

УДК 615.382

Л.В. Волкова, Е.В. ШульцПермский национальный исследовательский
политехнический университет, Пермь, Россия**ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
ПОБОЧНЫХ ПРОДУКТОВ ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ
ДОНОРСКОЙ ПЛАЗМЫ**

Среди наиболее эффективных средств, используемых в медицине, важное место занимают препараты из крови человека. Зачастую эти лекарственные средства применяются как единственно возможный вариант в предотвращении, регулировании и лечении угрожающих жизни состояний, вызванных травмой, врожденными недостатками, иммунологическими расстройствами или инфекциями.

Человеческая плазма крови может быть использована в качестве терапевтического продукта (известная как свежезамороженная плазма), а также в качестве исходного сырья для получения фармацевтических продуктов фракционирования. Донорская плазма – это комплексный биологический материал, который содержит сотни белков, охватывающих широкий спектр физиологических функций. Роль многих белков еще недостаточна изучена.

Фракционирование белков плазмы крови – огромный сегмент мирового производства терапевтического белка. Более чем 20 млн л плазмы перерабатывается в мире ежегодно. Побочные продукты производства препаратов крови представляют собой белковые соединения, при должной переработке которых можно произвести широкий спектр лекарственных средств и биологически активных добавок, а также компоненты для микробиологических питательных сред, что позволит повысить эффективность использования сырья – донорской плазмы.

Потребности отечественного здравоохранения в препаратах крови очень высокие и удовлетворены далеко не полностью по причине недостатка плазмы для фракционирования, поэтому важно использовать имеющийся ресурс наиболее полно и эффективно.

Представлен анализ существующей технологии получения препаратов крови, определены побочные продукты фракциониро-

вания, из которых при должной организации производства можно получить дополнительные терапевтические белки. Охарактеризованы лекарственные препараты, получаемые из побочных продуктов производства альбумина и иммуноглобулина.

Ключевые слова: донорская плазма, препараты крови, иммуноглобулин, церулоплазмин, фибриноген, побочные продукты производства, фракционирование белков.

L.V. Volkova, E.V. Shultz

Perm National Research Polytechnic University, Perm, Russian Federation

PERSPECTIVE USE BY-PRODUCTS OF DONOR PLASMA FRACTIONATION

Protein products fractionated from human plasma are an essential class of therapeutics used, often as the only available option, in the prevention, management, and treatment of life-threatening conditions resulting from trauma, congenital deficiencies, immunologic disorders, or infections.

Collected human plasma may be used as a therapeutic product (known as clinical plasma or fresh frozen plasma) or as source material for the production of pharmaceutical fractionated products (also called plasma products or plasma derivatives). This complex biologic material contains hundreds of proteins covering a myriad of physiological functions. Many components still have undiscovered roles.

Plasma protein fractionation is by far the largest industry segment in global therapeutic protein manufacture. More than 500 metric tons of human serum albumin and more than 40 tons of intravenous immunoglobulins are produced annually from more than 22 million liters of source and recovered plasma.

The needs of national health care to blood products is very high and not fully satisfied because of a lack of plasma for fractionation, so it is important to use existing resources more fully and effectively.

In this article are presented an analysis of existing technology of blood products, by-products of fractionation are identified, from which we can get additional therapeutic proteins with proper organization of production. Drugs are derived from by-products of albumin and immunoglobulin productions are characterized.

Keywords: donor plasma, blood products, immunoglobulin, ceruloplasmin, fibrinogen, byproducts, fractionation of proteins.

Лекарственные препараты, полученные фракционированием из плазмы крови человека, – особый класс терапевтических фармацевтических средств, часто используемых как единственный возможный вариант в предотвращении, регулировании и лечении угрожающих жизни состояний, вызванных травмой, врожденными недостатками, иммунологическими расстройствами или инфекциями [1].

Потребность практического здравоохранения в препаратах крови очень высока и постоянно увеличивается, хотя сырьевая база для их производства имеет тенденцию к снижению, как следствие, высок дефицит препаратов крови человека. В настоящее время потребность в препаратах плазмы крови удовлетворена лишь на 10 % [2].

