

На правах рукописи

АБРАМОВСКИЙ СТАНИСЛАВ ВЛАДИМИРОВИЧ

**ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА И БЕЗОПАСНОСТИ КОНЦЕНТРАТА
ТРОМБОЦИТОВ ПРИ ЕГО ЗАГОТОВКЕ, ХРАНЕНИИ И
ТРАНСПОРТИРОВКЕ**

3.1.28. Гематология и переливание крови

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России).

Научный руководитель:

Сидоркевич Сергей Владимирович – доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Парамонов Игорь Владимирович – доктор медицинских наук, директор Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства».

Кучер Максим Анатольевич – доктор медицинских наук, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии факультета последипломного образования им. проф. Б.В. Афанасьева Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2025 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 68.1.007.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» по адресу: 191024, г. Санкт-Петербург, ул. 2-Советская, д.16.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России (www.bloodscience.ru)

Автореферат разослан «___» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета 68.1.007.01

доктор медицинских наук

Глазанова Татьяна Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В условиях увеличивающегося количества онкологических заболеваний, хирургической активности, тенденций в развитии медицины в виде применения высокотехнологичных методов лечения, возникновения чрезвычайных ситуаций, отмечается увеличение потребности в концентрате тромбоцитов (КТ), своевременная обеспеченность которым может определять результат оказания медицинской помощи [Каприн А.Д., 2022; Чечеткин А.В., 2020].

В то же время, основными организационными и клиническими вызовами при использовании КТ являются: необходимость максимально минимизировать риск передачи гемотрансмиссивных инфекций, в том числе бактериальных; снижение вероятности НЛА-аллоиммунизации (HLA – human leukocyte antigen, человеческий лейкоцитарный антиген), направленной на профилактику развития иммунологических осложнений и формирования рефрактерности к трансфузиям тромбоцитов; обеспечение достаточного снабжения медицинских учреждений, принимая во внимание ограниченный срок хранения КТ [Певцов Д.Э, 2020].

Вышеуказанные трудности могут быть нивелированы за счёт повышения качественных и количественных характеристик КТ, что достигается совершенствованием технологии заготовки, переработки, хранения и транспортировки КТ, которые на текущий момент включают более тщательную селекцию доноров крови, автоматизацию процесса цитафереза и оптимизацию программного обеспечения сепараторов клеток крови, лейкоредукцию, патогенредукцию, использование добавочных растворов, рентгеновского или γ -облучения [Абрамовский С.В., 2022; Рахмани А.Ф. 2017; Daskalakis M., 2012 ; Dohan Ehrenfest D.M., 2009; Feng Q., 2020].

Снижение риска НЛА-аллоиммунизации и профилактика трансфузионно-ассоциированной реакции «трансплантат против хозяина» (ТА-РТПХ), особенно у иммунокомпрометированных больных, в большинстве случаев стало возможно, благодаря современным методам переработки и мультикомпонентной заготовке компонентов донорской крови [Чемоданов И.Г., 2017; Чечёткин А.В., 2017; Jagasia M., 2012].

Помимо иммунологической толерантности важно уделять внимание аспектам инфекционной безопасности и сохранения высокого качества КТ, что достигается рациональным хранением и выполнением условий транспортировки. Согласно общепринятым представлениям, тромбоциты должны храниться в инкубаторе при температуре от +20°C до +24°C в газопроницаемых мешках с постоянным

перемешиванием для предотвращения агрегации и сохранения их жизнеспособности путём поддержания соответствующего газообмена [Постановление Правительства РФ от 22.06.2019 №797; Murphy S., 1970]. В вышеуказанных условиях срок хранения тромбоцитов ограничен 5-7 сутками для минимизации рисков, связанных со снижением качества гемокомпонентов, которое происходит во время хранения.

В настоящее время исследуются альтернативные методы хранения компонентов крови, такие как холодовое хранение (при температуре от +2°C до +6°C) и криоконсервация, чтобы устранить недостатки стандартных условий. К ним относятся ограниченный срок годности, риск бактериального загрязнения, развитие негемолитических посттрансфузионных реакций и снижение агрегационной способности [Шерстнов Ф.С., 2013; Waters L., 2018].

Дополнительным импульсом к изучению новых методов хранения и обеспечения безопасности КТ стала разработка добавочных или ресуспендирующих растворов – platelet additive solution (PAS), позволяющих значительно уменьшить количество плазменного компонента при сохранении необходимого уровня метаболизма и функциональной полноценности тромбоцитов, и тем самым увеличить длительность хранения до 15-21 дня [Касьянов А.Д., 2022]. При этом доступные в клинической практике добавочные растворы имеют ряд недостатков, что обуславливает необходимость продолжения исследований их влияния на активацию и апоптоз тромбоцитов в процессе хранения.

Важным аспектом применения КТ в условиях расширения географии медицинских учреждений, является транспортировка КТ, которая предполагает поддержание в термоконтейнере температуры приближенной к рекомендуемой – от +20°C до +24°C с максимально быстрым – в пределах 24 часов, помещением в перемешиватель или непосредственной трансфузией реципиенту [Постановление Правительства РФ от 22.06.2019 №797]. Основные сложности на данном этапе могут возникать при низкой или высокой температуре окружающей среды, особенно при необходимости длительной транспортировки.

Следовательно, актуальность исследования, описанного в данной диссертационной работе, заключается в необходимости улучшения качества концентратов тромбоцитов через усовершенствование их сбора, хранения и доставки. Это достигается за счёт использования дополнительного раствора, содержащего фумарат натрия, в сочетании с контролируемыми условиями хранения при температуре $+4 \pm 2^\circ\text{C}$ и возможностью комбинированного хранения при транспортировке, что, в свою очередь, приводит к

увеличению срока годности тромбоцитов и исключает необходимость в использовании инкубаторов с функцией перемешивания.

Степень разработанности темы

Изучение разделов производственной и клинической трансфузиологии, посвящённых заготовке, хранению, транспортировке и клиническому применению донорских тромбоцитов отражены в диссертационных работах по донорству крови (Моор Ю.В., 2021), выявлению особенностей аппаратного цитафереза тромбоцитов (Семелев В.Н., 2009; Аюпова Р.Ф., 2019), в том числе сочетанной донации и хранения КТ (Киселева Е.А., 2021), переработки КТ посредством ресуспендирования и патогенинактивации (Азимова М.Х., 2018), криоконсервирования тромбоцитов (Высочин И.В., 2019) безопасности трансфузионной терапии (Бутина Е.В., 2019; Туполева Т.А., 2019), а также клинического применения в онкогематологии при множественных трансфузиях и АВО-несовместимости (Кучер М.А., 2018).

На сегодняшний день остается неизученным применение добавочных растворов для пролонгированного холодового хранения концентратов тромбоцитов, а также не оценивались показатели эффективности и безопасности концентратов тромбоцитов при использовании отечественных добавочных растворов.

В то же время регламентированный лабораторный контроль качества концентратов тромбоцитов не дает возможности оценить функциональное состояние тромбоцитов в гемокомпоненте (Кищенко В.В., 2020), что требует изучения лабораторной оценки дополнительных маркеров функционального изменения клеток за время хранения концентратов тромбоцитов.

Цель исследования

Обосновать и разработать эффективные методы обеспечения качества и безопасности концентрата тромбоцитов на этапе заготовки, хранения и транспортировки.

Задачи исследования

1. Исследовать изменения количественных и качественных показателей концентратов тромбоцитов, сохранных в плазме и в замещающем растворе SSP+ при температуре $+4 \pm 2^\circ\text{C}$.

