

ОПТИМАЛЬНЫЕ УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ КОНЦЕНТРАТА ТРОМБОЦИТОВ С УЧЕТОМ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ: ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

¹Г. В. Гришина*, ¹И. С. Голованова, ¹Д. В. Ласточкина, ¹А. Д. Касьянов, ^{1,2}С. С. Бессмельцев

¹Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

²Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

ВВЕДЕНИЕ. Качество заготовленных гемотрансфузионных компонентов в значительной степени достигается эффективным применением современного оборудования, рациональным использованием донорского потенциала, а также внедрением новых трансфузиологических технологий. Однако поддержание метаболических свойств тромбоцитов, наряду с минимальной активацией в течение актуального времени хранения, остается проблемой в службах переливания крови.

ЦЕЛЬ. Оценить, учитывая сроки хранения в условиях разных температурных режимов, уровень метаболизма в концентрате тромбоцитов (КТ), заготовленном в плазме и в добавочном растворе SSP⁺.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Объектом исследования являлись 20 образцов КТ, заготовленных методом автоматического афереза в плазме, и столько же – в добавочном растворе SSP⁺ (MascoPharma, Франция) в условиях пониженной температуры (4 ± 2 °C) в день заготовки и на сроках хранения до 15 сут. В режиме комнатной температуры в исследование включено 25 образцов КТ в плазме, 31 – в добавочном растворе SSP⁺ в день заготовки и на 5-е сутки хранения. Всего исследовано 96 образцов КТ. Количество тромбоцитов определяли на автоматическом гематологическом анализаторе Medonic M20 (Швеция). Параметры метаболизма тромбоцитов *in vitro* (рН, уровни глюкозы и лактата) измеряли с помощью анализатора газов крови ABL-800 Flex (Radiometer, Дания). Для идентификации количества тромбоцитарных микрочастиц использовали метод проточной цитометрии с анти-CD41 – APC (Clone MEM-06) к поверхностным маркерам тромбоцитов на анализаторе CytoFlex (Beckman Coulter, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Выявлены возможности и преимущества рационального подхода к переливанию ТК с учетом среды содержания, степени активации и температурного режима хранения тромбоцитов для оптимизации заготовки компонента. Данные, полученные на 1–5-е сутки при холодном хранении КТ, совпадают с исследованием хранения при регламентированной температуре 22 ± 2 °C и постоянном помешивании. Особое внимание уделено количеству тромбоцитарных микрочастиц к концу срока хранения. Обращает на себя внимание, что их содержание в обеих группах значительно возросло по сравнению с исходным, что свидетельствует об усилении активации тромбоцитов к концу срока хранения.

ОБСУЖДЕНИЕ. В результате оценки метаболической активности выявлено, что, независимо от среды хранения и температурных режимов, тромбоциты сохраняли метаболическую активность в течение 5 сут, не выходя за пределы регламентированных значений рН. Содержание микрочастиц является показателем доли активных тромбоцитов в данном концентрате. Вероятно, регулярные донации у активных доноров потенциально могут быть связаны с клеточной активацией и повышением количества циркулирующих микрочастиц в КТ. Данные проведенного исследования подчеркивают необходимость разработки и обоснования требований к заготовке и хранению КТ с учетом статуса активации на основе скрининга микрочастиц у доноров. Возможность дифференцировки КТ на основе скрининга содержания микрочастиц, образующихся в результате активации, будет способствовать повышению эффективности и безопасности трансфузионной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Концентраты тромбоцитов имеют короткий срок годности и часто находятся в ограниченном количестве. Управление запасами КТ, основанное на анализе содержания тромбоцитов и микрочастиц, является перспективной стратегией, что немаловажно и для специалистов морских отраслей. Оценка статуса активации КТ по уровню содержания микрочастиц позволит улучшить качество и эффективность проводимой трансфузионной терапии и оптимизировать использование востребованного компонента крови.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: морская медицина, трансфузия, концентрат тромбоцитов, КТ, микрочастицы

*Для корреспонденции: Гришина Галина Викторовна, e-mail: reger201309@mail.ru

*For correspondence: Galina V. Grishina, e-mail: reger201309@mail.ru

© Авторы, 2025. Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Научно-исследовательский институт промышленной и морской медицины Федерального медико-биологического агентства». Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа» в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при указании автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>

Для цитирования: Гришина Г. В., Голованова И. С., Ласточкина Д. В., Касьянов А. Д., Бессмельцев С. С. Оптимальные условия хранения концентрата тромбоцитов с учетом метаболической активности: оригинальная статья // *Морская медицина*. 2025. Т. 11, № 2. С. 83–95, doi: <https://dx.doi.org/10.22328/2413-5747-2025-11-2-83-95>;

EDN: <https://elibrary.ru/CYRGGG>

For citation: *Grishina G. V., Golovanova I. S., Lastochkina D. V., Kasyanov A. D., Bessmeltsev S. S.* Optimal storage conditions of platelet concentrate considering metabolic activity: original article // *Marine Medicine*. 2025. Vol. 11, № 2. P. 83–95, doi: <https://dx.doi.org/10.22328/2413-5747-2025-11-2-83-95>; EDN: <https://elibrary.ru/CYRGGG>

OPTIMAL STORAGE CONDITIONS OF PLATELET CONCENTRATE CONSIDERING METABOLIC ACTIVITY: ORIGINAL ARTICLE

¹Galina V. Grishina *, ¹Irina S. Golovanova, ¹Daria V. Lastochkina, ¹Andrey D. Kasyanov,
^{1,2}Stanislav S. Bessmeltsev

¹Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russia

²I. I. Mechnikov North-West State Medical University, St. Petersburg, Russia

INTRODUCTION. The quality of procured hemotransfusion components is largely achieved by the effective application of modern equipment, rational use of donor potential, as well as the introduction of new transfusion technologies. However, maintaining the metabolic properties of platelets, along with minimal activation during the actual storage time, remains a problem in blood transfusion services.

OBJECTIVE. To evaluate, considering storage times under different temperature conditions, the metabolic level in platelet concentrate (PC) prepared in plasma and in SSP+ supplement solution.

MATERIALS AND METHODS. The object of the study were 20 PC samples prepared by automatic apheresis in plasma and the same number in SSP+ supplemental solution (MacoPharma, France) under conditions of reduced temperature (4 ± 2 °C) on the day of preparation and for storage periods up to 15 days. In the room temperature regime, 25 PT samples in plasma and 31 in SSP+ supplement solution were included in the study on the day of preparation and on the 5th day of storage. A total of 96 PC samples were investigated. The number of platelets was determined on the automatic hematological analyzer Medonic M20 (Sweden). Parameters of platelet metabolism in vitro (pH, glucose and lactate levels) were measured using a blood gas analyzer ABL-800 Flex (Radiometer, Denmark). To identify the number of platelet microparticles we used the method of flow cytometry with anti-CD41 - APC (Clone MEM-06) to platelet surface markers on a CytoFlex analyzer (Beckman Coulter, USA).

RESULTS. The possibilities and advantages of a rational approach to PC transfusion were revealed, taking into account the medium of content, degree of activation and temperature regime of platelet storage to optimize the component procurement. The data obtained on the 1st–5th day during cold storage of PC coincide with the study of storage at a regulated temperature of 22 ± 2 °C and constant stirring. Special attention is paid to the amount of platelet microparticles by the end of the storage period. It is noteworthy that their content in both groups significantly increased compared to the initial one, indicating an increase in platelet activation by the end of the storage period.

DISCUSSION. The evaluation of metabolic activity revealed that, regardless of storage medium and temperature conditions, platelets retained metabolic activity for 5 days without exceeding the regulated pH values. The content of microparticles is an indicator of the proportion of active platelets in a given concentrate. It is likely that regular donations from active donors could potentially be associated with cellular activation and an increase in the number of circulating microparticles in PC. The data from this study emphasize the need to develop and justify requirements for harvesting and storage of PC with regard to activation status based on screening of microparticles in donors. The possibility of differentiating PC based on screening of the content of microparticles resulting from activation will help to improve the efficiency and safety of transfusion therapy.