Человеческая плазма крови может быть использована в качестве терапевтического продукта (известная как свежемороженая плазма), а также в качестве исходного сырья для получения фармацевтических продуктов ее фракционирования [3–5]. Донорская плазма – это комплексный биологический материал, который содержит сотни белков, охватывающих широкий спектр физиологических функций (таблица) [6], при этом роль многих белков еще недостаточна изучена.

Как видно из таблицы, белков в составе крови огромное множество, некоторые из этих белков получают промышленными методами. Наиболее распространенными белками являются альбумин и иммуноглобулин (Ig G), их концентрация в крови примерно 40 и 12 г/л соответственно, что составляет около 80 % от всех белков плазмы. Препараты, содержащие данные белки, получают традиционным способом фракционирования по Кону и его модификациям: Кона–Онклея (1949), Хинка (1957), Кистлера–Ничмана (1962) [4, 7].

В условиях нехватки сырья картина усугубляется еще тем, что постоянно увеличивается дефицит донорских кадров [8, 9]. Традиционные подходы к пропаганде донорства, прежние побудительные мотивы становятся малоэффективными и не позволяют привлечь наиболее перспективную для донорства часть населения – здоровых самодостаточных индивидов. Другими причинами возникшего дефицита донорских кадров является увеличивающаяся год от года потребность лечебных учреждений в компонентах крови, а также социальные и экономические факторы, сдерживающие рост донорства [10].

Белки плазмы крови и их функции

Белки	Функция	Содержание в плазме, г/л	Страна-производитель
Транстиретин	Транспорт тироксина и трийодтиронина	0,25	*
Альбумин	Поддержание осмотического давления, транспорт жирных кислот, билирубина, желчных кислот, стероидных гормонов, лекарств, неорганических ионов, резерв аминокислот	40,0	Россия, Австрия, США, Германия, Корея, Швеция, Швейцария, Великобритания, Италия
α_1 -Антитрипсин	Ингибитор протеиназ	2,5	*
ЛПВП	Транспорт холестерина	0,35	*
Прототромбин	Фактор II свертывания крови	0,1	Австрия, США
Транскортин	Транспорт кортизола, кортикостерона, прогестерона	0,03	*
Кислый α_1 -гликопротеин	Транспорт прогестерона	1	*
Тироксинсвязывающий глобулин	Транспорт тироксина и трийодтиронина	0,02	*
Церулоплазмин	Транспорт ионов меди, оксидоредуктаза	0,035	Россия, Украина
Антитромбин III	Ингибитор плазменных протеаз	0,3	*
Гаптоглобин	Связывание гемоглобина	1	*
α_2 -Макроглобулин	Ингибитор плазменных протеиназ, транспорт цинка	2,6	*
Ретинолсвязывающий белок	Транспорт ретинола	0,04	*
Витамин D связывающий белок	Транспорт кальциферола	0,4	*
ЛПНП	Транспорт холестерина	3,5	*
Трасферин	Транспорт ионов железа	3,0	*
Фибриноген	Фактор I свертывания крови	3,0	Австрия, США
Транскобаламин	Транспорт витамина B ₁₂	25×10^{-9}	*
Глобулин-связывающий белок	Транспорт тестостерона и эстрадиола	20×10^{-6}	*
C-реактивный белок	Активация комплемента	<0,01	*
IgG	Поздние антитела	12,0	Россия, Австрия, Германия, США, Швеция, Италия, Швейцария, Великобритания
IgA	Антитела, защищающие слизистые оболочки	3,5	В составе КИП – Россия, Германия
IgM	Ранние антитела	1,3	В составе КИП – Россия
IgD	Рецепторы В-лимфоцитов	0,03	*
IgE	Реагин	<0,01	*

* Нет данных или не производится.

На объем заготовки плазмы для фракционирования отрицательно влияет и количество выявляемых маркеров гемотрансмиссивных инфекций, таких как ВИЧ, сифилис, гепатит В и гепатит А. Так, например, в 2010 г. количество случаев выявления ВИЧ-маркеров увеличилось в 2,2 раза по сравнению с 2009 г. и этот показатель растет год от года [8].

Безопасность донорской крови, ее компонентов и препаратов определена в качестве вида основной деятельности организации службы крови* и обеспечивается внедрением новых технологий, методов диагностики, карантинизацией плазмы, что позволяет уменьшить опасность, как гемотрансфузий, так и препаратов на основе плазмы крови.

