	0,72±0,02	0,79±0,05	0,88±0,06
Печень	5,85±0,30	6,14±0,29	6,27±0,32	5,65±0,15	5,97±0,21	6,76±0,33
Селезенка	1,28±0,08	1,58±0,18	1,64±0,20	1,38±0,12	1,35±0,14	1,50±0,16
Почки	1,41±0,05	1,43±0,07	1,49±0,04	1,43±0,05	1,50±0,06	1,44±0,05

Таблица 2. Относительная масса органов мышей-самок в исследуемых группах животных
Table 2. Relative mass of organs of female mice in the studied groups of animals

Исследуемый орган	Исследуемая серия					
	интактные животные	1-я контрольная	2-я контрольная	1-я опытная, 900 мг/кг	2-я опытная, 2250 мг/кг	3-я опытная, 4500 мг/кг
Сердце	0,54±0,02	0,54±0,02	0,57±0,03	0,51±0,02	0,55±0,03	0,61±0,02
Легкие	0,80±0,02	1,03±0,08	0,96±0,10	0,90±0,08	0,97±0,04	0,79±0,03
Печень	6,59±0,55	6,35±0,44	6,54±0,34	6,35±0,41	6,53±0,40	6,05±0,18
Селезенка	1,79±0,22	1,62±0,18	1,86±0,19	1,88±0,57	1,88±0,16	1,71±0,16
Почки	1,15±0,05	1,20±0,04	1,20±0,05	1,63±0,39	1,29±0,06	1,26±0,05

Статистический анализ относительной массы внутренних органов жизнеобеспечения мышей-самцов и мышей-самок через 14 суток после внутривенного введения исследуемых веществ не выявил статистически значимых отличий у животных всех опытных ($n = 60$) и контрольных групп ($n = 40$) относительно значений аналогичных показателей у интактных животных ($n = 20$) и соответствовал литературным данным [11].

При проведении анализа гистопатологических изменений в коже и мягких тканях хвоста подопытных животных обоего пола после внутривенного введения физиологического раствора ($n = 20$), СЗПП ($n = 20$) и максимальной дозы ЛП ($n = 20$) установлено, что на поперечных срезах хвоста подопытных животных кожные покровы четко визуализировались и были представлены хорошо сформированным эпидермисом, образо-

ваным четырьмя клеточными слоями: базальным, шиповатым, зернистым и выраженным роговым слоем. Под эпидермисом определялась дерма, образованная грубоволокнистой соединительной тканью. Придатки кожи (волосяные фолликулы, потовые и сальные железы) четко определялись, были сформированы правильно. Подкожный слой выражен слабо, представлен жировой и фиброзной тканью, поверхностная и глубокая фасции хвоста были тесно связаны с кожей, плотно покрывали мышцы и формировали фиброзные прослойки между мышечными

пучками хвоста. Под фасциями определялись группы мышечных пучков, прилежащих к позвонкам хвоста. На вентральной поверхности хвоста под фасциями четко визуализировалась хвостовая артерия, стенки которой образованы двумя слоями гладкомышечных клеток, эндотелий сохранен. На дорсальной и боковых поверхностях средней части хвоста определялись вены. Вены располагались подкожно, стенки вен не изменены, гладкомышечные клетки и эндотелий без признаков повреждения. Боковые вены были расширены, полнокровны (рисунок 1А, Б).

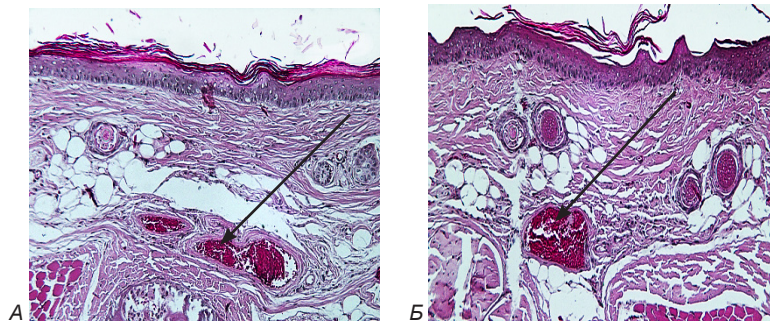


Рисунок 1. Фрагменты кожи, подкожного слоя, частично мышц хвоста мышей обоего пола после внутривенного введения физиологического раствора, СЗПП и максимальной дозы лиофилизированной плазмы: А — боковая вена (стрелка) хвоста мыши расширена, полнокровна, структура сохранена; Б — боковая вена (стрелка) хвоста мыши расширена, полнокровна, структура вены сохранена. Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение: $\times 100$