2. Определить различия в морфофункциональных и метаболических свойствах концентратов тромбоцитов при хранении в растворе SSP+ и растворе на основе фумарата натрия на сроках до 15 суток при температуре $+4 \pm 2^\circ\text{C}$.

3. Проанализировать морфологические изменения тромбоцитов при хранении в плазме, растворе SSP+ и растворе на основе фумарата натрия.

4. Оценить влияние различных температурных режимов хранения ($+4 \pm 2^\circ\text{C}$ и $+20 - 24^\circ\text{C}$) на концентрацию внеклеточных ДНК-содержащих структур.

5. Проверить стабильность показателей концентрата тромбоцитов при комбинированном хранении при транспортировке в термоизоляционном термоконтейнере с дальнейшим хранением в медицинском холодильнике.

Научная новизна исследования

Впервые доказано безопасное и эффективное использование методики холодого хранения КТ с использованием добавочного раствора на основе фумарата натрия при температуре $+4 \pm 2^\circ\text{C}$ с сохранением достаточного уровня метаболизма и гемостатической функции тромбоцитов на всем сроке хранения. Исследовано воздействие плазмы и заменяющих её растворов, включая SSP+ и фумарат натрия, на морфологические и функциональные характеристики тромбоцитов, на уровень свободных ДНК-содержащих структур, при использовании регламентированного режима хранения – при температуре от $+22^\circ\text{C}$ до $+24^\circ\text{C}$, а также при низкой температуре ($+4 \pm 2^\circ\text{C}$).

Впервые метод оценки свободных ДНК-содержащих структур в концентрате тромбоцитов предложен для оценки качества и безопасности гемокомпонента.

Практическая значимость исследования

В эксперименте разработаны и апробированы новые безопасные методы хранения и транспортировки КТ, применимые для внедрения в клиническую практику медицинских организаций для улучшения качества заготавливаемых КТ и рационального их использования.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена на базе ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России и была одобрена Локальным независимым этическим комитетом (протокол № 14/20 от 24 сентября 2020 г.). В работе были использованы клинические, лабораторные и статистические методы исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Подход холодого хранения концентратов тромбоцитов обеспечивает лучшие условия для сохранения их метаболической активности и функциональной целостности по сравнению с традиционным хранением при комнатной температуре, что снижает степень деградации клеток и развития инфекционных посттрансфузионных осложнений.

2. Разработанный модифицированный метод хранения с использованием добавочного раствора на основе фумарата натрия при температуре $+4 \pm 2^\circ\text{C}$ расширяет нормативные условия хранения концентратов тромбоцитов, ранее ограниченные температурным режимом от $+20^\circ\text{C}$ до $+24^\circ\text{C}$ при постоянном помешивании.

3. Возможность пролонгированного хранения концентратов тромбоцитов позволяет осуществлять транспортировку совместно с эритроцитсодержащими компонентами, позволяя тем самым упростить логистический процесс.

4. Определение уровня внеклеточной ДНК является дополнительным методом оценки сохранности концентратов тромбоцитов за период их хранения.

Степень достоверности и апробация результатов

Ключевые теоретические и практические положения диссертации представлены в виде устных докладов на российских и международных конференциях: Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии» (2022, 2024 г.), XVII Международный симпозиум памяти Р.М. Горбачевой «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия.» (2023г.).

Внедрение результатов исследования

Научные и практические положения диссертации используются в работе клиник ФГБУ «СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова» ФМБА России, (ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России), в обучающем процессе ФГБУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации и результаты проведённого исследования соответствуют паспорту специальности 3.1.28. – Гематология и переливание крови, п. 11 и п. 12.

Личный вклад автора

Автором выполнялся подбор доноров тромбоцитов методом афереза, разработка методики сбора экспериментальных образцов, заготовка гемокомпонентов, отбор и транспортировка проб для исследования, анализ и статистическая обработка результатов исследования. Автором лично спроектирован и запатентован мобильный термоконтейнер с функцией контроля температуры онлайн.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 4 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ, и 1 патент на полезную модель.

Структура работы

Диссертация изложена на 134 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 4 глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и библиографии. Работа включает 20 рисунков и 8

таблиц. Библиографический указатель включает 226 источников, из них – 180 зарубежных публикаций.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Объектом исследования служили концентраты тромбоцитов (N=20 для исследования холодового хранения тромбоцитов в плазме и в добавочном растворе SSP+, N=15 для оценки хранения тромбоцитов в экспериментальном растворе на основе фумарата натрия).

Компоненты для исследования разделяли на две равные части: 100 –110 мл на 100% плазме, 100 – 110 мл на добавочном растворе SSP+ (MacoPharma, Франция) и 100-110 мл на экспериментальном растворе с добавлением фумарата натрия. Соотношение донорской плазмы и добавочного раствора составляло 1:3.

Контейнеры с концентратами тромбоцитов хранились в холодильнике при температуре $+4 \pm 2^\circ\text{C}$ 15 дней. Лабораторное тестирование проводилось в день сбора, на пятый, десятый и пятнадцатый дни хранения с применением медицинских изделий, прошедших регистрацию в соответствии с нормами.

Для изучения комбинированного хранения тромбоцитов экспериментальные образцы (КТэ) в количестве 10 доз хранили пять суток в медицинском многоразовом термоконтейнере с пассивными аккумуляторами холода ТМ – «ТЕРМО-КОНТ МК», ТМ-8 при температуре $+4 \pm 2^\circ\text{C}$. С шестых суток образцы переносили в медицинский холодильник SANYO MBR-506D (H), (SANYO Electric Co. Ltd, Япония) и хранили при температуре $+4 \pm 2^\circ\text{C}$ до 10 суток. Контрольные образцы КТк сохраняли в медицинском холодильнике в течение всего эксперимента.

Морфологические исследования включали микроскопию цитологических препаратов, окрашенных азур-эозином по Романовскому с использованием микроскопа Nikon Eclipse E200 ($\cdot 1000$). В 4 микропрепаратах каждого образца изучали по 10 полей зрения, подсчитывали общее количество тромбоцитов, количество тромбоцитов каждого из морфологических подтипов, производили пересчет в проценты, где за 100% принимали общее количество тромбоцитов в поле зрения.

Контроль стерильности производился путем посева 1 мл образца КТ в 2 пробирки с тиогликолевой средой на 15 день хранения с соблюдением асептических условий и инкубированием при температурах 22°C и $+37^\circ\text{C}$ в течение 72 часов с последующим высевом на кровяной агар. Рост микроорганизмов не обнаружен ни в одной пробе.

Для получения компонентов крови использовали оборудование для стерильного запаивания трубок (Terumo TSCD-II, Terumo BCT Inc, Бельгия) и системы для транспортировки (ВК 10-01 «ЛЛ», Россия).

Подсчёт числа тромбоцитов проводили на гематологическом приборе Medonic M20 M-Series (Boule Medical AB, Швеция). Для биохимических анализов, измерения уровня pH и газов крови использовали анализатор ABL 800 FLEX (Radiometer Medical ApS, Дания). Физические свойства сгустка определяли на тромбоэластографе TEG® 5000 (Haemoscope Corporation, США). Определение экспрессии Р-селектина (CD62P) и фосфатидилсерина (с аннексином V) осуществляли путем многоцветной проточной цитометрии на приборе «Navios» (Beckman Coulter, Франция) с применением моноклональных антител Annexin A5 FITC и CD62P PE той же фирмы.