С таким трудом заготовленная плазма используется на 30–40 % ее лечебных возможностей. Значительная часть белковых фракций не перерабатывается. Средний выход альбумина с 1 л плазмы в 2007 г. составил 22 г, тогда как технология позволяет получить 27–28 г. На международном рынке 1 г альбумина стоит порядка 4 долл. США, так что только из-за малоэффективных технологий теряется около 20 долл. США на 1 л переработанной плазмы [2].

Фракционирование белков плазмы крови – огромный сегмент мирового производства терапевтического белка. Более 500 т человеческого сывороточного альбумина и более 40 т внутривенного иммуноглобулина производится ежегодно из более чем 20 млн л плазмы в мире [11], что ведет к большому количеству отходов. Побочные продукты производства препаратов крови представляют собой белковые соединения, при должной переработке которых можно произвести широкий спектр лекарственных средств и биологически активных добавок, а также компоненты для микробиологических питательных сред [12–15], что позволит повысить эффективность использования сырья – донорской плазмы.

Цель нашего исследования – провести анализ существующей технологии получения препаратов крови и определить наиболее невостребованные фракции; охарактеризовать перспективные лекарственные средства из побочных продуктов фракционирования для более эффективного использования донорской плазмы крови.

Существующая технология получения препаратов крови, таких как альбумин и иммуноглобулин, предполагает образование побочных продуктов на стадиях А₈, Б и при выделении альбумина (рисунок).

* О донорстве крови и ее компонентов: Федер. закон РФ от 20.07.2012 № 125-ФЗ (ред. от 04.06.2014, изм. от 06.04.2015). – Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс».

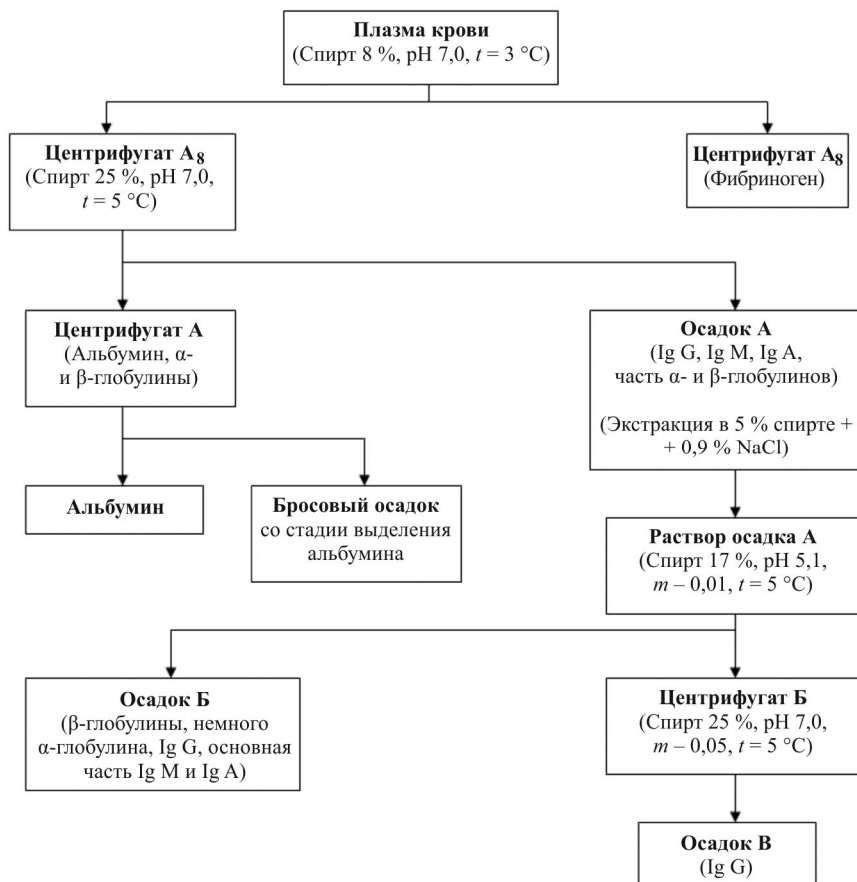


Рис. Схема производства препаратов крови: альбумина и иммуноглобулина

Представленные на рисунке «бросовые» осадки содержат белковые компоненты, из которых по известным уже технологиям можно получать такие препараты, как фибриноген, аминокровин и многие другие, которые либо не производятся в нашей стране, либо производятся в недостаточном количестве. В настоящее время сложившаяся ситуация частично решается по средствам покупки лекарственных средств за рубежом. В 2012 г. объем закупок препаратов составил 303 млн долл., и с каждым годом он растет [16].