CONCLUSION. Platelet concentrates have a short shelf life and are often in limited quantities. PC stock management based on platelet and microparticle content analysis is a promising strategy, which is also important for marine professionals. Assessment of PC activation status by the level of microparticle content will improve the quality and efficiency of the transfusion therapy performed and optimize the use of the sought-after blood component.

KEYWORDS: marine medicine, transfusion, platelet concentrate, PC, microparticles

Введение. Для обеспечения эффективности трансфузий первостепенным является соответствующее качество концентрата тромбоцитов (КТ). В настоящее время существует множество методов лабораторной диагностики, позволяющих оценивать функциональную активность тромбоцитов. Однако процесс заготовки и хранения сопряжен с риском развития преждевременной активации и повреждения тромбоцитов, что может иметь серьезные клинические последствия. В тромбоцитах возникает ряд биохимических, структурных и функ-

циональных изменений, которые происходят в результате сбора крови, механических манипуляций во время производства и условий хранения до переливания. Регулярные донации у кадровых доноров потенциально также можно связать с клеточной активацией и повышением количества циркулирующих микрочастиц (МЧ). Предположительно, многие факторы влияют на везикуляцию и их образование, к ним относятся возраст, пол, индекс массы тела и использование лекарств. Для оценки функциональной активности тромбоцитов в процессе хранения предлагается ряд методов: среди них анализ морфологии тромбоцитов, оценка маркеров активации на поверхности тромбоцитов, ответ на гипотонический шок, оценка митохондриальной активности и характеристика метаболических изменений (рН, уровень лактатдегидрогеназы и т. д.), оценка процесса везикуляции, образование МЧ [1–5].

Все процессы активации, внутриклеточных перестроек, секреции требуют высоких затрат энергии, пластического и регуляторного субстрата. Для перехода в активированное состояние тромбоцитам необходим высокоэффективный источник энергии, который обеспечивается за счет выработки аденозинтрифосфата (АТФ). Процессами, которые обеспечивают тромбоциты необходимой энергией, являются анаэробное окисление глюкозы и окислительное фосфорилирование. Как митохондриальное окислительное фосфорилирование, так и гликолиз высокоактивны в тромбоцитах, и одновременное ингибирование этих метаболических процессов прекращает агрегацию тромбоцитов [2]. Скорость гликолиза увеличивается по мере снижения напряжения кислорода. При этом базальный метаболизм субстратов для образования энергии происходит за счет аэробного гликолиза [3]. В тромбоцитах процесс, связанный с переключением метаболизма пирувата, не является совершенным, и образование лактата из пирувата происходит даже в аэробных условиях. Показано наличие функционального и активного митохондриального окислительного фосфорилирования на ранних стадиях агрегации [4]. Разные агонисты по-разному стимулируют реакции образования энергии тромбоцитами: тромбин активирует ферменты как гликолиза, так и процессы окислительного фосфорилирования; метаболизм арахидоновой кислоты обеспечивает в основном окис-

лительное фосфорилирование, но в меньшей степени, чем тромбин; коллаген же индуцирует повышение активности ключевых ферментов гликолиза [5]. Тромбинзависимая активация тромбоцитов инициирует метаболическое перепрограммирование тромбоцитов в сторону аэробного гликолиза, повышенного окисления жирных кислот и глутаминолиза, что полностью способно удовлетворить энергетические потребности, налагаемые агрегацией, и подчеркивает метаболическую пластичность тромбоцитов.

Требования к качеству тромбоцитов, заготовленных различными методами, определены национальными и международными рекомендациями. Уровень рН в КТ может служить показателем жизнеспособности тромбоцитов и является косвенным индикатором бактериальной контаминации. Для достижения оптимального газообмена во время хранения в режиме комнатной температуры помешивание КТ достаточно эффективно. Измерение уровня рН в КТ является одной из обязательных опций контроля качества этого компонента крови. Одной из причин снижения эффективности трансфузии тромбоцитов и сокращения срока их хранения является окислительный стресс. Генерация митохондриальных активных форм кислорода может отрицательно влиять на функцию и жизнеспособность тромбоцитов во время хранения. Лактат, вырабатываемый митохондриями, является вероятным ключевым медиатором, регулирующим выработку активных форм кислорода. В результате окислительного стресса образуется оксид азота, который увеличивает активацию тромбоцитов и клеточную продукцию реактивных форм кислорода (АФК). Во время хранения при комнатной температуре (КТ, 20–24 °С) усиливается гликолиз и снижается функция митохондрий, что приводит к истощению глюкозы, увеличению продукции лактата и, как следствие, закислению тромбоцитов. Таким образом, измерение лактата и глюкозы дает представление об интенсивности гликолиза, происходящего в клетках. Генерация лактата приводит к образованию ионов водорода, которые подкисляют тромбоциты, снижая рН. Метаболомным анализом продемонстрировано, что глюкоза [6] преобразуется исключительно в лактат посредством гликолиза со сниженной функцией митохондрий в течение первых трех дней хра-

нения, но к концу срока годности, когда субстраты для гликолиза истощаются, окислительное фосфорилирование увеличивается для генерирования АТФ. Исследования показывают, что потеря жизнеспособности тромбоцитов тесно связана с повышением уровня лактата в сочетании с изменениями рН и снижением уровня глюкозы. Как только рН падает ниже 6,1, возврат к исходной форме невозможен. При хранении тромбоцитов в режиме КТ 20–24 °С метаболические процессы ускоряются.

Одним из потенциальных способов снижения метаболизма в КТ является их хранение в режиме сниженной температуры. Более того, криоконсервация и холодное хранение были предложены в качестве потенциальных методов продления срока годности КТ за счет снижения метаболизма тромбоцитов [7]. Хранящиеся в холоде тромбоциты лицензированы в США и Норвегии для определенных показаний в течение 14 дней.

Однако низкая температура также вызывает активацию тромбоцитов, сопровождающуюся высвобождением содержимого тромбоцитарных гранул под воздействием фосфатидилсерина [8]. Кроме того, низкая температура оказывает значительное влияние на клеточный метаболизм тромбоцитов [9–11]. Показано значимое снижение агрегационных свойств тромбоцитов при холодном хранении с индуктором аденозиндифосфата (АДФ), достигшее максимума к концу срока наблюдения. Эти данные свидетельствуют о снижении уровня метаболизма тромбоцитов при длительном холодном хранении. Метаболическое состояние тромбоцитов сильно зависит от функции или дисфункции митохондрий, поскольку образование АТФ в тромбоцитах более эффективно посредством окислительного фосфорилирования, чем анаэробного гликолиза. [12, 13]. Следовательно, тромбоцитам необходимо адаптировать свой энергетический метаболизм для образования сгустка, преодолевая при этом ограниченный доступ к кислороду и питательным веществам. Результаты подтверждают данные J. A. Wun и соавт. [11], которые показали лучшую сохранность митохондрий и хорошую корреляцию между функцией тромбоцитов и функцией митохондрий в тромбоцитах, хранящихся в условиях холода.