Figure 1. Fragments of the skin, subcutaneous layer, part of the muscles of the tail of mice of both sexes after intravenous administration of the physiological saline, pathogen-reduced fresh frozen plasma and maximum dose of lyophilized plasma: A — the lateral vein (arrow) of the mouse tail is dilated, plethoric, the structure is preserved, B — the lateral (arrow) of the mouse tail is dilated, plethoric, the structure of the vein is preserved; hematoxylin and eosin staining, $\times 100$ magnification

В окружающей вены жировой и фиброзной ткани воспалительной инфильтрации, некроза, фиброза не выявлено. В коже и мягких тканях хвоста также отсутствовали патологические изменения (не обнаружены признаки воспаления, фиброза, некроза и дистрофий).

При проведении исследования на пирогенность ($n = 30$) суммированный результат повышения температуры составлял $0,37 \pm 0,07$ °C (от

0 до $0,7$ °C), что указывает на отсутствие пирогенности ЛП.

При исследовании аномальной токсичности установлено, что все животные были живы и активны, реакция в месте инъекции отсутствовала, что указывает на отсутствие токсического эффекта.

Показатели оценки гемостатического потенциала ЛП ($n = 3$) представлены в таблице 3 [12].

Таблица 3. Активность факторов свертывания крови коагуляционной и антикоагуляционной систем в исследуемых образцах лиофилизированной плазмы

Table 3. Activity of factors of blood coagulation and anticoagulation systems in the studied samples of lyophilized plasma

Параметр	Допустимые пределы	Результаты испытаний ($n = 3$)
Протромбиновое время (ПО)	0,8–1,4	$1,26 \pm 0,01$
АЧТВ (Ratio)	0,8–1,3	$1,19 \pm 0,05$
Фибриноген, г/л	1,8–4,0	$2,35 \pm 0,22$
II ФСК, %	65–154	$79,73 \pm 1,25$
Резистентность V ФСК к протеину С, НО	0,8–1,4	$0,96 \pm 0,06$
VII ФСК, %	62–165	$83,3 \pm 7,6$

Окончание таблицы 3
End of Table 3

Параметр	Допустимые пределы	Результаты испытаний (n = 3)
VIII ФСК, %	45–168	82,2±15,1
IX ФСК, %	45–148	76,7±13,0
X ФСК, %	68–148	77,3±9,3
XI ФСК, %	42–144	71,3±2,3
XII ФСК, %	40–152	65,7±4,0
Протеин С, НО	0,7–1,3	0,99±0,06
Антитромбин III, %	72–145	98,9±4,3
α2-Антиплазмин, %	72–132	82,7±4,6

Таблица 4. Параметры оценки основных показателей тромбоэластометрии в тесте Extem в исходных образцах крови доноров и при добавлении СЗП и ЛП

Table 4. Parameters for assessing the main indicators of thromboelastometry in the Extem test in the initial blood samples of donors and with the addition of FFP and LP

Показатель	Полученный результат			Референтные значения
	в исходном образце крови	при добавлении СЗП	при добавлении лиофилизированной плазмы	
СТ, с	66,6±4,6	69,4±7,4*	71,2±8,5*	38,0–79,0
CFT, с	77,9±12,3	98,9±16,5*	99,7±24,0*	34,0–159,0
Угол α, °	74,4±2,9	72,3±0,1*	72,2±5,0*	63,0–83,0
A10, мм	57,8±3,3	53,0±3,9*	52,4±4,2*	43,0–65,0
MCF, мм	64,9±2,9	61,4±3,4*	61,1±3,6*	50,0–72,0
LI30, %	99,9±0,4	100,0±0	99,9±0,2	94,0–100,0
ML, %	8,9±4,0	9,4±4,7	8,4±4,4	0–15,0

*При $p < 0,05$ по отношению к исходному образцу крови.