Нами проведен анализ литературных данных о лекарственных средствах, которые можно получить из побочных продуктов фракционирования плазмы. Известен способ [17] получения препарата фибриногена: осадок, образующийся на стадии A₈, претерпевает спиртовое растворение в буферных растворах, содержащих цитрат натрия, глюкозу, хлорид натрия. Затем центрифугирование не отделившегося белка,

стерилизующая фильтрация, розлив и лиофильное высушивание. Также известен способ растворения осадка A_8 в 0,9 % растворе хлорида натрия, содержащем гель гидроокиси алюминия. Эти способы имеют ряд существенных недостатков: отсутствие методов инактивации вирусов и, как следствие, высокая вирусологическая опасность препаратов; также в процессе растворения осадка A_8 не используются антикоагулирующие вещества, что приводит к самопроизвольному формированию нерастворимого фибрина.

Данные проблемы решаются добавлением цитрата натрия в качестве антикоагулянта [18, 19]. В качестве вирусоелиминирующих стадий добавляют раствор сольвент-детергента, или раствор с фибриногеном проходит этап пастеризации при 60 °С [20].

Современный препарат фибриногена – это стерильный, пастеризованный, не содержащий консервантов концентрат фибриногена, доступный во флаконах по 1 или 2 г для одноразового использования. Продукт содержит фибриноген человека, полученный по методу Кона и его модификациям, подвергнутый пастеризации (термообработка при 60 °С в течение 20 ч в одном растворе) для инактивации вирусов с последующим осаждением и очисткой. К препарату добавляется альбумин человека в качестве стабилизатора. Из пула плазмы, собранного от 60 000 доноров, получают до 5000 г фибриногена. Каждый флакон концентрата фибриногена содержит 900–1300 мг фибриногена, 400–700 мг альбумина человека, 375–660 мг L-аргинина гидрохлорида, 200–350 мг хлорида натрия и 50–100 мг цитрата натрия. Препарат хранится при температуре 2–25 °С в течение 5 лет. После растворения его физико-химическая активность при комнатной температуре 25 °С сохраняется 8 ч. Для приготовления готового раствора 1 или 2 г концентрата фибриногена растворяют в 50 или 100 мл стерильной воды соответственно. Приготовленный препарат вводят внутривенно медленно в концентрации 20 мг/мл [21].

Следующий препарат, привлекший наше внимание, – церулоплазмин (ЦП). Церулоплазмин был впервые получен в чистом виде и описан в 1948 г. Хольмбергом [22]. Широкомасштабное производство препарата церулоплазмينا ограничено рядом факторов, главным из которых является его нестабильность, обусловленная влиянием протеолитических ферментов [23, 24]. Необходима оптимизация технологии производства церулоплазмينا, позволяющая снизить действие факторов инактивации и получить фермент с максимально сохраненной активностью.

Ведутся поиски различных источников получения ЦП, включая создание рекомбинантных форм фермента [25]. Большинство производителей для получения ЦП используют фракцию III, хотя выход фермента не превышает 5–8 доз с 1 кг осадка. Для повышения производства препарата необходимо расширить поиск других источников сырья. Ранее предпринимались попытки выделить ЦП из фракций, образующихся в процессе спиртово-каприлатного способа получения альбумина [26], но они оказались неудачными. Несмотря на многолетний опыт выделения фермента, остаются также нерешенными проблемы, связанные с методом получения – повреждениями структуры и потерей ферментативной активности в процессе производства и хранения. Поэтому поиск новых источников сырья и разработка условий стабилизации ЦП является важнейшей научно-производственной задачей.