Тромбоциты обладают значительной метаболической универсальностью. Существует связь

между активацией тромбоцитов и их метаболизмом. Для перехода между состоянием покоя и активированным состоянием тромбоцитам требуется метаболическая гибкость для поддержки функциональных изменений, которая заключается в способности свободно переключаться между окислением митохондриальной глюкозы и жирных кислот. Даже в условиях ограничения питательных веществ тромбоциты независимо используют глюкозу, гликоген или жирные кислоты для поддержки активации. Установлена метаболическая пластичность тромбоцитов, поскольку они содержат два отсека (внутри и снаружи митохондрии), участвующих в использовании глюкозы. Переход тромбоцитов в активированное состояние способствует быстрому поглощению глюкозы, которое можно интерпретировать как преимущественный сдвиг к аэробному гликолитическому пути, хотя отмечается и незначительное увеличение потребления кислорода. Кроме того, циркулирующие тромбоциты крови потребляют кислород и синтезируют АТФ в присутствии НАДН – субстрата, который с трудом проникает в митохондрии и не подвержен влиянию атрактилозида, ингибитора транслоказы адениннуклеотида [14].

Во время активации тромбоцитов интегрированное участие гликолиза и окислительного фосфорилирования опосредуется сигнализацией, зависящей от продукции окислительного стресса [15]. Активация тромбоцитов способствует усилению окислительного метаболизма для поддержания потребностей в энергии интенсивнее, чем один только аэробный гликолиз. Кроме того, тромбоциты обладают немитохондриальным окислительным фосфорилированием, которое может быть одним из источников химической энергии, необходимой для активации тромбоцитов. Двойная судьба глюкозы внутри активированного тромбоцита также, по-видимому, подтверждается данными о двух путях глюкозы с различными метаболическими направлениями, причем глюкоза из гликогена избирательно направляется в цикл трикарбоновых кислот и окисления, в то время как внутритроцитарная глюкоза будет превращаться в лактат через аэробный гликолиз [16]. Биоэнергетика митохондрий играет жизненно важную роль в поддержании гомеостаза и функции тромбоцитов. Вырабатываемый посредством окислительного фосфорилирования

из митохондрий тромбоцитов АТФ составляет приблизительно 85 % от общего производства энергии в покоящихся тромбоцитах. Энергетический выход, обусловленный АТФ, отвечает за поддержание целостности и функции тромбоцитов и является критическим маркером жизнеспособности тромбоцитов как *in vivo*, так и во время хранения [17, 18]. В литературе существует значительная разница во взглядах относительно метаболических путей, посредством которых тромбоциты собирают химическую энергию, необходимую для активации. Некоторые исследователи переключаются на окислительный метаболизм рассматривают как фундаментальное требование для перехода в активированное состояние [19].

Разработка детального понимания связи между активацией тромбоцитов и метаболическими изменениями имеет большое значение для улучшения качества КТ. Становится все более очевидным, что увеличение степени гликолиза намного выше в активированных тромбоцитах по сравнению с митохондриальным дыханием. Некоторые пути активации тромбоцитов могут вызывать различные степени митохондриальной дисфункции. Как положительная обратная связь уровень митохондриальной дисфункции может потенцировать образование прокоагулянтных тромбоцитов [20].

Активация тромбоцитов обычно начинается в результате воздействия на плазматическую мембрану многообразных внешних стимулов и представляет собой процесс быстрого перехода из интактного в активированное состояние. Именно благодаря способности тромбоцитов к активации реализуется их функциональное предназначение в организме. По мнению С. Sut и соавт., ключевыми гликопротеинами и маркерами активации тромбоцитов являются растворимые CD40L и CD62P, увеличение экспрессии которых происходит в процессе хранения [21]. Существенно расширяются диагностические возможности оценки качества тромбоцитов на основании определения значимого маркера активации тромбоцитов – микрочастиц тромбоцитарного происхождения, циркулирующих микрочастиц (при использовании антител против антигенов CD41/61 или CD42b) [22].

Показано, что высвобождение микрочастиц тромбоцитами (МТ) следует за активацией и увеличивается по мере старения тромбоци-

тарных компонентов. Появляется все больше доказательств того, что выработка МТ запускается во время донации, разделения на компоненты и хранения крови, что может привести к тромботическим и воспалительным побочным эффектам у реципиентов. Количество МТ увеличивается в результате активации коагуляционного каскада или системы комплемента, а также под действием апоптотических сигналов или сдвиговых сил. Процессы формирования мембранных микрочастиц с последующим их высвобождением вследствие активации или апоптоза тромбоцитов негативно влияют на КТ [23]. Методы экстракции МТ и технологии обнаружения до сих пор не имеют признанной стандартной спецификации. Показателем доли активных тромбоцитов является содержание микрочастиц в данном концентрате. В большинстве случаев увеличение МЧ – следствие и маркер активации тромбоцитов. Важно признать, что центрифугирование, условия хранения и антикоагулянты влияют на измерения МТ и неизбежно вызывают преаналитические изменения в количестве и размерах МТ, определяемых с помощью точной цитометрии [24].

Цель. Оценить, учитывая сроки хранения в условиях разных температурных режимов, уровень метаболизма в КТ, заготовленном в плазме и в добавочном растворе SSP⁺.

Материалы и методы. Объектом исследования являлись образцы КТ, полученных методом афереза у активных (кадровых) доноров с использованием аппаратов для цитафереза Trima Accel (Terumo BCT Inc., США) и MCS⁺ (Haemonetics Corporation, США), подписавших информированное согласие на проведение процедуры. Комплектование и обследование доноров выполняли в соответствии с требованиями нормативных документов. Оценена динамика исследуемых параметров КТ при хранении в условиях двух температурных режимов в добавочном растворе SSP⁺ (MacoPharma, Франция) и в плазме. Образцы отбирали в контейнеры-спутники в день заготовки, на 5, 10 и 15-е дни хранения. Рассчитывалось количество тромбоцитов ($\cdot 10^9/л$), тромбокрит (%), средний объем тромбоцита (фл), ширина распределения тромбоцитов по объему (%). Включено 20 проб КТ в условиях пониженной температуры ($4 \pm 2^\circ C$) в плазме и 20 – в добавочном растворе. При холодном режиме хранения контейнеры с КТ помещали в холодильник для хранения

крови при температуре 4 ± 2 °C. Также при хранении в общепринятых условиях исследованы 25 образцов КТ в плазме, 31 – в добавочном растворе SSP⁺ в день заготовки и на 5-е сутки хранения. Количество тромбоцитов определяли при стандартных условиях на автоматическом гематологическом анализаторе Medonic M20 M-Series (Bouble Medical AB, Швеция). Для измерения количества тромбоцитарных микрочастиц использовали метод проточной цитометрии с анти-CD41 – APC к поверхностным маркерам тромбоцитов на анализаторе CytoFlex (Beckman Coulter, США). Лабораторные тесты выполняли с использованием медицинских изделий (оборудование, реактивы, расходные материалы), зарегистрированных в установленном порядке. Биохимические исследования, параметры уровня pH, концентрации глюкозы и лактата осуществляли с применением анализатора газов крови ABL-800 Flex (Radiometer, Дания).

Статистический анализ выполнен в программе Microsoft Excel с надстройкой Real-Statistics (by Charles Zaiontz) методами непараметрической статистики. Данные представлены как ме-

диана (Me, Q₁–Q₃). Сравнение групп в каждой временной точке проводили с помощью двустороннего парного внутригруппового и межгруппового теста Wilcoxon. Статистически значимыми считали различия, когда вероятность ошибки составляла не более 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты. Проведенные исследования при холодном хранении выявили различие в сохранности тромбоцитов в КТ-плазме и КТ-SSP⁺. Одним из важных показателей КТ является количество клеток в единице компонента. Исходное содержание тромбоцитов в периферической крови у доноров было не ниже 200×10^9 /л. Динамика изменений тромбоцитарных показателей при сравнении КТ на плазме и растворе SSP⁺, учитывая сроки наблюдения, представлена в табл. 1.