Таблица 5. Параметры оценки основных показателей тромбоэластометрии в тесте Intem в исходных образцах крови доноров и при добавлении СЗП и лиофилизированной плазмы

Table 5. Parameters for assessing the main indicators of thromboelastometry in the Intem test in the initial blood samples of donors and with the addition of FFP and lyophilized plasma

Показатель	Полученный результат			Референтные значения
	в исходном образце крови	при добавлении СЗП	при добавлении лиофилизированной плазмы	
СТ, с	171,4±13,5	182,1±19,0*	182,0±14,1*	100,0–240,0
CFT, с	65,8±9,7	85,1±17,0*	83,5±15,4*	30,0–110,0
угол α, °	76,8±1,6	73,8±2,5*	74,1±2,8*	70,0–83,0
A10, мм	56,4±3,3	52,1±4,3*	51,6±3,4*	44,0–66,0
MCF, мм	61,6±2,9	57,8±4,4*	57,5±3,4*	50,0–72,0
LI30, %	98,7±1,0	98,8±1,0	98,7±1,0	94,0–100,0
ML, %	10,1±3,9	9,8±4,4	10,1±4,2	0–15,0

*При $p < 0,05$ по отношению к исходному образцу крови.

Параметры ЛП укладывались в диапазон нормальных значений и не уступали по эффективности СЗП.

Показатели Rotem в образцах крови доноров соответствовали нормокоагуляции [13]. При добавлении к исходным образцам крови СЗП или ЛП произошло статистически значимое удлинение времени свертывания (СТ), удлинение времени образования сгустка (CFT), уменьшение скорости роста фибриновой сети (угол α), уменьшение скорости образования сгустка на 10-й минуте (A10) и максимальной плотности сгустка (MCF), что свя-

зано с эффектом разведения крови доноров, но вышеуказанные показатели не выходили за референтные значения (см. таблицы 4, 5).

В тесте Extem в исходном образце крови пациенток наблюдалась гипокоагуляция (увеличен показатель СТ). При добавлении ЛП, СЗП произошло статистически значимое удлинение CFT, уменьшение A10 и MCF за счет снижения количества тромбоцитов вследствие разведения образца крови. Однако показатели оставались в пределах референтных значений (таблица 6).

Таблица 6. Параметры оценки основных показателей тромбоэластометрии в тесте Extem в исходных образцах крови пациенток с отягощенной беременностью и при добавлении СЗП и ЛП
Table 6. Parameters for assessing the main indicators of thromboelastometry in the Extem test in the initial blood samples of patients with aggravated pregnancy and with the addition of FFP and LP

Показатель	Полученный результат			Референтные значения
	в исходном образце крови	при добавлении СЗП	при добавлении лиофилизированной плазмы	
СТ, с	79,7±41,6	68,8±7,9	68,0±8,8*	38,0–79,0
CFT, с	70,9±15,9	85,2±20,8*	79,9±22,1*	34,0–159,0
Угол α , °	76,2±3,0	75,5±3,2	75,9±3,2	63,0–83,0
A10, мм	60,8±5,2	55,7±5,6*	56,7±5,9*	43,0–65,0
MCF, мм	68,6±4,3	64,7±4,4*	65,5±5,3*	50,0–72,0
LI30, %	99,9±0,2	99,9±0,2	100,0±0,0	94,0–100,0
ML, %	7,1±3,5	6,2±3,7	6,3±4,1	0–15,0

*При $p < 0,05$ по отношению к исходному образцу крови.

В тесте Intem в исходном образце крови пациенток отмечалась нормокоагуляция. Однако при добавлении ЛП произошло статистически значимое укорочение показателя СТ за счет по-

вышения уровня ФСК, но данный показатель оставался в пределах референтных значений (таблица 7).