В настоящее время для производства ЦП производителями препаратов крови используется фракция Б с проведением хроматографии на ДЭАЭ-сефадексе. Недостатками указанной схемы являлись нестабильность ЦП, низкая обменная емкость анионообменника, отсутствие дополнительных стадий вирусной инактивации и небольшой выход конечного продукта.

В последнее время интерес ученых все более привлекает создание комплексных иммуноглобулиновых препаратов (КИП). И это связано не только с ростом иммунодефицитных состояний и процессом развития генофонда микроорганизмов [27], но и с еще одним способом наиболее полного выделения терапевтических белков из донорской плазмы.

Комплексный иммуноглобулиновый препарат (КИП) для парентерального применения был разработан на базе лаборатории биохимии МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского под руководством проф. Н.В. Холчева в 1970-х гг. В 1990-х гг. В.А. Алешкиным была предложена концепция перорального применения КИП, в соответствии с которой препарат используется для профилактики и терапии острых кишечных инфекций (ОКИ) и ряда других заболеваний.

Общим подходом к процессу получения препаратов для лечения бактериальных и вирусных инфекций является использование так называемых осадков III, или Б, образующихся в процессе фракционирования плазмы крови человека этанолом по методу Кона. Осадок фракции Б представляет собой пастообразную массу, содержащую комплекс иммуноглобулинов, денатурированные белки, неактивные

примеси, липопротеиды и липиды (холестерин, триглицериды и др.), небольшое количество этанола. Осадок фракции Б гомогенизируют в растворе хлорида натрия, затем обрабатывают органическим растворителем (обычно хлороформом), отделяют белки от неактивных примесей и липопротеидов, а затем выделяют целевой продукт осаждением полиэтиленгликолем или концентрированием.

Однако комплексный иммуноглобулиновый препарат, получаемый по методу, в котором в качестве основного фракционирующего агента используется хлороформ, экономически невыгоден. Длительная обработка хлороформом иммуноглобулиновой фракции неприемлема, так как приводит к потерям эффекторных функций иммуноглобулинов, снижению титра антител и полимеризации. Необходимо также отметить, что использование хлороформа требует специального оборудования, а высокая концентрация хлороформа оказывает токсическое действие на персонал. Поэтому целесообразно уменьшение концентрации и времени обработки иммуноглобулиновой фракции хлороформом, а при возможности и полная замена данного фракционирующего агента [28].

Большое внимание при производстве КИП уделяют методу удаления липидов. В результате действия на плазму крови фракционирующих агентов и механического воздействия липопротеиды и триглицериды повреждаются, теряют растворимость и могут выпадать в осадок, препятствуя фильтрации белковых растворов через фильтрующие мембраны. Для устранения этих недостатков рекомендуют выделять целевой продукт в присутствии 12 % полиэтиленгликоля [29].

Таким образом, проведенный нами анализ показал, что в существующей технологии получения таких востребованных белков, как альбумин и иммуноглобулин, образуется множество белковых побочных продуктов: осадки со стадий А₈, Б и выделения альбумина. При должной организации производства можно создать полностью безотходное в белковом плане производство препаратов крови.

Список литературы

1. Оприщенко С.А., Захаров В.В., Русанов В.М. Лечебные препараты крови в современной медицине. – М.: Медпрактика, 2011. – 252 с.
2. Русанов В.М. Эффективность использования донорской плазмы в службе крови России // Вестник службы крови. – 2009. – № 2. – С. 3–6.

3. Specific protein content of pools of plasma for fractionation from different sources: impact of frequency of donations / R. Laub, S. Baurin, D. Timmerman, T. Branckaert, P. Strengers // *Vox Sang.* – 2010. – № 99(3). – P. 220–231.

4. Matejtschuk P., Dash C.H. Gascoigne EW. Production of human albumin solution: a continually developing colloid // *Br. J. of Anaesth.* – 2000. – № 85(6). – P. 887–95.

5. WHO Recommendation for the production, control and regulation of human plasma for fractionation // *Fifty-sixth Report.* – 2007. – URL: http://www.who.int/biologicals/expert_committee/Full%20Text%20TRS941.pdf.

6. Зубкова Н.В. Биотехнологические аспекты эффективной и безопасной переработки плазмы: проблемы и перспективы // *Биопрепараты.* – 2014. – № 1 (49). – С. 4–10.