Для определения ДНК-содержащих структур в период хранения КТ при температуре +22°C в исследование включено 25 доноров мужского пола среднего возраста 32 ± 2 лет, количество донаций тромбоцитов в текущем году $4,2 \pm 0,6$, средний уровень тромбоцитов 307 ± 11 тыс/мкл. Образцы для исследования брали из венозной крови до донации, из КТ через 1 час после окончания донации, через 23 часа и на 5 день после донации.

Для определения ДНК-содержащих структур при различных условиях хранения КТ наблюдение проводили на примере 15 доноров, средним возрастом 31 ± 2 лет, количество донаций в текущем году $4,6 \pm 0,6$, средний уровень тромбоцитов 313 ± 8 тыс/мкл. Образцы брали из КТ через 1 час после окончания донации и на 5 день после донации. Дозу КТ разделяли на два равных объема, первый помещали на хранение при температуре +22°C при постоянном помешивании, второй – при температуре +4°C.

Отбор образцов из КТ осуществляли с помощью перемещения в стерильно присоединенный мешок для хранения тромбоцитов с последующим разлитием в микропробирки в условиях операционной. Все пробирки центрифугировали при 4000 об/мин 10 мин, затем осуществляли сбор супернатанта в микропробирки по 500 мкл, хранение образцов вели при температуре -24°C. Работы по заготовке и отбору образцов выполняли в асептических условиях операционной.

Определение ДНК-содержащих структур в исследуемых образцах проводили хромогенным методом. На планшеты Maxisorb (Nunc, Дания) наносили рекомбинантный гистон человека H1.3, инкубировали 18 часов при температуре +4°C. Планшет промывали забуференным физиологическим раствором pH 7,4. Исследуемые образцы КТ разбавляли 2% раствором бычьего сывороточного альбумина в физрастворе, титровали с шагом 2. Планшет инкубировали в течение 2 часов при комнатной температуре, промывали тем же

промывочным раствором. В качестве проявляющего реагента использовали рекомбинантный гистон человека H1.3, конъюгированный с пероксидазой. Оптическую плотность измеряли при длине волны 450 нм на спектрофотометре iMark™ (Bio-Rad, США). Измерение вкДНК с предварительным выделением ДНК проводили набором реагентов для выделения вкДНК «Проба-НК-ФЕТ» (ДНК-Технология, Россия) с последующим флюориметрическим определением концентрации ДНК на флюориметре Qubit 2.0 (Invitrogen, США), используя набор Qubit dsDNA HS Assay Kit (Invitrogen, США). Концентрацию нуклеусом определяли набором Nu.Q® H3.1 (Volition, Бельгия) по инструкции фирмы.

Статистический анализ выполнен с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2016, дополнения Real-Statistics от Чарльза Зайонца с методами непараметрической статистики, программы SPSS 24.0 и пакета MedCalc (Version 15.8, Бельгия). Рассчитывались характеристики – средняя арифметическая, ошибка средней арифметической; оценка значимости отличий; значения медиан с интерквартильным размахом (1Q–3Q); медиан первого и третьего квартиля; интерквартильный интервал – M [25%; 75%]. Применяли тест Вилкоксона, критерий Манна-Уитни, различия считали статистически значимыми при ошибке менее 5% ($p < 0,05$).

В соответствии с целью диссертационной работы в первой главе проведен литературный обзор научных публикаций о применении актуальных технологий заготовки, переработки и хранения КТ, современных методах оценки метаболизма и функциональной активности тромбоцитов в процессе хранения. Во второй главе диссертации подробно писаны методы получения КТ, проведенных исследований и обработки результатов. Главы 3-5 работы посвящены описанию оценки качества и безопасности КТ при различных режимах холодового хранения, в главе 6 проведена оценка уровня ДНК-содержащих структур в КТ при различных режимах хранения.

Результаты исследования

Исследования изменений тромбоцитарных показателей на сроках наблюдения показали достоверные отличия в сохранности тромбоцитов при их хранении в КТ-плазме и КТ-SSP+. В обеих исследуемых группах отмечалось уменьшение числа тромбоцитов со временем. Обнаружено статистически подтвержденное ($p < 0,05$) сокращение количества тромбоцитов в КТ-плазме на пятый день хранения до 69,7% от первоначального уровня (100%), с дальнейшим убыванием на десятый день до 67,4% и на пятнадцатый день до 62,4%, что подтверждено динамикой изменения тромбокрита (63,9%→55,7%→47,5%) соответственно на 5, 10 и 15 дни.

Средний объем тромбоцита (MPV) в КТ-плазма имел тенденцию к увеличению к концу срока хранения ($7,07 \pm 0,26 \rightarrow 7,25 \pm 0,13$, $p > 0,05$), в КТ-SSP+ этот показатель увеличился к 5 дню хранения ($6,92 \pm 0,24 \rightarrow 7,16 \pm 0,17$, $p > 0,05$) с последующим возвращением к исходному уровню к концу срока наблюдения ($6,93 \pm 0,16$). Ширина распределения тромбоцитов по объему (PDW) обеих группах во время хранения изменялась незначительно.

В КТ-SSP+ падение числа клеток носило более равномерный характер (рис. 1). На 5 день хранения клеточность КТ-SSP+ составляла 95,7% от исходного (100%), на 10 день 94,8%, на 15 день 84,3%.

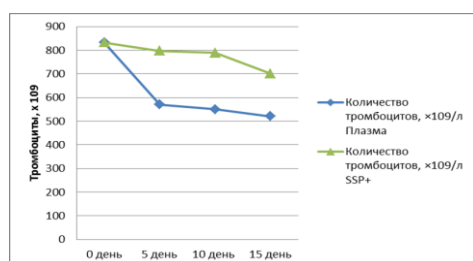


Рисунок 1 – Количество тромбоцитов ($10^9/\text{л}$) в плазме и SSP+ в процессе хранения

Изучение изменений показателей метаболизма при холодном хранении с начала хранения и до 15-го дня выявило постепенное убывание уровня $p\text{CO}_2$ в обеих группах: в КТ-плазме он уменьшился с 50,5 до 37,8 мм рт. ст., а в КТ-SSP+ с 66,4 до 35,8 мм рт. ст. На протяжении наблюдения отмечена устойчивость уровня бикарбонатов в КТ-плазме и их значительное понижение (с $28,9 \pm 2,7$ до $17,8 \pm 2,9$, $p < 0,01$) в КТ-SSP+. Снижение концентрации глюкозы со временем (рис. 2) соответствует увеличению уровня лактата (рис. 3).

