

ISSN 2225-6016

# ВЕСТНИК

*Смоленской государственной  
медицинской академии*

*Том 18, №1*

2019



УДК 616-03+ 57.014

## КОНТАКТ ПЛЕНОК ХИТОЗАНА С КЛЕТОЧНЫМИ ЭЛЕМЕНТАМИ ВЕНОЗНОЙ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА IN VITRO

© Буркова Н.В.<sup>1</sup>, Киричук О.П.<sup>1,2</sup>, Кузнецов С.И.<sup>1</sup>, Юдин В.Е.<sup>2</sup>, Дресвянина Е.Н.<sup>2</sup>, Романчук Е.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Россия, 197341,

Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Россия, 195251, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, 29

### Резюме

**Цель.** Изучение активационных возможностей и гемолитической активности пленок хитозана при контакте с клеточными элементами венозной крови человека *in vitro* для возможного использования в клинической практике

**Методика.** В работе использовали донорскую кровь здоровых волонтеров, полученную на станции переливания крови. Кровь забирали из локтевой вены в пробирку с гепарином лития в объеме 9,0 мл. Для изготовления гемоконтактных шприц-колонок объемом 20,0 мл использовали пленки хитозана весом 0,36 г и шириной 1-3 мм, полученные из хитозана фирмы Fluka Chemie (Япония) путем растворения в 2%-м водном растворе уксусной кислоты, промывания и высушивания. Колонки помещали в роторную мешалку со скоростью вращения 10 об/мин. Через 5, 20, 40 и 60 мин. забирали по 1,8-2,0 мл крови и помещали в пробирки с ЭДТА. Пробы просчитывали на анализаторе SySmexXT 1800i. После проведения гематологического анализа пробы крови центрифугировали 10 мин при 3500 об/мин, разводили в 30 раз физраствором и определяли оптическую плотность на длинах волн 414 и 540 нм на приборе UNICO 2802 (S). По полученным гемограммам рассчитывали скорость адгезии клеток для лейкоцитов и тромбоцитов, а также скорость адгезии для субпопуляций лейкоцитов (гранулоциты и агранулоциты).

**Результаты.** Контакт крови с пленками хитозана более 20 мин приводил к нарастающему гемолизу эритроцитов. В большей степени хитозан активировал тромбоциты, что дает основание предположить о наличии у данного препарата гемостатических свойств.

**Заключение.** Пленки хитозана могут быть использованы в клинической практике только при условии краткосрочного контакта с кровью (например, метод малообъемной гемоперфузии).

**Ключевые слова:** хитозан, контактная активация крови, гемолиз, клеточные популяции крови, спектральные характеристики плазмы крови

## CONTACT OF CHITOSAN FILMS WITH CELLULAR ELEMENTS OF HUMAN VENOUS BLOOD IN VITRO

Burkova N.V.<sup>1</sup>, Kirichuk O.P.<sup>1,2</sup>, Kuznetsov S.I.<sup>1</sup>, Yudin V.E.<sup>2</sup>, Dresvjanina E.N.<sup>2</sup>, Romanchuk E.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Almazov National Medical Research Centre, 2, Akkuratova St., 197341, St. -Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University, 29, Polytechnicheskaya St., 195251, St.-Petersburg, Russia

### Abstract

**Objective.** To study the possibilities of activation and hemolytic activity of chitosan films in contact with human venous blood cell elements *in vitro* for possible use in clinical practice.

**Methods.** The donor blood of healthy volunteers obtained at the blood transfusion station was studied. Blood was taken from cubital vein into a test tube with lithium at a volume of 9.0 ml. For the manufacture of blood-contact syringe-columns with a volume of 20.0 ml chitosan film weighing 0.36 g with the width of 1-3 mm, obtained from the chitosan company Fluka Chemie (Japan) by dissolving in 2% aqueous acetic acid solution, washing and drying were used. The columns were placed in a rotary stirrer with a rotation speed of 10 rpm. After 5, 20, 40 and 60 minutes, 1.8-2.0 ml of blood were taken and placed in tubes with EDTA. The samples were calculated on the analyzer SySmexXT 1800i. After hematological analysis, the blood sample was centrifuged for 10 min at 3500 rpm, diluted 30 times with saline and the optical density was determined at wavelengths of 414 and 540 nm on the UNICO 2802 (S) device. The

obtained hemograms were used to calculate the cell adhesion rate for leukocytes and platelets, as well as the adhesion rate for leukocyte subpopulations (granulocytes and agranulocytes).