7. Steinbuch M. New trends in plasma fractionation // *Haematologia (Budapest).* – 1983. – № 16(1–4). – P. 39–51.

8. Деятельность службы крови России в 2010 году / Е.А. Селиванов, А.В. Чечеткин, Т.Н. Данилова, М.Ш. Григорьян // *Трансфузиология.* – 2011. – Т. 12, № 4. – С. 5–14.

9. Служба крови в 2003 году / Е.А. Селиванов, Т.Н. Данилова, М.В. Быстров [и др.] // *Трансфузиология.* – 2004. – Т. 5, № 4. – С. 7–35.

10. Новая форма привлечения к безвозмездному донорству – гарантийные обязательства донору / В.В. Кочемасов, С.И. Донсков [и др.] // *Вестник службы крови.* – 2015. – № 2. – С. 24–26.

11. Curling J. Integration new technology into blood plasma fractionation // *BioPharm International.* – 2002. – September. – P. 16–26.

12. Биотехнологические аспекты переработки фибрина – отхода производства гетерологичного антирабического иммуноглобулина / И.М. Жулидов, Е.Г. Абрамова [и др.] // *Вестник биотехнологии и физико-химической биологии имени Ю.А. Овчинникова.* – 2011. – Т. 7, № 3. – С. 17–23.

13. Пат. 2051054 РФ. Способ получения препарата противогерпетического иммуноглобулина человека / Кострова О.М., Алешкин В.А. – Оpubл. 1995.

14. Пат. 94025651 РФ. Способ выделения С4-компонента комплемента человека / Матвеевская Н.С., Алешкин В.А. – Оpubл. 1997.

15. Пат. 2068694 РФ. Способ выделения фрагмента 3CD компонента С3 комплемента человека / Матвеевская Н.С., Алешкин В.А. – Оpubл. 1996.

16. Тхай С.В., Русанов В.М., Петров А.Ю. Очевидные перспективы организации производства препаратов крови в Российской Федерации // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация. – 2014. – Т. 25, № 4 (175). – С. 169–171.

17. Препараты крови // Инструктивно-методические материалы по контролю и производству. – М., 1976. – С. 145–202.

18. Пат. 2556804 РФ. Способ получения концентрата фибриногена / Сергеева Е.В., Суворов А.В. – Опубл. 2013.

19. Пат. 2158130 РФ. Способ получения фибриногена / Крайнова Т.А., Пискарева Ю.К., Анастасиев В.В. – Опубл. 2000.

20. Pat. 4960757 US. Pasteurized Human Fibrinogen, a Process for Its Preparation, and Its Use / Gerhardt Kumpe. Publ. 1990.

21. Fenger-Eriksen C., Ingerslev J., Sørensen B. Fibrinogen concentrate – a potential universal hemostatic agent // Expert Opin. Biol. Ther. – 2009. – № 9 (10). – P. 1325–1333.

22. Curzon G. The chemistry and biochemistry of Ceruloplasmin // Proc. R. Soc. Med. – 1959. – Vol. 52, № 1. – P. 64–67.

23. Соколов А.В., Соловьев К.В. Роль факторов контактной активации свертывания крови в протеолизе церулоплазмينا // Биология – наука XXI века: материалы 6 Пущинской школы-конференции молодых ученых. – Пущино, 2002. – С. 162–168.

24. Ryden L. Evidence for proteolytic fragments in commercial samples of human ceruloplasmin // FEBS Lett. – 1971. – Vol. 18. – P. 321–325.

25. Bielli P., Bellenchi G.C., Calabrese L. Site-directed mutagenesis of human ceruloplasmin: production of a proteolytically stable protein and structure-activity relationships of type 1 sites // J. Biol. Chem. – 2001. – Vol. 276, № 26. – P. 2678–2685.

26. Исрафилов А.Г. Получение церулоплазмينا из отходов производства препаратов крови: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1993. – 24 с.

27. Методы производства препаратов иммуноглобулина: докл. Комитета экспертов ВОЗ «Использование иммуноглобулинов человека» // Серия технических докладов / ВОЗ. – 1968. – № 327.

28. Пат. 2189833 РФ. Способ получения иммуноглобулинового препарата / Зорик А.В., Алешкин В.А. [и др.]. – Опубл. 2000.