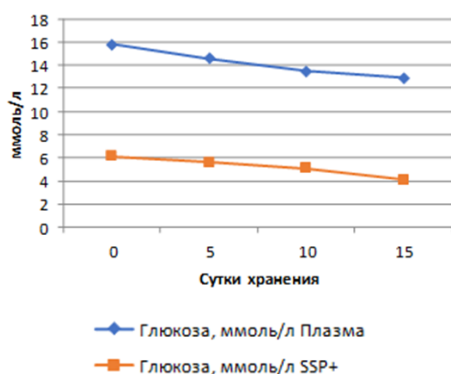


Рисунок 2 – Содержание глюкозы в плазме и SSP+ в процессе хранения

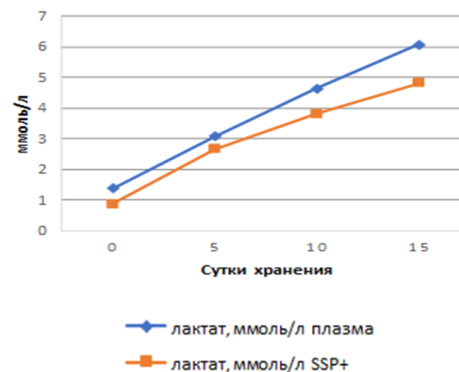


Рисунок 3 – Содержание лактата в плазме и SSP+ в процессе хранения

Отмечен относительно высокий уровень глюкозы в конце срока наблюдения, что свидетельствует о снижении уровня метаболизма. При хранении КТ-SSP+ в условиях комнатной температуры отмечено истощение запаса глюкозы примерно к 7 дню, и к 9 дню хранения концентрация лактата увеличивалась с 6 до 14 ммоль/л, что позволяет судить о преимуществе режима холодного хранения КТ. Концентрация лактата в КТ-

плазме возросла с $1,38 \pm 0,23$ ммоль/л до $6,06 \pm 0,33$ ммоль/л ($p < 0,05$), а в КТ-SSP+ — с $0,87 \pm 0,14$ ммоль/л до $4,80 \pm 0,33$ ммоль/л ($p < 0,05$). Расход глюкозы и образование лактата происходили в обеих группах на протяжении хранения с сопоставимой интенсивностью.

Увеличение уровней рН после первого дня хранения (рис. 4) свидетельствует о том, что дефицита буферных веществ не возникло.

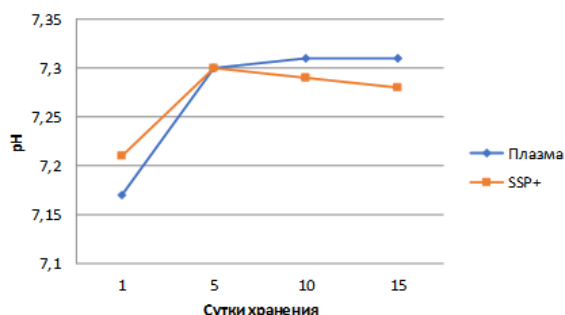


Рисунок 4 – Изменение рН в плазме и SSP+ в процессе хранения

Спустя пять дней показатель рН в обеих исследуемых группах оставался неизменным. В группе с КТ-плазма показатель изменялся с $7,31 \pm 0,02$ до $7,31 \pm 0,03$, а в группе с КТ-SSP+ с $7,29 \pm 0,02$ до $7,28 \pm 0,02$, что указывает на адекватную буферную ёмкость используемых для хранения сред. Увеличение рН было связано с истощением глюкозы и продолжающимся окислением ацетата, в результате чего происходит производство бикарбоната и потребление ионов водорода.

В ходе определения морфологических типов тромбоцитов отмечались значительные индивидуальные отличия, что может быть связано как с особенностями конкретных образцов, так и с влиянием химических соединений при фиксации и окрашивании препаратов. Выявлены следующие морфологические типы исследованных тромбоцитов:

- 1 тип – дискоциты, идентифицированы как «клетки покоя»;
- 2 тип – крупные тромбоциты округлой формы с гладкой или складчатой поверхностью;
- 3 тип – тромбоциты, не содержащие гранул и имеющие четко выраженные отростки (отросчатые тромбоциты); число визуально различимых отростков может достигать 10 на 1 тромбоцит;
- 4 тип – тромбоциты дегенеративного типа отличаются расширенной площадью поверхности, искаженной формой и присутствием объемных вакуолей в цитоплазме; эти клетки либо вовсе лишены гранул, либо имеют их крайне незначительное количество.

При изучении динамики количественного изменения морфологических типов тромбоцитов в процессе холодого хранения отмечен факт низкого содержания клеток 1 типа (дискоцитов) в начале хранения в обеих группах: КТ-плазма $7,05 \pm 1,62\%$, КТ-SSP+

5,34 ± 1,60%. Вместе с тем к концу срока наблюдения падение количества дискоцитов в КТ-плазма было более выражено (58,45%) по сравнению с КТ-SSP+ (41,39%).

На начальных сроках хранения преобладали клетки 2 морфологического типа как в КТ-плазма (66,27 ± 6,28%), так и в КТ-SSP+ (64,78 ± 4,96%). В дальнейшем отмечено значимое снижение количества клеток этих клеток к 10 дню хранения ($p < 0,05$) как в КТ-плазма, так и в КТ-SSP+. Процентное содержание клеток 3 типа к пятому дню хранения значимо ($p < 0,05$) нарастало в обеих группах, а затем существенно не изменялось ($p > 0,05$). Отмечено постоянное на каждом из сроков хранения нарастание количества клеток 4 типа как в КТ-плазма (11,79 ± 3,45 → 42,75 ± 10,20, $p < 0,05$), так и в КТ-SSP+: 12,39 ± 2,82 → 36,31 ± 8,55, $p < 0,05$). Прирост дегенеративных форм в КТ-плазма составил 362,95%, в КТ-SSP+ 293,05%.

При оценке показателей тромбограммы при холодном хранении в экспериментальном растворе (ДРЭ) с добавлением фумарата натрия в сравнении с добавочным раствором SSP+ исходное содержание тромбоцитов в КТ составляло 916 (853–991,5) · 10⁹/л в ДРЭ и 1023 (902,5–1113,5) · 10⁹/л в ДР SSP+. Динамика изменений количества тромбоцитов на разных сроках наблюдения показана на рис.5. Было зафиксировано возрастание количества тромбоцитов (PLT) в обеих исследуемых группах на пятый день наблюдения. Количество тромбоцитов в растворе SSP+ склонно к сокращению на десятый день хранения и проявляло заметное уменьшение к окончанию эксперимента ($p < 0,05$).

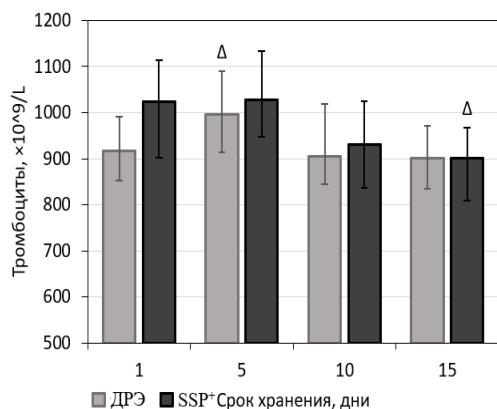


Рисунок 5 – Количество тромбоцитов в добавочных растворах ДРЭ и SSP+ в процессе хранения (Δ $p < 0,05$ внутригрупповой парный тест Wilcoxon (сравнения данных с первым днём))

Уровень PLT в ДРЭ сохранял стабильность в течение всех этапов исследования. Падение численности тромбоцитов в ходе всего периода хранения оказалось следующим: в растворе SSP+ – на 11%, в то время как в ДРЭ – на 4%. Изменения в уровне тромбокрита имели однотипную динамику. Показатели PCT изначально увеличивались к пятому дню измерения в обеих исследуемых группах, и этот рост был статистически достоверным в группе с использованием ДРЭ ($p < 0,05$). В дальнейшем отмечался общий спад значений. К моменту завершения периода исследований колебание PCT было нулевым для ДРЭ, а для SSP+ – достигло уменьшения на 10%. Средний объем тромбоцитов (MPV) имел

тенденцию к росту в течение всего срока хранения в обеих группах, и к пятому дню этот прирост был статистически значимым ($p < 0,05$) для SSP+ (рис. 6).