Уменьшение количества кровяных пластинок во время хранения наблюдалось в обеих группах. Обращает внимание значимое ($p < 0,05$) уменьшение количества тромбоцитов в КТ-плазме на 5-й день хранения до 69,7 % от исходного (100 %) с последующим постепенным снижением количества клеток на 10-й (67,4 %) и 15-й дни (62,4 %). Это подтверждено

Таблица 1

Изменение тромбоцитарных параметров при холодном хранении (Me, Q₁–Q₃)

Table 1

Changes in platelet parameters during cold storage (Me, Q₁–Q₃)

Показатель	Серия	Точка наблюдения, сутки			
		0-я	5-я	10-я	15-я
Количество тромбоцитов, $\cdot 10^9$ /л	Плазма	832,90 (539–1081)	560,80 (251–1207)	545,90 (271–1130)	517,50 (342–767)
	SSP+	832,60 (688–1081)	797,20 (267–1207)	789,60 (499–1131)	701,70 (431–1018)
Тромбокрит, %	Плазма	0,61 (0,446–0,74)	0,38 (0,16–0,57)	0,34 (0,18–0,53)	0,39 (0,24–0,56)
	SSP+	0,58 (0,42–0,72)	0,58 (0,20–0,88)	0,56 (0,41–0,79)	0,48 (0,30–0,71)
Средний объем тромбоцита, фл	Плазма	7,07 (6,3–8,6)	7,08 (6,5–8,3)	7,06 (6,6–7,8)	7,25 (6,7–7,9)
	SSP+	6,92 (6,1–8,2)	7,16 (6,5–8,2)	6,91 (6,3–7,9)	6,93 (6,3–7,8)
Ширина распределения тромбоцитов по объему, фл	Плазма	10,00 (9,2–11,4)	10,03 (9,2–11,9)	9,96 (9,5–11,1)	10,28 (9,5–11,3)
	SSP+	9,89 (9,0–11,5)	10,07 (9,1–11,3)	9,75 (9,0–10,9)	9,79 (9,0–11,0)

динамикой изменения тромбокриты ($63,9\% \rightarrow 55,7\% \rightarrow 47,5\%$) соответственно на 5, 10 и 15-й дни наблюдения.

При оценке метаболического профиля КТ установлено, что в группах КТ-плазмы и КТ-SSP⁺ отмечается однонаправленный характер изменений, происходящих в процессе холодового хранения. Снижение в динамике уровня глюкозы (рис. 1) сочеталось с нарастанием концентрации лактата (рис. 2). Концентрация лактата в КТ-плазме: $1,38 \pm 0,23$ ммоль/л $\rightarrow 6,06 \pm 0,33$ ммоль/л, $p < 0,05$; уровень лактата в КТ-SSP⁺ $0,87 \pm 0,14$ ммоль/л $\rightarrow 4,80 \pm 0,33$ ммоль/л, $p < 0,05$ соответственно. Потребление глюкозы и выраженную продукцию лактата отмечали в обеих группах с одинаковой интенсивностью в течение всего срока хранения.

Необходимо отметить относительно высокий уровень глюкозы в конце срока тестирования, что свидетельствует о снижении метаболических процессов. При параллельном хранении образцов КТ-SSP⁺ в условиях комнатной температуры отмечено истощение запаса глюкозы примерно к 7-му и 9-му дням хранения, концентрация лактата увеличивалась с 6 до 14 ммоль/л, что говорит в пользу режима холодового хранения КТ.

Наращение значений рН после первых суток хранения говорит о том, что реальный дефицит буферных оснований не развивался (рис. 3). После 5 сут хранения значение рН в обеих группах оставалось стабильным. В КТ-плазме: $7,31 \pm 0,02 \rightarrow 7,31 \pm 0,03$, в КТ-SSP⁺: $7,29 \pm 0,02 \rightarrow 7,28 \pm 0,02$, что свидетельствует о достаточной мощности буферных систем сред хранения. Увеличение рН было, вероятно, связано с истощением глюкозы и продолжающимся окислением ацетата, в результате чего происходит производство бикарбоната и его потребление

ионов водорода.

Таким образом, в результате оценки метаболической активности выявлено, что, независимо от среды хранения (плазма или SSP⁺), тромбоциты сохраняли метаболическую активность при температуре 4 °С в течение всего периода наблюдения (до 15 сут), не выходя за пределы регламентированных значений рН. Потребности тромбоцитов в энергии, как уже отмечалось, поддерживаются двумя метаболическими путями: анаэробным гликолизом и кислородзависимым окислительным фосфорилированием, в результате чего АТФ синтезируется более эффективно путем окислительного фосфорилирования. Гликолиз во время хранения *ex vivo* приводит к потреблению глюкозы и последующему накоплению молочной кислоты, снижая рН при отсутствии достаточной буферной емкости. Бикарбоната, присутствующего в плазме, достаточно для эффективной буферизации среды, содержащей тромбоциты, для поддержания рН в течение стандартного срока годности КТ. Кроме того, ацетат, присутствующий в SSP⁺, можно метаболизировать через окислительное фосфорилирование и обеспечить дополнительную буферную емкость за счет утилизации ионов водорода. Применение плазмозамещающего раствора SSP⁺ в холодовом режиме хранения обеспечивал стабильность кислотно-основного состояния (КОС) для КТ, несмотря на истощение бикарбонатного буфера и интенсивную продукцию лактата. Возможно, что реальный дефицит буферных оснований не развивался, и суммарная емкость буферной системы компенсировала дефицит мощности бикарбонатной буферной системы и перекрывала его [25, 26].

Полученные данные при холодовом режиме на 1–5-е сутки хранения в динамике совпадают

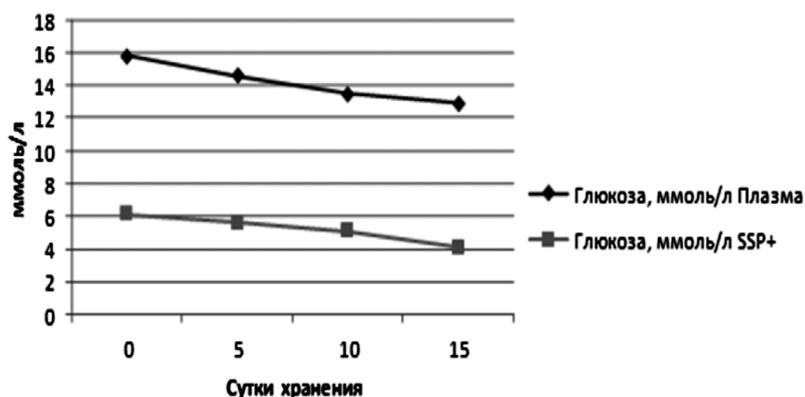


Рис. 1. Содержание глюкозы (ммоль/л) в плазме и SSP⁺ в процессе хранения
Fig. 1. Plasma glucose content (mmol/l) and SSP⁺ during storage

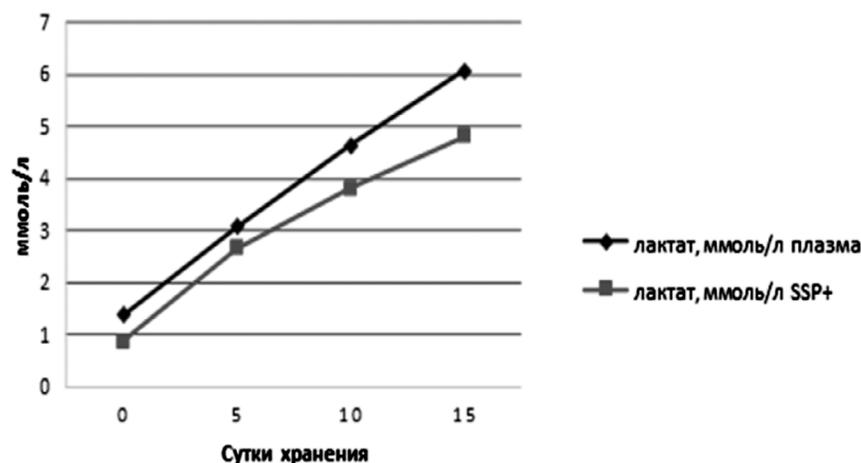


Рис. 2. Содержание лактата (ммоль/л) в плазме и SSP+ в процессе хранения
Fig. 2. Lactate content (mmol/l) in plasma and SSP+ during storage