29. Пат. 1815820 SU. Способ получения иммуноглобулинового препарата / Алешкин В.А., Борисова И.В. [и др.]. – Опубл. 1996.

References

1. Oprishchenko S.A., Zakharov V.V., Rusanov V.M. Lechebnye preparaty krovi v sovremennoj meditsine [Therapeutic blood products in modern medicine]. Moscow: Medpraktika, 2011.
2. Rusanov V.M. Effektivnost ispolzovaniya donorskoj plazmy v sluzhbe krovi Rossii [Efficiency of donor plasma in blood service of Russia]. *Vestnik sluzhby krovi*, 2009, no. 2, pp. 3–6.
3. Laub R., Baurin S., Timmerman D., Branckaert T., Strengers P. Specific protein content of pools of plasma for fractionation from different sources: impact of frequency of donations. *Vox Sang*, 2010, no. 99(3), pp. 220–231.
4. Matejtschuk P., Dash C.H., Gascoigne E.W. Production of human albumin solution: a continually developing colloid. *Br. J. of Anaesth.*, 2000, no. 85(6), pp. 887–895.
5. WHO Recommendation for the production, control and regulation of human plasma for fractionation. *Fifty-sixth Report*, 2007, available at: http://www.who.int/biologicals/expert_committee/Full%20Text%20TRS941.pdf.
6. Zubkova N.V. Biotekhnologicheskie aspekty effektivnoj i bezopasnoj pererabotki plazmy: problemy i perspektivy [Biotechnological aspects of safe and effective plasma processing: problems and prospects]. *Biopreparaty*, 2014, no. 1 (49), pp. 4–10.
7. Steinbuch M. New trends in plasma fractionation. *Haematologia (Budapest)*, 1983, no. 16(1–4), pp. 39–51.
8. Selivanov E.A., Chechetkin A.V., Danilova T.N., Grigoryan M.Sh. Deyatel'nost sluzhby krovi Rossii v 2010 godu [Activities of Russian blood service in 2010]. *Transfuziologiya*, 2011, vol. 12, no. 4, pp. 5–14.
9. Selivanov E.A., Danilova T.N., Bystrov M.V. [et al.]. Sluzhba krovi v 2003 godu [Blood Service in 2003]. *Trasfuziologiya*, 2004, vol. 5, no. 4, pp. 7–35.
10. Kochemasov V.V., Donskov S.I. [et al.]. Novaya forma privlecheniya k bezvozmezdnomu donorstvu – garantijnye obyazatelstva donoru [A new form of engagement nonremunerated – warranty donor]. *Vestnik sluzhby krovi*, 2015, no. 2, pp. 24–26.
11. Curling J. Integration new technology into blood plasma fractionation. *BioPharm International*, 2002, September, pp. 16–26.

12. Zhulidov I.M., Abramova E.G. [et al.]. Biotekhnologicheskie aspekty pererabotki fibrina – otkhoda proizvodstva geterologichnogo antirabicheskogo immunoglobulina [Biotechnological aspects of processing of fibrin – waste of heterologous rabies immunoglobulin production]. *Vestnik biotekhnologii i fiziko-khimicheskoy biologii imeni Ju.A. Ovchinnikova*, 2011, vol. 7, no. 3, pp. 17–23.

13. Kostrova O.M., Aleshkin V.A. Sposob polucheniya preparata protivogerpetcheskogo immunoglobulina cheloveka [A method of producing human immunoglobulin antiherpetic preparation]. Patent 2051054 RF. 1995.

14. Matveevskaya N.S., Aleshkin V.A. Sposob vydeleniya S4-komponenta komplekta cheloveka [The method for allocating the C4 component of human complement]. Patent 94025651 RF. 1997.

15. Matveevskaya N.S., Aleshkin V.A. Sposob vydeleniya fragmenta 3SD komponenta S3 komplekta cheloveka [A method for isolating a fragment of complement component C3 3SD person]. Patent 2068694 RF. 1996.

16. Tkhaj S.V., Rusanov V.M., Petrov A.Ju. Ochividnye perspektivy organizatsii proizvodstva preparatov krovi v Rossijskoj Federatsii [Obvious prospects of organizing the production of blood products in the Russian Federation]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Meditsina. Farmatsiya*, 2014, vol. 25, no. 4 (175), pp. 169–171.