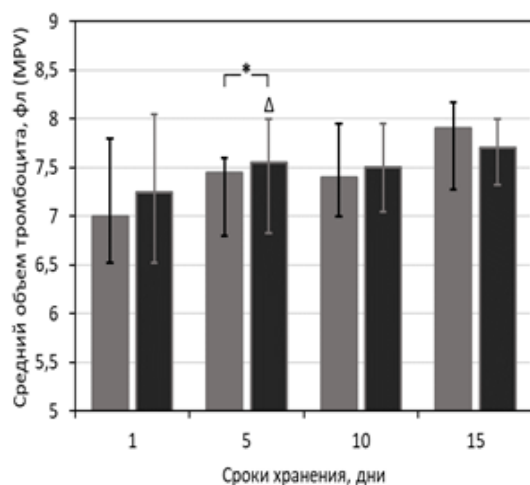


Рисунок 6 – Изменение среднего объема тромбоцитов в добавочных растворах ДРЭ и SSP+ в процессе хранения ($\Delta p < 0,05$ внутригрупповой парный тест Wilcoxon (сравнения данных с первым днём); * $p < 0,05$ межгрупповой парный тест Wilcoxon (сравнение групп в день наблюдения))

На пятый день наблюдались статистические различия между группами в отношении исследуемых растворов. К окончанию изучаемого периода регистрировалось легкое возрастание значения MPV в обоих случаях. Отклонения в размерах тромбоцитов оставались в пределах нормы физиологических значений. Гетерогенность размеров тромбоцитов в клеточной популяции росла в течение всего периода хранения в обеих исследуемых группах, что указывает на появление в популяции как более крупных тромбоцитов, так и мелких фрагментов разрушенных клеток.

Анализ изменений показателей метаболизма также выявил в обеих группах однонаправленный характер изменений, происходящих во время холодового хранения. Со времени уровень глюкозы регулярно понижался в обеих исследуемых группах на всех этапах срока хранения ($p < 0,01$) (рис. 7).

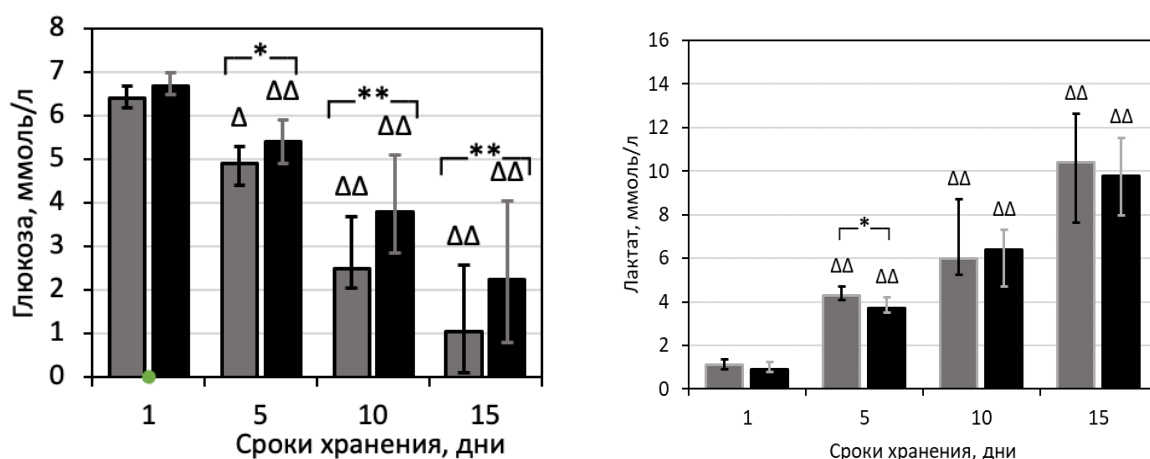


Рисунок 7 – Изменение содержания глюкозы и лактата в добавочных растворах ДРЭ и SSP+ в процессе хранения ($\Delta p < 0,05$ внутригрупповой парный тест Wilcoxon (сравнения данных с первым днём))

К концу срока хранения, уровень глюкозы в ДРЭ снизился до 1,05 ммоль/л ($p < 0,01$), в SSP+ уменьшился до 2,25 ммоль/л. Общий расход глюкозы в процессе составил в ДРЭ 83% и в SSP+ – 67% от начального объема. Первоначальный уровень лактата в ДРЭ был 1,1 ммоль/л, что статистически не различалось с показателями в SSP+, где он составлял 0,9 ммоль/л. Значимые различия между группами обнаружались на пятый день хранения ($p < 0,05$). Последующие измерения отметили заметный рост уровня лактата в обеих группах ($p < 0,01$), при этом в ДРЭ концентрация возросла с 4,3 ммоль/л до 7,05 ммоль/л, а затем до 10,4 ммоль/л. Для SSP+ эти значения увеличились с 3,7 ммоль/л до 6,55 ммоль/л и в конечном итоге до 9,8 ммоль/л. На десятый и пятнадцатый дни хранения значимых межгрупповых отличий не наблюдалось. К концу эксперимента концентрация лактата в ДРЭ выросла на 713%, в SSP+ прирост составил 781%.

Изменения метаболизма, происходящие во времени хранения КТ, наиболее полно отображает изменение уровней pH (рис. 8).

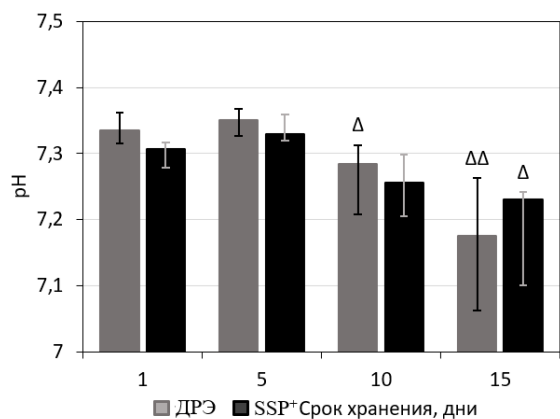


Рисунок 8 – Изменение pH в процессе хранения тромбоцитов в ДРЭ и SSP+ (Δ $p < 0,05$ внутригрупповой парный тест Wilcoxon (сравнения данных с первым днём))

В течение начального периода вплоть до пятых суток в обеих группах значения pH оставались сравнительно неизменными, что свидетельствует о достаточном количестве буферных веществ. Однако, при увеличении концентрации лактата в растворе, pH среды неуклонно понижался к концу периода наблюдения, показывая для ДРЭ снижение от $7,34 \pm 0,01$ до $7,12 \pm 0,04$ ($p < 0,01$) в финале. Значения SSP+ менялись с $7,30 \pm 0,01$ до $7,15 \pm 0,04$ ($p < 0,05$) в конце наблюдения. Отмечено, что на протяжении всего времени хранения уровень pH оставался выше минимально допустимой отметки в 6,4, что свидетельствует о достаточных компенсаторных возможностях буферных систем обоих добавочных растворов.

Индекс максимальной амплитуды тромбоэластограммы (МА) не демонстрировал заметного уменьшения на протяжении всего периода хранения. Также не наблюдалось значимо отличающейся жесткости сгустка G между двумя группами ($p > 0,05$), показатель оставался неизменным. Добавление донорской плазмы приводило к восстановлению

темпа формирования сгустка: для ДРЭ с 17,30 минут до 11,75 минут на пятнадцатый день хранения и для SSP+ с 16,9 до 11,45 минут.