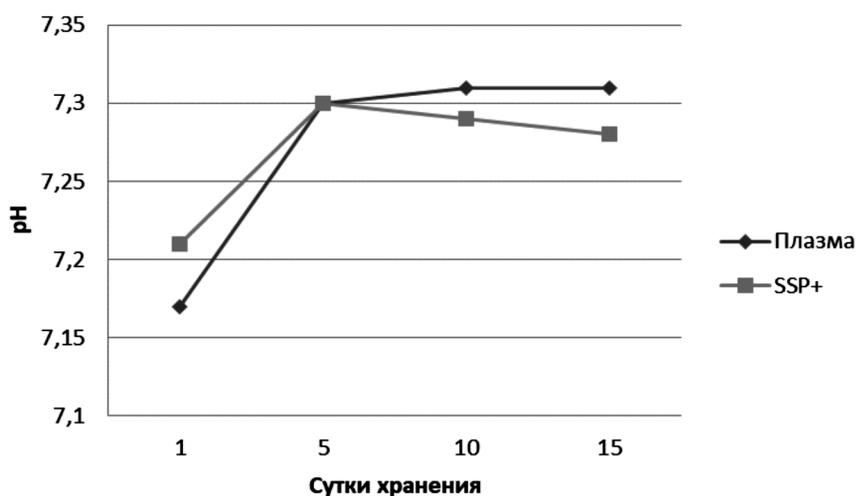


Рис. 3. Изменение рН в плазме и SSP+ в процессе хранения
Fig. 3. Change in pH in plasma and SSP+ during storage

с исследованием хранения КТ-SSP+ при регламентированной температуре 22 ± 2 °C и постоянном помешивании. Количество тромбоцитов в исследуемых нами группах КТ в день заготовки при хранении в режиме комнатной температуры значимо не отличалось и составляло на плазме $959,5 \cdot 10^9$ (504–1759) против $996,3 \times 10^9$ (581–1588) в SSP+, что отвечает принятым стандартам лабораторной оценки качества КТ. На 5-е сутки количество тромбоцитов также находилось на одном уровне: $962,2 \times 10^9$ против $979,2 \cdot 10^9$ соответственно. Оценка метаболического профиля КТ показала, что в некоторых образцах, заготовленных на плазме, рН оставался почти постоянным в течение тестируемого периода 5 сут (7,101 против 6,996). Однако с течением времени хранения все же наблюдалось незначительное понижение рН как маркера метаболических изменений и жизнеспособности тромбоцитов (рис. 4). При заготовке КТ в SSP+ к 5-м суткам хранения отмечалось снижение рН на $5,3\% \approx$ (7,101 против 6,731; $p = 0,007$). По мере

увеличения времени хранения аэробное дыхание снижается, и преобладает анаэробный гликолиз, что приводит к повышению концентрации молочной кислоты и, следовательно, снижению рН. Известно, что рН ниже 6,2 может привести к необратимому повреждению тромбоцитов. Зафиксированное снижение рН ниже принятых стандартов лабораторной оценки качества (<6,4) отмечалось в трех случаях: в одном – на плазме и в двух – в SSP+. Характеризуя уровень глюкозы в процессе хранения КТ в общепринятых условиях, отметим, что параметр значительно снижался: в 1,5 раза (19,9 против 12,38 ммоль/л) при заготовке на плазме и до 2,5 раза (7,46 против 2,67 ммоль/л) в добавочном растворе, что предполагает переход тромбоцитов в активированное состояние, способствующее выработке энергии преимущественно за счет гликолиза с незначительным повышением потребления кислорода митохондриями.

Следовательно, глюкоза является наглядным маркером для КТ, так как ее содержание пока-

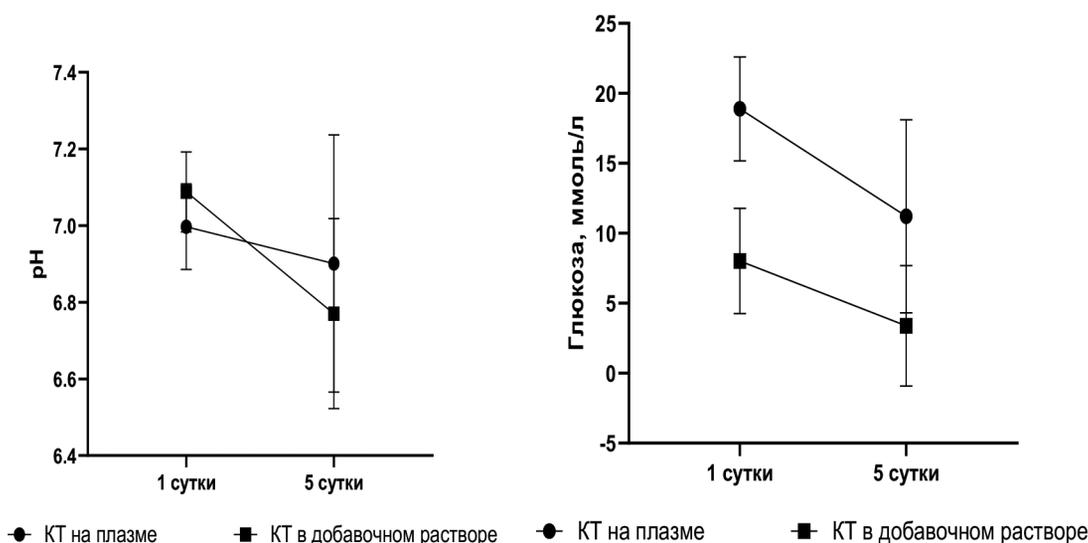


Рис. 4. Изменение pH и глюкозы в плазме и SSP+ в процессе хранения при 22 °С

Fig. 4. Changes in pH and glucose in plasma and SSP+ during storage at 22 °С

зывает наличие питательного (энергетического) субстрата при хранении тромбоцитов, который необходим для поддержания процессов метаболизма на достаточном уровне. В течение времени хранения (1–5-е сутки) выявлено непрерывное снижение глюкозы и повышение уровня лактата, что указывает на активацию метаболических процессов при хранении КТ в общепринятых условиях при 22 °С (см. рис. 4, рис. 5). Показано, что тромбоциты метаболизируют глюкозу через гликолитический путь и к 5-му дню хранения параметр составляет 62,2 % (как доля от соответствующих свежих образцов) – в КТ на плазме и соответственно 35,8 % в добавочном растворе. Известно, что низкие уровни глюкозы могут негативно влиять на процессы метаболизма тромбоцитов, приводя к накоплению лактата, которое, в свою очередь, приводит к изменению pH и ацидозу. Уровень лактата (как процент прироста от соответствующих свежих образцов) значимо возрос и был в 2 раза меньше на плазме (1,86 против 11,2 ммоль/л), чем в добавочном растворе (0,85 против 10,02 ммоль/л). Следовательно, к 5-м суткам хранения в КТ в добавочном растворе отмечается активация тромбоцитов и, вероятно, частичная потеря их функциональной активности, что подтверждается значительным накоплением лактата и снижением уровня pH.

При этом значение микрочастиц в КТ на плазме после заготовки было на уровне 9209,9 против 17 531 в SSP+ ($p = 0,059$). В то же время количество тромбоцитарных МЧ к концу срока

хранения в обеих группах значительно возросло по сравнению с исходным: 35 570 (10 780–74 905) на плазме против 45 656 (13 616–89 451) – в добавочном растворе ($p = 0,006$), что свидетельствует об активации тромбоцитов. Внутри групп также отмечено повышение активации тромбоцитов и концентрации тромбоцитарных микрочастиц к концу срока хранения ($p < 0,001$).