Таблица 7. Параметры оценки основных показателей тромбоэластометрии в тесте Intem в исходных образцах крови пациенток с отягощенной беременностью и при добавлении СЗП и ЛП
Table 7. Parameters for assessing the main indicators of thromboelastometry in the Intem test in the initial blood samples of patients with aggravated pregnancy and with the addition of FFP and lyophilized plasma

Показатель	Полученный результат			Референтные значения
	в исходном образце крови	при добавлении СЗП	при добавлении лиофилизированной плазмы	
СТ, с	180,6±78,3	172,8±19,4	160,0±27,6*	100,0–240,0
CFT, с	67,6±14,1	77,5±14,9*	75,4±22,5	30,0–110,0
Угол α , °	76,5±2,5	75,8±2,4*	76,2±3,1	70,0–83,0
A10, мм	58,9±5,1	54,9±4,7*	54,8±5,5*	44,0–66,0
MCF, мм	65,5±4,9	61,9±4,8*	61,4±5,6*	50,0–72,0
LI30, %	99,4±0,9	99,6±0,9	99,4±1,2	94,0–100,0
ML, %	8,8±3,7	7,5±4,1*	8,4±4,1	0–15,0

*При $p < 0,05$ по отношению к исходному образцу крови.

Ввиду большого разброса стандартного отклонения в показателе СТ пациентки были разделены на две группы: с нормо- (n = 20) и гипокоагуляцией (n = 3).

В тесте Extem при добавлении ЛП и СЗП наблюдалось незначимое укорочение показателя СТ, статистически значимое удлинение CFT, уменьше-

ние A10 и MCF, которые также оставались в пределах референтных значений (таблицы 8, 9).

В исходных образцах пациенток с нормокоагуляцией при добавлении ЛП произошло значимое укорочение СТ, в то время как при добавлении СЗП наблюдалось удлинение СТ, не превышающее референтных значений.

Таблица 8. Параметры оценки основных показателей тромбоэластометрии в тесте Extem при нормокоагуляции в исходных пробах крови пациенток с отягощенной беременностью и с добавлением СЗП и лиофилизированной плазмы

Table 8. Parameters for assessing the main indicators of thromboelastometry in the Extem test during normocoagulation in the initial blood samples of patients with aggravated pregnancy and with the addition of FFP and lyophilized plasma

Показатель	Полученный результат			Референтные значения
	в исходном образце крови	при добавлении СЗП	при добавлении лиофилизированной плазмы	
СТ, с	69,7±7,7	67,7±6,7	66,9±8,2	38,0–79,0
CFT, с	72,3±16,6	87,0±20,3*	81,5±22,1*	34,0–159,0
Угол α, °	76,0±3,2	75,3±3,1	75,9±3,2	63,0–83,0
A10, мм	60,1±5,2	55,2±5,5*	56,2±5,9*	43,0–65,0
MCF, мм	68,1±4,3	64,3±4,4*	65,2±5,1*	50,0–72,0
LI30, %	99,9±0,2	99,9±0,1	100,0±0,0	94,0–100,0
ML, %	7,4±3,4	6,4±3,7	6,6±4,1	0–15,0

*При p < 0,05 по отношению к исходному образцу крови.

Таблица 9. Параметры оценки основных показателей тромбоэластометрии в тесте Intem при нормокоагуляции в исходных пробах крови пациенток с отягощенной беременностью и с добавлением СЗП и лиофилизированной плазмы

Table 9. Parameters for assessing the main indicators of thromboelastometry in the Intem test during normocoagulation in the initial blood samples of patients with aggravated pregnancy and with the addition of FFP and LP

Показатель	Полученный результат			Референтные значения
	в исходном образце крови	при добавлении СЗП	при добавлении лиофилизированной плазмы	
СТ, с	162,8±26,6	171,3±18,1	157,2±27,1*	100,0–240,0
CFT, с	68,9±14,5	79,5±14,5*	78,0±22,6	30,0–110,0
Угол α, °	76,3±2,5	75,7±2,4	75,9±3,1	70,0–83,0
A10, мм	58,2±4,8	54,4±4,7*	54,1±5,4*	44,0–66,0
MCF, мм	64,8±4,8	61,3±4,8*	60,8±5,6*	50,0–72,0
LI30, %	99,4±1,0	99,6±1,1	99,4±1,3	94,0–100,0
ML, %	9,2±3,7	7,7±4,1*	8,7±4,1	0–15,0

*При p < 0,05 по отношению к исходному образцу крови.