Оценка экспрессии фосфатидилсерина не выявила существенных отличий ($p > 0,05$) в уровнях этих показателей между группами на протяжении всех периодов хранения. При этом оба параметра имели тенденцию к возрастанию по мере удлинения срока хранения в каждой из групп.

Изменения в численности различных морфологических форм тромбоцитов в период холодного хранения показало преобладание тромбоцитов 2 типа (большие округлые) 60,27% в ДРЭ и 58,09% в SSP+ на первом сроке во всех растворах. В дальнейшем их доля сокращается: на 5 день 42,01% в ДРЭ, 40,83% в SSP+; на 10 день 40,61% в ДРЭ, 40,06% в SSP+; на 15 день 39,65% в ДРЭ, 42,09% в SSP+. Процентное соотношение дискоцитов нарастает по срокам во всех группах: в день заготовки 16,23% в ДРЭ, 14,67% в SSP+; на 5 день 40,80% в ДРЭ, 35,47% в SSP+; на 10 день 40,37% в ДРЭ, 37,2% в SSP+; на 15 день 43,05% в ДРЭ, 36,00% в SSP+. Содержание дегенеративных форм (3–4 типа) на первом сроке хранения (0 день) составляло 23,51% в ДРЭ, 27,24% в SSP+. На последующих сроках количество дегенеративных форм 3 и 4 морфологических типов сокращалось: на 5 день 17,19% в ДРЭ, 23,71% в SSP+; на 10 день 19,03% в ДРЭ, 22,74% в SSP+; на 15 день 17,31% в ДРЭ, 21,9% в SSP+. Можно предположить, что дегенеративные формы элиминируются в первые дни хранения, и в дальнейшем оставшиеся тромбоциты стабильны до конца срока наблюдения.

При комбинированном хранении КТ к концу срока наблюдения в контрольной группе количество тромбоцитов снизилось на 9,1% ($p = 0,009$), в эксперименте на 13,2% ($p = 0,012$). Средний объем тромбоцитов незначительно повышался с 7,45 (6,85-7,825) до 7,55 (6,6-7,7) фл в эксперименте и с 7,3 (6,5-8,125) фл до 7,35 (6,95-8,05) фл в контроле ($p > 0,05$). Изменения были однонаправленными и не зависели от способа хранения. Стабильность показателей объема тромбоцитов, наблюдаемая во время эксперимента, может косвенно свидетельствовать о хорошей переносимости холодного хранения. Уменьшение количества клеток не выходило за пределы значений, указанных в нормативах.

Показано, что потребление глюкозы и нарастание лактата при комбинированном хранении происходит менее интенсивно, чем в контроле ($p = 0,023$ и $p = 0,012$ на 10-й день). При хранении тромбоцитов в холодильнике значение pH среды менялось незначительно, повышаясь в контроле к 5-му дню до 7,32, и в термоконтейнере – до 7,39.

Во время хранения в обоих изучаемых средах отмечалось статистически подтвержденное убывание агрегационного потенциала тромбоцитов под влиянием АДФ,

что достигало пика к финальной точке испытаний. Количественные характеристики наивысшего уровня агрегации под влиянием АДФ (величина МА в %) изначально были более высокими в контрольной группе по сравнению с экспериментальной – 32,4% против 23,35%. К пятому дню хранения МА в группах сравнялась и составила 16,4% в контроле и 15,4% в эксперименте ($p = 0,815$). Падение агрегационной способности тромбоцитов к десятому дню хранения в контроле было более значимым 12,5% ($p = 0,001$) по сравнению с экспериментом – 8,85% ($p = 0,009$). Начальная МА агрегации составила 85,4% в контроле и 85,2% в эксперименте. МА агрегации на 10-й день хранения составила 76,35% в контроле и 78,9% в эксперименте, соответственно. Отличия между контролем и экспериментом были статистически незначимыми на всех сроках хранения. Установлено, что снижение МА агрегации под действием ристомидина как в контроле, так и в эксперименте происходит равномерно, в отличие от агрегации с АДФ, снижение которой сильнее выражено в интервале с первого по пятый день хранения.

При оценке показателей КТ при комбинированном хранении изменений количества тромбоцитов к пятому дню в обеих группах не наблюдалось. Однако к завершению исследования было зафиксировано статистически значимое снижение: на 9,1% ($p=0,009$) в контрольной группе и на 13,2% ($p=0,012$) в экспериментальной. Результаты исследования продемонстрировали сходную динамику снижения уровня глюкозы при стандартном ($+4 \pm 2^\circ\text{C}$) и комбинированном методах хранения: в контрольной группе от 6,7 (6,35-7,1) до 4,0 (3,025-5,25) ммоль/л ($p=0,001$), в экспериментальной - от 7,1 (6,3-7,35) до 5,25 (4,85-6,15) ммоль/л ($p=0,005$). Комбинированный метод хранения характеризовался менее интенсивным потреблением глюкозы ($p=0,023$) и накоплением лактата ($p=0,012$) к десятому дню. Показатели pH оставались в физиологических пределах (7,25-7,49) при обоих режимах хранения, с незначительным повышением к пятым суткам (до 7,32 в контроле и 7,39 в эксперименте), что свидетельствует о достаточной компенсационной возможности буферных систем. На всех этапах оценки значение pH не опускалось ниже допустимого критического уровня ($\text{pH} \geq 6,4$) (рис. 9).

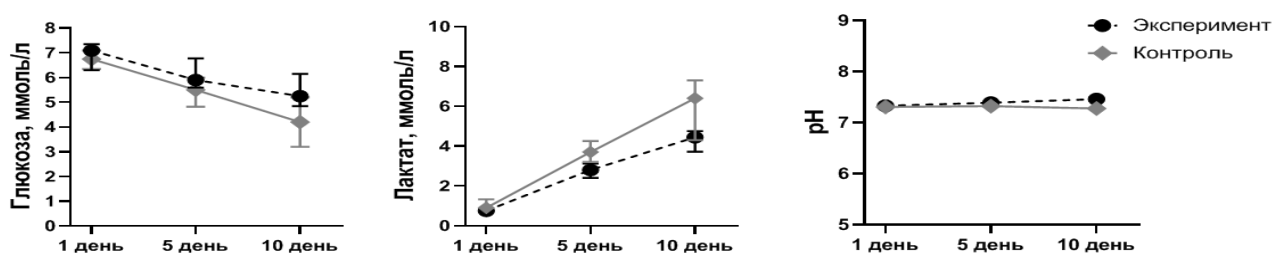


Рисунок 9 – Метаболические изменения КТ, происходящие в условиях хранения в холодильнике (контроль) и при комбинированном хранении (эксперимент)

Концентрация ДНК-содержащих структур у здоровых доноров при взятии пробы из венозной крови до процедуры заготовки КТ составила 658 (101; 951) нг/мл. Количество ДНК-содержащих структур в донорском продукте КТ сразу после получения составило 1001 (308; 2663) нг/мл. При хранении КТ при температуре +22°C наблюдается значимое увеличение концентрации ДНК-содержащих структур в первые и пятые сутки наблюдения до 4277 (2741; 6319) и 13182 (7572; 59464) нг/мл, соответственно (рис. 10). Получено статистически значимое увеличение концентрации вкДНК на первые и пятые сутки хранения по сравнению с концентрацией сразу после заготовки КТ. Получены значительно большие значения концентраций ДНК-содержащих структур при хранении при температуре 22°C по сравнению с хранением при +4°C: 150842 (101174; 171165) против 5438 (2181; 27726) нг/мл (рис. 11).