Содержание микрочастиц является показателем доли активных тромбоцитов в данном концентрате. Вероятно, регулярные донации у активных доноров потенциально могут быть связаны с клеточной активацией и повышением количества циркулирующих МЧ в КТ. Содержание микрочастиц в КТ, заготовленных на плазме, было ниже в сравнении с КТ в добавочном растворе. Видимо, заготовка КТ в добавочном растворе приводит в конце срока хранения к активации тромбоцитов. Данное явление может говорить о возможном влиянии вида заготовки на степень активации тромбоцитов. Кроме того, при заготовке КТ использовали два вида сепаратора. К концу срока хранения уровень микрочастиц в КТ, заготовленных на Trima Accel, значимо превышал это значение при использовании MCS+ ($p = 0,003$). Вероятно, при заготовке на аппарате MCS+ (Haemonetics Corporation, США) активированных тромбоцитов образуется меньше из-за большего объема центрифугируемой крови и меньшего повреждения клеток. Тромбоциты вымываются из колокола силой плазмы, поэтому активирован-

ные тромбоциты, например, в силу специфики донора, не вымываются в конечный мешок.

Обсуждение. Факторы, оказывающие влияние на качество КТ, многообразны и включают не только исходное количество донорских клеток, но и метод получения, условия хранения и характеристики используемого оборудования [27, 28]. Необходимо найти «золотую середину» между продлением времени хранения тромбоцитов, функцией *in vitro* и *in vivo*, а также жизнеспособностью *in vivo*, что является важной составляющей для последующей трансфузионной терапии КТ.

В первые периоды пандемии в 2019 г. имели место серьезные опасения по поводу нехватки компонентов крови [29, 30]. В США было получено несколько экстренных разрешений на продление срока годности КТ с использованием холододового хранения. В феврале 2020 г. Техасский центр крови и тканей получил лицензию на производство и распространение тромбоцитов, хранящихся в холоде в течение 14 дней. Кроме того, в клинике Майо в Рочестере патогенинактивированные тромбоциты после 5 дней хранения разрешили перевести в холододовый режим еще на 9 дней. В общей сложности 61 единица этих отложенных тромбоцитов, хранящихся в холодильнике, была перелита 40 пациентам. Большинству этих пациентов были сделаны операции на сердце. Результаты этих переливаний показали, что у реципиентов наблюдался адекватный гемостаз, сопоставимый с данными пациентов, получав-

ших тромбоциты, хранящиеся в регламентированных условиях. Также не было задокументированных трансфузионных реакций, связанных с переливанием тромбоцитов, хранящихся в холодильнике [31]. Сохранность функциональной способности тромбоцитов, общий объем трансфузий, количество посттрансфузионных реакций и осложнений, продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии и летальность были сопоставимы между пациентами, получавшими КТ, при использовании двух разных условий хранения [32]. Так, и в нашем исследовании *in vitro* при обоих температурных режимах на 5-е сутки хранения в динамике мы получили сопоставимые результаты.

Тромбоциты являются метаболически активными форменными элементами крови, образующимися из мегакариоцитов. Развитие морфологических и метаболических изменений в течение периода хранения известно как повреждение накопления тромбоцитов. Общепринятые стандартные условия хранения КТ: при температуре 20–24 °С, в проницаемых для кислорода пластиковых пакетах с непрерывным перемешиванием в течение максимум 7 дней из-за постепенной потери качества и возможности роста бактерий. К достоинствам холододового режима относится увеличенное время хранения, отсутствие необходимости постоянного помешивания, снижение риска микробной контаминации, простота логистики [9]. При хранении тромбоцитов в холододовом режиме снижается потребление глюкозы и выработка лактата посредством гликолиза [10]. Кроме того, холододовые тромбоциты, хранящиеся в добавочном растворе, потребляют значительно меньше глюкозы по сравнению с хранившимися в плазме. Вероятно, это связано с заменой глюкозы на ацетат в качестве источника энергии, вместо глюкозы при одновременном снижении выработки лактата.

Дополнительными методами обеспечения качества и безопасности КТ являются: фильтрационная элиминация лейкоцитов; использование взвешивающих растворов для хранения тромбоцитов, позволяющих увеличить срок хранения тромбоцитов при положительной температуре; контроль бактериальной контаминации; редукция патогенов [33]. В дополнение к сказанному выше отметим, что изучение МЧ может быть эффективным инструментом в процессе оценки качества

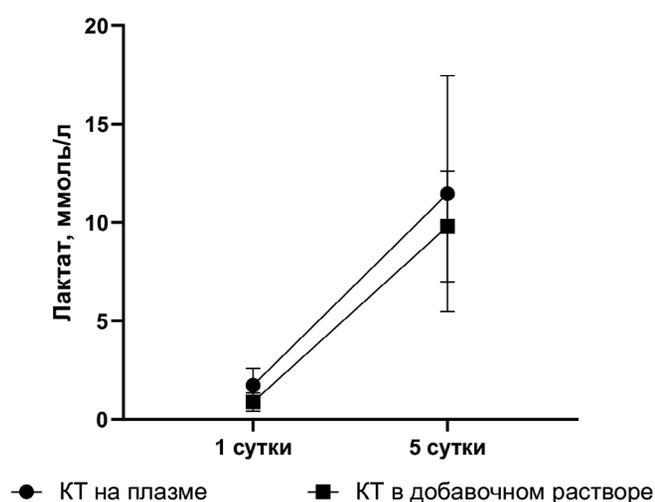


Рис. 5. Изменение лактата в плазме и SSP+ в процессе хранения при 22 °С

Fig. 5. Changes in plasma lactate and SSP+ during storage at 22 °С

КТ и ожидаемого эффекта его применения. Существенно расширяются диагностические возможности оценки качества тромбоцитов на основании определения значимого маркера активации тромбоцитов – микрочастиц тромбоцитарного происхождения, циркулирующих микрочастиц (при использовании антител против антигенов CD41/61 или CD42b). Благодаря своему строению и биохимическому составу МЧ могут участвовать в передаче разнообразных активирующих стимулов при развитии иммунного ответа, воспалительных реакций и тромбоцитарных состояний [34–36]. Микрочастицы, вызванные хранением, связаны с повышенной агрегацией тромбоцитов и модуляцией иммунной системы. Обращает на себя внимание участие тромбоцитарных микрочастиц в иммунологических реакциях с опосредованной продукцией провоспалительных цитокинов и липидных медиаторов. Кроме того, повышенное содержание тромбоцитарных МЧ в КТ свидетельствует о менее продолжительной жизни и циркуляции донорских тромбоцитов в кровяном русле реципиента. В большинстве случаев увеличение МЧ является следствием и маркером внутрисосудистой активации тромбоцитов. Однако немаловажным фактором является их возможная роль в развитии трансфузиологических осложнений за счет потенциального провоспалительного эффекта в присутствии иммуноглобулина и компонентов комплемента.