У пациенток с гипокоагуляцией в Extem при добавлении ЛП и СЗП наблюдалось укорочение показателя СТ в 2 раза, а в Intem при добавлении ЛП и СЗП наблюдалось укорочение показателя СТ в 1,6 раза. Все остальные показатели оставались в пределах референтных значений.

Заключение

Доклинические исследования ЛП показали, что острая токсичность при внутривенном введении препарата беспородным мышам отсутствует, поскольку не было выявлено случаев гибели животных и не зафиксировано клинических признаков интоксикации; не отмечались нарушения общего состояния и поведения животных; отсут-

ствовали выпот и спайки в грудной и брюшной полостях, а также макроскопически выявляемые патологические изменения со стороны внутренних органов при различных дозировках; не наблюдалось гистопатологических изменений в коже и мягких тканях хвоста подопытных животных после внутривенного введения максимальной концентрации ЛП.

Анализ пирогенности и аномальной токсичности ЛП при ее внутривенном введении экспериментальной группе животных (кролики, мыши, морские свинки) показал безопасность ее применения.

По содержанию факторов свертывающей и противосвертывающей систем крови ЛП не уступает СЗПП, СЗП.

Список литературы / References

1. Дашкевич Э.В., Климович Н.Н. Применение компонентов крови при трансфузионно значимых синдромах как стандарт лечебной практики. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*. 2022;8(4):471-479.
2. Dashkevich EV, Klimkovich NN. The use of blood components in transfusion-significant syndromes as a standard of medical practice. *Hematology. Transfusiology. Eastern Europe*. 2022;8(4):471-479. (In Russ.).
3. Sahnoud S, Ashry EM, El Kalioby M, Kamel N. Knowledge Improvement of Blood Transfusion Safety Among Pediatricians: Post Educational Intervention. *Transfus Med Rev*. 2021 Apr;35(2):135-139. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2021.03.002>
4. Garcia J, Silva SS, Meneguci J, Moraes-Souza H. Profile of hemotherapy care and the safety of the transfusion process. *Rev Assoc Med Bras*. 2022;68(6):770-774. DOI: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20211246>
5. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19.05.2023 № 92 «Об утверждении Инструкции о порядке применения крови и (или) ее компонентов в организациях здравоохранения». [дата обращения 2023 август 01]. Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22340218>
6. Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated May 19, 2023 No. 92 «On approval of the Instructions on the procedure for the use of blood and (or) its components in health-care organizations». [date of access 2021 august 01]. Available from: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22340218> (In Russ.).
7. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19.05.2023 № 89 «О качестве крови и (или) ее компонентов и номенклатуры крови и (или) ее компонентов». [дата обращения 2023 август 01]. Режим доступа: https://minzdrav.gov.by/upload/lcfiles/%D0%BF%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5_%D0%9C%D0%97_2023_89.pdf
8. Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated May 19, 2023 No. 89 «On the quality of blood and (or) its components and the nomenclature of blood and (or) its components». [date of access 2021 august 01]. Available from: https://minzdrav.gov.by/upload/lcfiles/%D0%BF%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5_%D0%9C%D0%97_2023_89.pdf (In Russ.).
9. Garrigue D, Godier A, Glacet A, Labreuche J, Kipnis E, et al. French lyophilized plasma versus fresh frozen plasma for the initial management of trauma-induced coagulopathy: a randomized open-label trial. *J Thromb Haemost*. 2018 Mar;16(3):481-489. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.13929>
10. Jamison Beiriger, David Silver, Joshua B. Brown. Transfusion Management in Trauma: What is Current Best Practice? *Current Surgery Reports*. 2023;11:43-54. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40137-023-00352-1>
11. Бондарук О.Н., Дашкевич Э.В., Пасюков В.В. Лиофилизированная плазма: оценка эффективности и безопасности. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*. 2021;7(1):49-59.
12. Bondaruk ON, Dashkevich EV, Pasyukov VV. Lyophilized plasma: assessment of effectiveness and safety. *Hematology. Transfusiology. Eastern Europe*. 2021;7(1):49-59. (In Russ.).
13. Popovsky MA, White N. Spray-dried plasma: A post-traumatic blood "bridge" for life-saving resuscitation. *Transfusion*. 2021;61:S294-S300. DOI: <https://doi.org/10.1111/trf.16536>
14. Mok G, Hoang R, Khan MW, Pannell D, Peng H, Tien H, et al. Freeze-dried plasma for major trauma - Systematic review and meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg*. 2021 Mar 1;90(3):589-602. DOI: <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000003012>
15. Рощина Е.А. Референтные интервалы по массовым коэффициентам органов мышей и их абсолютным значениям. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2022;(3):24-29. DOI: <https://doi.org/10.57034/2618723X-2022-03-03>
16. Roshchina E.A. Reference intervals for mass coefficients of mouse organs and their absolute values. *Laboratory animals for scientific research*. 2022;(3):24-29. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.57034/2618723X-2022-03-03>
17. Hellstern P, Sachse H, Schwinn H, Oberfrank K. Manufacture and in vitro characterization of a solvent/detergent-treated human plasma. *Vox Sang*. 1992;63(3):178-185. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.1992.tb05097.x>
18. Ярец Ю.И. Тромбоэластография: основные показатели, интерпретация результатов. Гомель: ГУ «РНПЦ РМИЭЧ»; 2018. 26 с.
19. Yarets Yul. Thromboelastography: main indicators, interpretation of results. Gomel: State Institution "RSPC RMIIECH"; 2018. 26 p. (In Russ.).