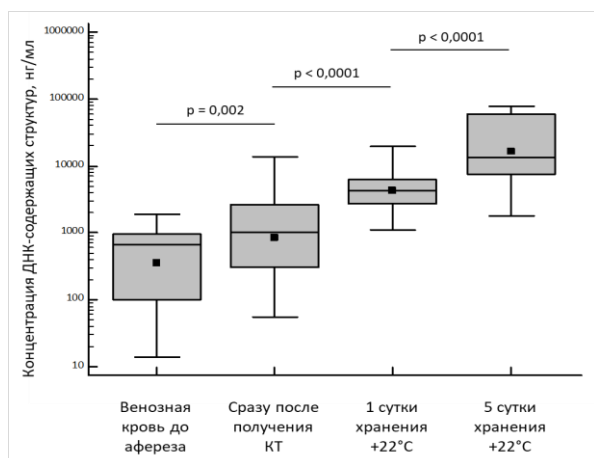


Рисунок 10 – Концентрация ДНК-содержащих структур при хранении КТ при температуре +22°C в течении пяти суток (n=25)

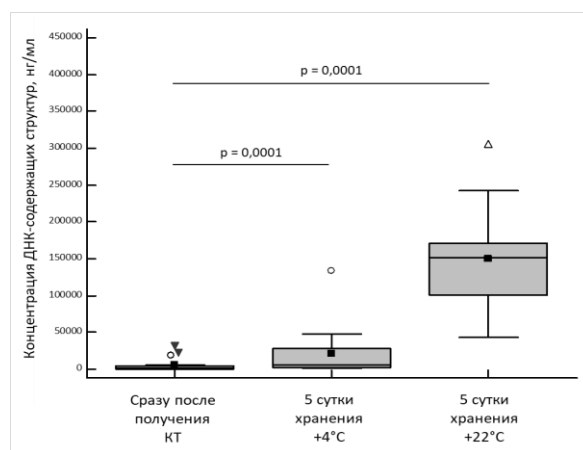


Рисунок 11 – Концентрация ДНК-содержащих структур при хранении КТ в различных условиях хранения в течении пяти суток (n=15)

Концентрация нуклеосом, отражающая наличие нейтрофильных внеклеточных ловушек, была существенно ниже верхней границы нормы (50 нг/мл) во всех исследуемых пробах КТ, вне зависимости от времени и условий хранения. Однако уровень нуклеосом сразу после заготовки КТ был выше по сравнению с концентрациями на 5-е сутки хранения.

Показано, что за время хранения при регламентированных условиях на первый и пятый день в КТ наблюдается значительное увеличение концентрации ДНК-содержащих структур. Для исключения нейтрофильного генеза ДНК было проведено измерение образцов КТ методом детекции нуклеосом, отражающих процесс нетоза и наличие нейтрофильных внеклеточных ловушек. В результате были получены концентрации значительно ниже минимального порогового значения (50 нг/мл), что позволяет говорить

об отсутствии примеси нейтрофилов в КТ и позволяет косвенно сделать вывод об эффективной лейкоредукции при заготовке.

В эксперименте подтверждено наличие ДНК в образцах и сохранение тренда роста концентрации за время хранения КТ. Полученные значения концентраций после выделения на несколько порядков меньше по сравнению с измерением прямым методом, что связано с большими потерями ДНК на этапе выделения и, по-видимому, демонстрирует большую чувствительности прямого метода определения.

В заключении диссертационной работы приведено обсуждение полученных результатов в сравнении с данными отечественных и зарубежных клиницистов по основным направлениям исследований.

Данные проведенного исследования свидетельствуют о различиях в сохранности тромбоцитов в процессе их пролонгированного холододового хранения в плазме и добавочном растворе (SSP+). Показано преимущество холододового хранения в добавочном растворе SSP+, содержащем калий, магний и фосфат, в сравнении с хранением в 100% плазме. Полученные результаты тромбограммы при сравнении КТ, хранящихся в плазме и в добавочном растворе, не противоречат литературным данным.

Установлено, что тромбоциты удерживали свою метаболическую функцию на протяжении всего периода исследования (15 дней), вне зависимости от используемой среды хранения (плазма или SSP+). При этом температура хранения составляла +4°C, и уровень pH оставался в пределах нормативно установленных значений.

Результаты морфологического исследования показывают последовательные изменения в структуре тромбоцитов при холододовом хранении во всех анализируемых группах. Хранение в растворе SSP+ способствует более успешному сохранению дискоцитной формы тромбоцитов и уменьшает количество дегенеративных форм.

При сравнении показателей концентратов тромбоцитов, заготовленных на добавочных растворах (ДПЭ и SSP+) и хранящихся в условиях пролонгированного холододового режима (при температуре $+4 \pm 2^\circ\text{C}$ в течение 15 суток), результаты соответствовали регламентированным нормативным национальным и международным стандартам показателей качества и безопасности гемокомпонентов. При анализе тромбограммы не выявлено существенных различий между использованием нового экспериментального добавочного раствора с добавлением фумарата натрия и раствора SSP+. В результате оценки метаболической активности выявлено, что независимо от среды хранения (ДПЭ или SSP+) тромбоциты сохраняли метаболическую активность при температуре $+4 \pm 2^\circ\text{C}$ в течение всего периода наблюдения (15 суток), не выходя за пределы регламентированных значений pH. Применение добавочных растворов в

холодовых условиях хранения обеспечивало стабильность кислотно-основного состояния (КОС) в КТ, несмотря на истощение бикарбонатного буфера и интенсивную продукцию лактата.

Изученные параметры тромбоэластограммы указывают на то, что тромбоциты, находящиеся на хранении с использованием добавочного раствора, в независимости от характера этого раствора (ДРЭ или SSP+) и в дальнейшем длительно хранящиеся при пониженной температуре, способны к восстановлению своих гемостатических свойств.

В процессе сбора, переработки и хранения тромбоциты подвергаются активации, что сопровождается значимыми изменениями в их функциях. Установлено, что в процессе хранения концентратов тромбоцитов в течение 21 дня при температуре $+4 \pm 2^\circ\text{C}$ маркер активации CD62 оставался стабильным во всех анализируемых образцах. Также обнаружено, что доля тромбоцитов, на поверхности которых обнаруживаются маркеры активности CD62P и CD63, повышается во время их хранения при температуре $+22^\circ\text{C}$. Оценка экспрессии фосфатедилсерина и P-селектина не выявила достоверных различий между группой КТ, хранящихся на экспериментальном растворе с фумаратом натрия и добавочном растворе SSP+ на протяжении всего срока хранения. Отмечен менее выраженный темп прироста активации клеток, хранящихся на экспериментальном растворе на основе фумарата натрия. Возможно, продолжительное хранение тромбоцитов в дополнительном растворе эффективнее оберегает их от активации и апоптоза, в отличие от хранения в растворе SSP+.

Анализ показателей качества и безопасности концентратов тромбоцитов показал возможность использования комбинированного гипотермического хранения в термоконтейнере с последующим переносом в медицинский холодильник, что является перспективной разработкой для оптимизации управлением запасами КТ и совершенствования логистических возможностей при транспортировке компонентов донорской крови.

Результаты свидетельствуют о том, что изменения при транспортировке и хранении КТ в термоконтейнере вместе с эритроцитсодержащими компонентами с последующим хранением в холодильнике сопоставимы с непрерывным хранением в холодильнике экспедиции с центром управления запасами компонентов донорской крови с контролируемым доступом, что является важным шагом в определении пригодности холодных тромбоцитов в качестве трансфузионной среды.