Сведения об авторах:

Гришина Галина Викторовна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник НИЛ гемотрансфузионных технологий, Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА РФ; 191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16; SPIN:4269-7329; ORCID: 0000-0003-4842-2504; e-mail: reger201309@mail.ru

Ласточкина Дарья Вячеславовна – младший научный сотрудник НИЛ гемотрансфузионных технологий, Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России; 191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16; SPIN: 2034-6955; ORCID: 0000-0002-2727-1092; e-mail: bloodscience@mail.ru

Касьянов Андрей Дмитриевич – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИЛ гемотрансфузионных технологий, Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России; 191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16; SPIN:4955-8154; ORCID: 0000-0002-3597-664X; e-mail: bloodscience@mail.ru

Голованова Ирина Станиславовна – научный сотрудник НИЛ гемотрансфузионных технологий, Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России; 191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16; SPIN:9691-0557; ORCID: 0000-0002-1677-1956; e-mail: bloodscience@mail.ru

Бессмельцев Станислав Семенович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель научных исследований, Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России; 191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16; SPIN:4955-1364; ORCID: 0000-0002-6013-2422; e-mail: bessmeltsev@niigt.ru

Author information:

Galina V. Grishina – Cand. of Sci. (Biol.), senior researcher at the Research Laboratory of Blood Transfusion Technologies, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation; 191024, Saint Petersburg, 2nd Sovetskaya Str., 16; ORCID: 0000-0003-4842-2504; e-mail: reger201309@mail.ru

Daria V. Lastochkina – Junior Researcher, Research Laboratory of Blood Transfusion Technologies, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation; 191024, Saint Petersburg, 2nd Sovetskaya Str., 16; ORCID: 0000-0002-2727-1092; e-mail: bloodscience@mail.ru

Заключение. В результате оценки метаболического профиля выявлено, что, независимо от среды хранения и температурных режимов, тромбоциты сохраняли метаболическую активность в течение 5 сут, не выходя за пределы регламентированных значений рН. Данные проведенного исследования подчеркивают необходимость разработки и обоснования требований к заготовке и хранению КТ с учетом статуса активации на основе скрининга микрочастиц у доноров, что немаловажно и для специалистов морских отраслей. Оценка статуса активации КТ по уровню содержания микрочастиц позволит улучшить качество и эффективность проводимой трансфузионной терапии. К концу срока хранения в КТ отмечается значимое увеличение количества циркулирующих МЧ тромбоцитарного происхождения, что может свидетельствовать об активации тромбоцитов и потере их функциональной активности, и в конечном итоге – к снижению ожидаемого терапевтического эффекта от применения КТ. Определение количества тромбоцитарных МЧ с помощью проточной цитометрии может быть перспективным методом оценки качества тромбоконцентратов. Переливание неактивированных тромбоцитов для пациентов гематологического и онкологического профиля позволит снизить риск развития у них рефрактерности и положительно влиять на течение и исход заболевания.

Andrey D. Kasyanov – Can. of Sci. (Med.), leading Researcher, Research Laboratory of Blood Transfusion Technologies, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation; 191024, Saint Petersburg, 2nd Sovetskaya Str., 16; ORCID: 0000-0002-3597-664X; e-mail: bloodscience@mail.ru

Irina S. Golovanova – Researcher, Research Laboratory of Blood Transfusion Technologies, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; 191024, Saint Petersburg, 2nd Sovetskaya Str., 16; ORCID: 0000-0002-1677-1956; e-mail: bloodscience@mail.ru

Stanislav S. Bessmeltsev – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Worker of the Russian Federation, Head of Scientific Research, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation, 191024, Saint Petersburg, 2nd Sovetskaya Str., 16; ORCID: 0000-0002-6013-2422; e-mail: bessmeltsev@yandex.ru

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Наибольший вклад распределен следующим образом: концепция и дизайн – Г. В. Гришина, Д. В. Ласточкина, И. С. Голованова, А. Д. Касьянов; статистическая обработка материала – Г. В. Гришина, Д. В. Ласточкина; подготовка рукописи – Г. В. Гришина, И. С. Голованова, Д. В. Ласточкина, С. С. Бессмельцев.

Author contribution. All authors according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

Special contribution: GVG, DVL, ISG, ADK concept and design; GVG, DVL statistical processing of the material; GVG, ISG, DVL, SSB – preparation of the manuscript.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России (протокол № 15 от 4 апреля 2024 года).

Compliance with ethical standards: the study was approved by the ethics committee of the Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medico-Biological Agency of Russian Federation.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Финансирование: Работа выполнена в рамках НИР по гос. заданию № 124031500048-8.

Funding: The work was carried out within the framework of research and development work under State assignment No. 124031500048-8.

Поступила/Received: 03.03.2025

Принята к печати/Accepted: 15.06.2025

Опубликована/Published: 30.06.2025

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Maurer-Spurej E., Chipperfield K. Past and future approaches to assess the quality of platelets for transfusion. *Transfus Med Rev*, 2007, 21(4), pp. 295–306. doi: 10.1016/j.tmr.2007.05.005.
- Holmsen H., Setkowsky C. A., Day H. J. Влияние антимицина и 2-дезоксиглюкозы на адениновые нуклеотиды в тромбоцитах человека. Роль метаболического аденозинтрифосфата в первичной агрегации, вторичной агрегации и изменении формы тромбоцитов. *Biochem J*, 1974, Vol. 144, pp. 385–396.
- Kramer P. A., Ravi S., Chacko B., Johnson M. S., Darley-Usmar V. M. A review of the mitochondrial and glycolytic metabolism in human platelets and leukocytes: implications for their use as bioenergetics biomarkers. *Redox Biol*, 2014, Vol. 10, No. 2, pp. 206–210.
- Ravi S., Chacko B., Sawada H., Kramer P. A., Johnson M. S., Benavides G. A., et al. Metabolic Plasticity in Resting and Thrombin Activated Platelets. *PLoS ONE*, 2015, 10(4), e 0123597.
- Corona de la Peña N., Gutiérrez-Aguilar M., Hernández-Reséndiz I., Marín-Hernández A., Rodríguez-Enriquez S. Glycoprotein Ib activation by thrombin stimulates the energy metabolism in human platelets. *PLoS One*, 2017, 12(8), e 0182374.
- Paglia G., Sigurjónsson Ó. E., Rolfsson Ó., Valgeirsdóttir S., Hansen M. B., Brynjólfsson S., Gudmundsson S., Pálsson B.O. Comprehensive metabolomic study of platelets reveals the expression of discrete metabolic phenotypes during storage. *Transfusion*, 2014, Vol. 54, 2911–2923. doi:10.1111/trf.12710.
- George C. E., Saunders C. V., Morrison A., Scorer T., Jones S., Dempsey N. C. Cold stored platelets in the management of bleeding: is it about bioenergetics? *Platelets*, 2023, 34(1), pp. 2188969. doi: 10.1080/09537104.2023.2188969. PMID: 36922733.
- Reddoch K. M., Pidcoke H. F., Montgomery R. K., et al. Hemostatic function of apheresis platelets stored at 4 C and 22 C. *Shock*, 2014, Vol. 41, No. 1(01), pp. 54–61.
- Braathen H., Sivertsen J., Lunde T. H. F., et al. In vitro quality and platelet function of cold and delayed cold storage of apheresis platelet concentrates in platelet additive solution for 21 days. *Transfusion*, 2019, Vol. 59, No. 8, pp. 2652–2661.
- Getz T. M., Montgomery R. K., Bynum J. A., et al. Storage of platelets at 4 °C in platelet additive solutions prevents aggregate formation and preserves platelet functional responses. *Transfusion*, 2016, Vol. 56, No. 6, pp.1320–1328.
- Bynum J. A., Meledeo M. A., Getz T. M., Rodriguez A. C., Aden J. K., Cap A. P., Pidcoke H. F. Bioenergetic profiling of platelet mitochondria during storage: 4°C storage extends platelet mitochondrial function and viability. *Transfusion*, 2016, Vol. 56, Suppl 1, S76–S84. doi: 10.1111/trf.13337. PMID: 27001365.

