

Комп'ютерне моделювання агрегації тромбоцитів для поліпшення способів їх зберігання за низьких температур

Д.С. Забеліна¹, А.Є. Мисочка¹, Т.О. Утицьких²

¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, м. Харків

²Харківський національний медичний університет, м. Харків

Computer Modelling of Platelet Aggregation to Improve Their Cold Storage Methods

D.S. Zabelina¹, A.Ye. Mysochka¹, T.O. Utytskykh²

¹V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

²Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Подовження терміну зберігання тромбоцитів та підвищення їх ефективності після трансфузії важливі для лікування порушень згортуючої системи, травм і поранень, оскільки 90% бойових втрат, викликаних геморагіями, можна було б уникнути [J.A. Cancelas, 2019]. На сьогодні рекомендований строк зберігання тромбоцитів і концентратів тромбоцитів не повинен перевищувати 5 днів при кімнатній температурі, після більш тривалого зберігання при 20°C збільшується ризик патогенного зараження. Зберігання тромбоцитів при температурі 4°C останніми десятиліттями не практикується, оскільки призводить до зміни форми тромбоцитів, їх активації та скороченого терміну циркуляції в крові реципієнта. Нові підходи до подовження терміну придатності тромбоконцентратів включають комбінацію стандартного зберігання при кімнатній температурі з наступною фазою зберігання при знижених температурах, криозберігання, використання новітніх середовищ для клітин і ультрафіолетове опромінення препаратів крові [K.E. Capocelli, 2014; L. Waters, 2018].

Однією з причин зниження якості тромбоцитів при зберіганні є зменшення кількості функціонуючих клітин внаслідок незворотної активації та мікроагрегації.

Мета роботи – з'ясування за допомогою комп'ютерного математичного моделювання особливостей утворення та розпаду агрегатів тромбоцитів при фізіологічних температурах. АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів здорових донорів вивчали методом світлорозсіювання в інтервалі температур 4–41°C. Математичне моделювання використано для створення моделі, яка враховує початкові стадії агрегації тромбоцитів і дезагрегацію клітин.

Отримані результати свідчать, що оптимальна агрегація тромбоцитів *in vitro* спостерігається при 18–22°C, за цих температур утворюються агрегати із 100–120 клітин, ефективна енергія активації процесу приєднання тромбоцита до сферичного агрегату становить (340 ± 60) кДж/моль. Ми проаналізували дані АДФ-залежної агрегації тромбоцитів і встановили оптимальні умови потоку зсуву для дезагрегації тромбоцитів при температурах нижче кімнатної.

Запропонована математична модель відображає активацію тромбоцитів, зміну форми і агрегацію тромбоцитів у потоці при додаванні індукторів. Модель використовується для аналізу даних світлорозсіювання і дозволяє інтерпретувати результати стандартного лабораторного агрегометричного експерименту на рівні окремих клітин. Параметрами моделі, які оптимізуються за експериментальними даними, є середня кількість клітин в агрегаті, константи швидкостей утворення та розпаду агрегатів клітин. Наші результати можуть бути корисними для поліпшення методики холодового зберігання і збільшення терміну придатності тромбоцитів.

Extension of the shelf-life of platelets and increase their efficacy after transfusion is of great importance for the treatment of bleeding disorders, posttraumatic conditions and battlefield wounds. About 90% of potentially preventable wartime deaths were caused by hemorrhage [J.A. Cancelas, 2019]. Nowadays, recommended shelf-life for platelets and platelet concentrates stored at room temperature does not exceed 5 days, longer 20°C temperature storage is not recommended due to risks of pathogen contamination. It should be noted that the storage of platelets at a temperature of 4°C has not been practiced in recent decades since it leads to a slated shape change, their activation and a decrease in the period of their circulation in the blood of the recipient. Novel ideas to extend the validity of platelet concentrates for transfusion include a combination of initial room-temperature storage with cold and cryopreservation, usage of advanced platelet additive solutions and ultraviolet irradiation [K.E. Capocelli, 2014; L. Waters, 2018].

Among other reason of impairment of platelet function upon storage is the loss in number of potent cells due to the irreversible activation and microaggregation of platelets.

The aim of the work was to clarify, through computer mathematical modeling, the key features of platelet aggregation and disaggregation at temperatures above zero. ADP-induced human platelet aggregation was studied with the help of light-scattering technique in the range of 4–41°C. First-principles mathematical modeling was used to develop a mathematical model simulating initial stages of platelet aggregation and allowing for disaggregation of spheroidal cell conglomerates.

Data obtained suggest that optimal platelet aggregation occur *in vitro* at 18–22°C, with the number of cells in platelet aggregate ranging from 100 to 120 and effective activation energy for binding of a single cell to the spherical aggregate of (340 ± 60) kJ/mol. We have analyzed data of ADP-induced platelet aggregation and established the optimal shear flow conditions for platelet disaggregation at sub-ambient temperatures.

The suggested mathematical model includes platelet activation, shape change and eventual aggregation upon addition of agonists and under shear stress. The model utilizes turbidimetry data and allows assessment of a standard clinical laboratory aggregometry data in terms of single cells. The parameters of the model, which are optimized according to experimental data, are the average number of cells in the aggregate, rate constants for the aggregation and disintegration of cell aggregates. Measurements performed at different temperatures allows for the estimation of thermodynamic parameters of the process. Our findings could be of purpose for further improvement of cold storage, extending shelf-life of platelets and improving safety.