17. Preparaty krovi. Instruktivno-metodicheskie materialy po kontrolju i proizvodstvu [Blood products. Instructional and teaching materials for control and production]. Moscow, 1976. P. 145–202.

18. Sergeeva E.V., Suvorov A.V. Sposob polucheniya koncentrata fibrinogena [A method for producing a fibrinogen concentrate.]. Pat. 2556804 RF. 2013.

19. Krajnova T.A., Piskareva Ju.K., Anastasiev V.V. Sposob polucheniya fibrinogena [A method for obtaining fibrinogen]. Patent 2158130 RF. 2000.

20. Gerhardt Kumpe. Pasteurized Human Fibrinogen, A Process For Its Preparation, and Its Use. Patent 4960757 US. 1990.

21. Fenger-Eriksen C., Ingerslev J., Sørensen B. Fibrinogen concentrate – a potential universal hemostatic agent. *Expert Opin. Biol. Ther.*, 2009, no. 9 (10), pp. 1325–1333.

22. Curzon G. The chemistry and biochemistry of Ceruloplasmin. *Proc. R. Soc. Med.*, 1959, vol. 52, no. 1, pp. 64–67.

23. Sokolov A.B., Solovev K.V. Rol faktorov kontaktnoj aktivatsii svertyvaniya krovi v proteolize tseruloplazmina [The role of factors of contact activation of blood clotting in proteolysis of ceruloplasmin]. *Materialy 6 Pushchinskoj shkoly-konferentsii molodykh uchenykh "Biologiya – nauka XXI veka"*. Pushchino, 2002, pp. 162–168.

24. Ryden L. Evidence for proteolytic fragments in commercial samples of human ceruloplasmin. *FEBS Lett.*, 1971, vol. 18, pp. 321–325.

25. Bielli P., Bellenchi G.C., Calabrese L. Site-directed mutagenesis of human ceruloplasmin: production of a proteolytically stable protein and structure-activity relationships of type 1 sites. *J. Biol. Chem.*, 2001, vol. 276, no. 26, pp. 2678–2685.

26. Israfilov A.G. Poluchenie tseruloplazmina iz otkhodov proizvodstva preparatov krovi [Getting ceruloplasmin production waste products from blood]. Thesis of the candidate's of medical sciences. Moscow, 1993. 24 p.

27. Metody proizvodstva preparatov immunoglobulina [Methods for production of immunoglobulin preparations]. Doklad Komiteta ekspertov VOZ "Ispolzovanie immunoglobulinov cheloveka". *Seriya tekhnicheskikh dokladov*, 1968, no. 327.

28. Zorik A.V., Aleshkin V.A. [et al.]. Sposob polucheniya immunoglobulinovogo preparata [A method of producing immunoglobulin preparation]. Patent 2189833 RF. 2000.

29. Aleshkin V.A., Borisova I.V. [et al.]. Sposob polucheniya immunoglobulinovogo preparata [A method for producing an immunoglobulin preparation]. Patent 1815820 SU. 1996.

Получено 13.10.2015

Об авторах

Волкова Лариса Владимировна (Пермь, Россия) – доктор медицинских наук, профессор кафедры химии и биотехнологии Пермского национального исследовательского политехнического университета (614990, г. Пермь, Комсомольский пр., 29; e-mail: wolkowalw@mail.ru).

Шульц Елена Владимировна (Пермь, Россия) – аспирант кафедры химических технологий Пермского национального исследовательского политехнического университета (614990, г. Пермь, Комсомольский пр., 29; e-mail: shultz_89@mail.ru).

About the authors

Larisa V. Volkova (Perm, Russian Federation) – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Chemistry and Biotechnology, Perm National Research Polytechnic University (29, Komsomolsky av., Perm, 614990, Russian Federation; e-mail: wolkowalw@mail.ru).

Elena V. Shultz (Perm, Russian Federation) – Postgraduate student, Department of Chemical Technology, Perm National Research Polytechnic University (29, Komsomolsky av., Perm, 614990, Russian Federation; e-mail: shultz_89@mail.ru).