12. Zharikov S., Shiva S. Platelet Mitochondrial Function: From Regulation of Thrombosis to Biomarker of Disease. *Biochem. Soc. Trans*, 2013, Vol. 41, pp.118–123. doi: 10.1042/BST20120327.
13. Ravera S., Signorello M. G., Bartolucci M., Ferrando Ravera S., Signorello M. G., Panfoli I. Platelet Metabolic Flexibility: A Matter of Substrate and Location. *Cells*, 2023, 12(13), pp. 1802. doi: 10.3390/cells12131802.
14. Ravera S., Signorello M. G., Bartolucci M., Ferrando S., Manni L., Caicci F., Calzia D., Panfoli I., Morelli A., Leoncini G. Extramitochondrial Energy Production in Platelets. *Biol. Cell*, 2018, Vol. 110, pp. 97–108. doi: 10.1111/boc.201700025.
15. Fuentes E., Araya-Maturana R., Urrea F. A. Regulation of mitochondrial function as a promising target in platelet activation-related diseases. *Free Radic Biol Med*, 2019, Vol. 136, pp.172–182. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.007.
16. Prakhya K. S., Vekaria H., Coenen D. M., Omali L., Lykins J., Joshi S., Alfar H.R., Wang Q.J., Sullivan P., Whiteheart S.W. Platelet Glycogenolysis Is Important for Energy Production and Function. *Platelets*, 2023, Vol. 34, pp. 2222184. doi: 10.1080/09537104.2023.2222184.
17. Flora GD, Nayak MK, Ghatge M, Chauhan AK. Metabolic targeting of platelets to combat thrombosis: dawn of a new paradigm? *Cardiovasc Res*, 2023, 119(15), pp. 2497–2507. doi: 10.1093/cvr/cvad149.
18. Aibibula M., Naseem K. M., Sturme R. G. Glucose Metabolism and Metabolic Flexibility in Blood Platelets. *J. Thromb. Haemost.*, 2018, Vol. 16, pp. 2300–2314. doi: 10.1111/jth.14274.
19. Sake C. L., Metcalf A. J., Meagher M., Di Paola J., Neeves K. B., Boyle N. R. Isotopically Nonstationary ¹³C Metabolic Flux Analysis in Resting and Activated Human Platelets. *Metab. Eng*, 2022, Vol. 69, pp. 313–322. doi: 10.1016/j.ymben.2021.12.007.
20. Fuentes E., Araya-Maturana R., Urrea F. A. Regulation of mitochondrial function as a promising target in platelet activation-related diseases. *Free Radic Biol Med*, 2019, Vol. 136, pp. 172–182. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.007.
21. Sut C., Aloui C., Tariket S., et al. Assessment of soluble platelet CD40L and CD62P during the preparation process and the storage of apheresis platelet concentrates: Absence of factors related to donors and donations. *Transfus. Clin. Biol*, 2018, 25(3), pp. 192–196. doi: 10.1016/j.traccli.
22. Burger D., Oleynik P. Isolation and characterization of circulating microparticles by flow cytometry. *Hypertension*, 2017, Vol. 1527, pp. 271–281. doi: 10.1007/978-1-4939-6625-7_21.
23. Халиулин А. В., Гусякова О. А., Козлов А. В., Габрильчак А. И. Процессы метаболизма и механизмы регуляции активности тромбоцитов (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*, 2019, 64 (3), С. 164–169 [Khaliulin A. V., Gussyakova O. A., Kozlov A. V., Gabril'chak A. I. Metabolic processes and mechanisms of platelet activity regulation (literature review). *Clinical laboratory diagnostics*, 2019, 64 (3), pp. 164–169 (In Russ)].
24. Chen F, Liao Z, Peng D, Han L. Role of Platelet Microparticles in Blood Diseases: Future Clinical Perspectives. *Ann Clin Lab Sci*, 2019, 49(2), pp. 161–170. PMID: 31028059.
25. Чечеткин А. В., Алексеева Н. Н., Старицына Н. Н., Киселева Е. А., Гришина Г. В. и др. Изучение морфофункциональных свойств тромбоцитов в процессе хранения их в добавочном растворе, содержащем фумарат натрия. *Транслюционная медицина*. 2020. Т. 7, № 2. С. 33–41 [Chechetkin A. V., Alekseeva N. N., Staricyna N. N., Kiseleva E. A., Grishina G. V., et al. To study the morphofunctional properties of platelets during their storage in an additional solution containing sodium fumarate. *Translational medicine*, 2020, Vol. 7, No. 2, pp. 33–41 (In Russ)].
26. Leitner G.C., List J., Horvath M. Additive solutions differentially affect metabolism and functional parameters of platelet concentrates. *Vox Sang*, 2016, Vol. 110, No. 1, pp. 20–26. doi: 10.1111/vox.12317. Epub 2015 Aug 14.
27. Nogava M., Naito Y., Chatani M. Parallel comparison of apheresis-collected platelet concentrates stored in four different additive solutions. *Vox Sang*, 2013, Vol. 105, No. 4, pp. 305–312.
28. Garraud O., Cognasse F., Tissot J., et al. Improving platelet transfusion safety: biomedical and technical considerations. *Blood Transfus*, 2016, Vol. 14, pp. 109–122.
29. Shander A., Goobie S. M., Warner M. A., et al. Essential Role of Patient Blood Management in a Pandemic: A Call for Action. *Anesthesia Analg*, 2020, Vol. 131, No. 1, pp. 74–85.
30. Ngo A., Masel D., Cahill C., et al. Blood Banking and Transfusion Medicine Challenges During the COVID-19 Pandemic. *Clin. Lab. Med*, 2020, Vol. 40, No. 4, pp. 587–601.
31. Warner M. A., Kurian E. B., Hammel S. A., et al. Transition from room temperature to cold-stored platelets for the preservation of blood inventories during the COVID-19 pandemic. *Transfusion*, 2020, Vol. 61, No. 1, pp. 72–77.
32. Strandenes G., Sivertsen J., Bjerkgvig C. K., et al. A Pilot Trial of Platelets Stored Cold versus at Room Temperature for Complex Cardiothoracic Surgery. *Anesthesiology*, 2020, Vol., 133, No. 6, pp. 1173–1183.
33. Гришина Г. В., Ласточкина Д. В., Касьянов А. Д., Голованова И. С., Бессмельцев С. С. Оценка микрочастиц в концентрате тромбоцитов в зависимости от патогенредукции: пилотное исследование. *Морская медицина*, 2025, Т. 11, № 1, С. 104–111 [Grishina G. V., Lastochkina D. V., Kas'yanov A. D., Golovanova I. S., Bessmel'tsev S. S. Evaluation of micro-particles in platelet concentrate depending on pathogen reduction: a pilot study. *Marine Medicine*, 2025, Vol. 11, No. 1, pp. 104–111 (In Russ)]. doi: <https://dx.doi.org/10.22328/2413-5747-2025-11-1-104-111>; EDN: <https://elibrary.ru/GSAHEM>.
34. Noulisri E. Effects of cell-derived microparticles on immune cells and potential implications in clinical medicine. *Lab Med*, 2020, No. 20, pp. 1–14. <https://academic.oup.com/labmed/article/52/2/122/5894906?login=false>.
35. Гришина Г. В., Касьянов А. Д., Ласточкина Д. В., Кробинец И. И., Голованова И. С., Матвиенко О. Ю. Микрочастицы как критерии качества концентрата тромбоцитов. *Медицина экстремальных ситуаций*, 2024, Т. 26, № 4, С. 132–140 [Grishina G. V., Kas'yanov A. D., Lastochkina D. V., Krobinec I. I., Golovanova I. S., Matvienko O. Yu. Microparticles as quality criteria for platelet concentrate. *Emergency medicine*, 2024, Vol. 26, No. 4, pp. 132–140 (In Russ)]. <https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-4-132-140>.
36. Ying Ng. M., Tung J. P., Fraser J. F. Platelet storage lesions: what more do we know now? *Transfus. Med. Rev*, 2018, Vol. 17, pp. 63–89.