При холодном режиме хранения отмечается значительно меньшее накопление ДНК-содержащих структур по сравнению с хранением при комнатной температуре.

Результаты оценки ДНК-содержащих структур могут быть полезными для оценки степени активации тромбоцитов и нейтрофилов при заготовке различными методами.

ВЫВОДЫ

1. Хранение концентратов тромбоцитов в плазме приводит к значительному снижению количества тромбоцитов уже на пятый день хранения при температуре $+4 \pm 2^\circ\text{C}$ до 69,7% от исходного уровня в сравнении с 95,7% при хранении с использованием добавочного раствора, при стабильном уровне рН и глюкозы, что позволяет обеспечить более выраженную сохранность тромбоцитов при использовании раствора SSP+.

2. Изменения в допустимом снижении количества тромбоцитов в группах ДРЭ и SSP+ (4% против 11%) и потребления глюкозы (83% против 67%), а также изменения уровня рН (3% против 2%) свидетельствует о поддержке метаболической активности клеток в течение всего периода хранения.

3. Результаты морфологического анализа продемонстрировали различное влияние сред хранения на состояние тромбоцитов. Хранение в плазме приводило к более выраженным изменениям: увеличение дегенеративных форм на 363% (против 293% в SSP+) и уменьшение дискоцитов до 58,5% (против 41,4% в SSP+), что свидетельствует об интенсификации процессов клеточного старения. Однако при сравнении SSP+ с раствором, содержащим фумарат натрия, подобных различий в морфологической трансформации тромбоцитов обнаружено не было.

4. При хранении концентратов тромбоцитов при комнатной температуре ($+20^\circ\text{C}$ до $+24^\circ\text{C}$) значительно (в 28 раз) возрастает концентрация внеклеточных ДНК-содержащих структур, в то же время, хранение при температуре $+4 \pm 2^\circ\text{C}$ позволяет замедлить этот процесс, обеспечивая лучшую сохранность клеток и снижая риск их повреждения.

5. Использование комбинированного хранения концентратов тромбоцитов при транспортировке в термоконтейнере с функцией постоянного измерения температуры с дальнейшим перемещением для хранения в медицинский холодильник обеспечивает надежную сохранность КТ. Динамика изменения основных показателей, таких как количество тромбоцитов, тромбоцитрит, метаболическая активность и морфологическую картину, сохраняет значения в пределах нормативных значений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

С целью рационализации работы службы крови, повышения эффективности и безопасности трансфузии концентратов тромбоцитов, рекомендуется внедрить в практику следующие аспекты производственной трансфузиологии.

1. Хранение концентратов тромбоцитов, заготовленных методом афереза, при температуре $+4 \pm 2^{\circ}\text{C}$, что позволит увеличить срок хранения более чем в два раза;
2. При использовании холодового хранения и транспортировки КТ не использовать дополнительное дорогостоящее оборудование.
3. При использовании методики комбинированного хранения транспортировка концентратов тромбоцитов допустима совместно с эритроцитсодержащими гемокомпонентами.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные в результате проведенной работы данные по оценке качества и безопасности концентратов тромбоцитов в условиях пролонгированного холодового хранения подчеркивают важность дальнейшего развития данного направления производственной трансфузиологии. Актуальными для дальнейшего изучения остаются:

1. Изучение клиническое применение концентратов тромбоцитов, при их пролонгированном холодовом хранении в сравнении с регламентированными условиями;
2. Оценка клинической эффективности и безопасности концентратов тромбоцитов в добавочном растворе на основе фумарата натрия;
3. Изучение возможности мониторинга внеклеточных ДНК для использования данного маркера в качестве лабораторного критерия оценки функционального состояния тромбоцитов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Касьянов, А. Д. Морфофункциональные изменения тромбоцитов при пролонгированном холодовом хранении / А. Д. Касьянов, Л. Р. Тарковская, С. В. Абрамовский [и др.] // Трансфузиология. – 2023. – Т. 24. № 2. – С. 103-115.
2. Касьянов, А. Д. Влияние комбинированного гипотермического хранения на концентрат тромбоцитов/ А. Д. Касьянов, Г. В. Гришина, С. В. Абрамовский [и др.] // Трансфузиология. – 2023. – Т. 24. № 3. – С. 193-201.
3. Абрамовский, С. В. Уровень ДНК-содержащих структур в концентратах тромбоцитов при различных режимах хранения/ С. В. Абрамовский, Г. Г. Букреева, М. И. Афанасьева [и др.] // Трансфузиология. – 2023. – Т. 24. № 4. – С. 277-285.
4. Абрамовский, С. В. Оценка качества и безопасности концентрата тромбоцитов на пролонгированных сроках хранения в условиях пониженной температуры/ С. В. Абрамовский, А. В. Чечеткин, А. Д. Касьянов [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2022. – Т. 67. № S2. – С. 91.

5. Касьянов, А. Д. Изучение влияния пролонгированного гипотермического хранения на концентрат тромбоцитов / А. Д. Касьянов, Г. В. Гришина, С. В. Абрамовский [и др.] // Трансфузиология. – 2022. – Т. 23. № 3. – С. 205-218.
6. Сидоркевич, С. В. Изучение морфофункциональных свойств тромбоцитов при гипотермическом хранении/ С. В. Сидоркевич, А. Д. Касьянов, С. В. Абрамовский [и др.] // Трансфузиология. – 2022. – Т. 23. № S2. – С. 51-53.
7. Касьянов, А.Д. Исследование качества и безопасности концентрата тромбоцитов при холодовом хранении / А. Д. Касьянов, И. С. Голованова, С. В. Абрамовский [и др.] // Вестник гематологии. – 2022. – Т. 18. № 1. – С. 42.
8. Патент № 205364 Российская Федерация МПК В64D 1/08, В64С 39/02. «Мобильный термоконтейнер для транспортировки биологических материалов», заявка №2021105391, дата государственной регистрации 12.07.2021г. Абрамовский Станислав Владимирович (RU), Добрецов Константин Григорьевич (RU), Лобанов Сергей Александрович (RU), Иванова Галина Геннадьевна (RU). Заявитель – Абрамовский Станислав Владимирович(RU).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДФ – аденозиндифосфат

АТФ – аденозинтрифосфат

ДМАЦ – диметилацетамид

ДМСО – диметилсульфоксид

ЗФР – забуференный физиологический раствор

ИЛ – интерлейкин

КТ – концентрат тромбоцитов

КТa – концентрат тромбоцитов, полученный методом цитафереза

ТА-РТПХ – трансфузионно-ассоциированная реакция «трансплантат против хозяина»

ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

DAMPs – damage-associated molecular patterns, молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждением

EDQM – European Directorate for the Quality of Medicines, Европейский директорат по качеству медицинских препаратов

GP1ba – glycoprotein 1ba, гликопротеин 1ba

GP1b/3a – glycoprotein GP1b/3a, мембранный гликопротеин 1b/3a

HLA – human leukocyte antigen, человеческий лейкоцитарный антиген

HPA – human platelet antigen, человеческий тромбоцитарный антиген

NETs – neutrophil extracellular traps, нейтрофильные внеклеточные ловушки

PAS – platelet additive solution, добавочный раствор тромбоцитов

TRALI – transfusion-related acute lung injury, острое трансфузионно-ассоциированное поражение легких

vWF – von Willebrand factor, фактор фон Виллебранда