Информация об авторах / Information about the authors

Дашкевич Элеонора Владимировна, к.м.н., доцент, заведующий лабораторией трансфузиологии, ГУ «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9711-9371>

e-mail: eleonoravdoc@gmail.com

Бондарук Ольга Николаевна, менеджер по качеству группы хозрасчетной деятельности, ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6948-7963>

e-mail: olbondaruk@yandex.by

Федуро Надежда Анатольевна, и.о. заведующего лабораторией обеспечения качества и безопасности крови и ее компонентов, ГУ «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9045-1871>

e-mail: nadja_899@mail.ru

Асаевич Вадим Игоревич, биолог лаборатории экспериментального производства, ГУ «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2257-6452>

e-mail: ffuuffyy12@gmail.com

Курлович Иван Васильевич, заместитель директора по научной работе, ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

e-mail: info@medcenter.by

Демидова Роза Николаевна, научный сотрудник лаборатории акушерской и гинекологической патологии, ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6965-1059>

e-mail: demidovaroza64@mail.ru

Рябцева Светлана Николаевна, к.м.н., заведующий лабораторией «Центр электронной и световой микроскопии», ГУ «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5960-3656>

e-mail: sveta.rjabceva@tut.by

Eleonora V. Dashkevich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Laboratory of Transfusiology, Republican Scientific and Practical Center for Transfusiology and Medical Biotechnologies, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9711-9371>

e-mail: eleonoravdoc@gmail.com

Olga N. Bondaruk, Quality Assurance Manager of the self-supporting activity group, Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6948-7963>

e-mail: olbondaruk@yandex.by

Nadzeya A. Fiadura, Acting Head of the Laboratory for ensuring the quality and safety of blood and its components, Republican Scientific and Practical Center for Transfusiology and Medical Biotechnologies, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9045-1871>

e-mail: nadja_899@mail.ru

Vadim I. Asaevich, Biologist of the Laboratory of Experimental Production, Republican Scientific and Practical Center for Transfusiology and Medical Biotechnology, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2257-6452>

e-mail: ffuuffyy12@gmail.com

Ivan V. Kurlovich, Deputy Director for Science, Republican Scientific and Practical Center “Mother and Child”, Minsk, Belarus

e-mail: info@medcenter.by

Roza N. Demidova, Researcher, Laboratory of Obstetric and Gynecological Pathology, Republican Scientific and Practical Center “Mother and Child”, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6965-1059>

e-mail: demidovaroza64@mail.ru

Svetlana N. Ryabtseva, Candidate of Medical Sciences, Head of the Laboratory “Center for Electron and Light Microscopy”, Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5960-3656>

e-mail: sveta.rjabceva@tut.by

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Дашкевич Элеонора Владимировна

e-mail: eleonoravdoc@gmail.com

Eleonora V. Dashkevich

e-mail: eleonoravdoc@gmail.com

Поступила в редакцию / Received 22.08.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 25.10.2023

Принята к публикации / Revised 01.12.2023