**Results.** The contact of blood with the films of chitosan over 20 min leads to increasing erythrocyte hemolysis. To a greater extent, chitosan activates platelets, which suggests the presence of hemostatic properties of this drug.

**Conclusion.** Chitosan films can be used in clinical practice only under the condition of short-term contact with blood (for example, the method of low-volume hemoperfusion).

*Keywords:* chitosan, blood contact activating, hemolysis, cell blood populations, spectral characteristics of blood plasma

## Введение

Развитие биологии и медицины выдвинуло на первый план задачи, направленные на создание материалов, способных частично или полностью заменить ткани или органы человека. В последние годы для получения матриц для клеточных технологий используют природные полисахариды – хитин и хитозан. Хитозан – производное хитина, получаемое обработкой концентрированной щелочью при нагревании. Природное происхождение и уникальные свойства хитозана (отсутствие цитотоксичности, биосовместимость, резорбируемость, экологичность переработки, прочностные и деформационные характеристики) делают материалы на его основе перспективными для использования в различных областях медицины и биотехнологии [9, 12]. Но, несмотря на обширную литературу, о связи химической структуры хитозана с его свойствами, нельзя сказать, что исследования в этой области близки к завершению.

Постоянно открываемые новые свойства этого полимера, в частности, обнаруженная биологическая активность, еще не получили должного объяснения с точки зрения химической структуры [11]. Для ряда задач клеточных технологий необходимы матрицы, сохраняющие свою структуру и свойства при контакте с активными биологическими средами в течение длительного времени. Особое внимание уделяется изучению процессов адгезии и пролиферации клеток на разработанных матрицах, а также исследованию *in vivo* материалов на основе хитозана [3,10].

Целью работы было изучение активационных возможностей и гемолитической активности пленок хитозана при контакте с клеточными элементами венозной крови человека *in vitro* для возможного использования в клинической практике.

## Методика

В работе использовали донорскую кровь, полученную на станции переливания крови ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ. Кровь забирали у здоровых волонтеров из локтевой вены в пробирку с гепарином лития в объеме 9,0 мл. Для изготовления гемоконтактных шприц-колонок объемом 20,0 мл использовали пленки хитозана весом 0,36 г и шириной 1-3 мм, полученные из хитозана фирмы Fluka Chemie (Япония) путем растворения в 2%-м водном растворе уксусной кислоты, промывания и высушивания (рис. 1).



Рис. 1. Экспериментальная шприц-колонка с хитозаном

Шприц-колонки помещали в роторную мешалку со скоростью вращения 10 об/мин. Через 5, 20, 40 и 60 мин. забирали по 1,8-2,0 мл крови и помещали в пробирки с ЭДТА. Все пробы (n=14) просчитывали на анализаторе SySmexXT 1800i. После проведения гематологического анализа пробы крови центрифугировали 10 мин. при 3500 об/мин, разводили в 30 раз физраствором и определяли оптическую плотность на длинах волн 414 и 540 нм на приборе UNICO 2802 (S). Регистрировали изменение гемолитической активности хитозана по изменению процента

оптической плотности плазмы в постконтактных пробах по сравнению с пробой «до» [6]. По полученным гемограммам рассчитывали скорость адгезии клеток для лейкоцитов и тромбоцитов, а также скорость адгезии для субпопуляций лейкоцитов (гранулоциты и агранулоциты). По скорости адгезии можно оценить степень активации клеток крови и активационные возможности материалов, контактирующих с кровью [1, 4]. Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием прикладных пакетов Statistica 7.0 for Windows и Excel 2013. Статистическую значимость изменения показателей внутри групп оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента для попарно связанных выборок и критерия Вилкоксона для парных сравнений, статистическую значимость различий показателей между группами – с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок и *U*-критерия Манн-Уитни. Для анализа непараметрических показателей применяли метод Фишера, тест  $\chi^2$  Пирсона. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля): Ме (25%; 75%). Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

Гемосовместимость материалов и изделий медицинского назначения во многом определяется реакцией тромбоцитов на чужеродную поверхность, т.к. именно эти клетки играют важную роль в поддержании гемостаза и сохранении агрегатного состояния крови. Традиционно функциональное состояние тромбоцитов связывают с протекающими при изменении окружающей среды процессами адгезии, агрегации и высвобождения внутриклеточных биологически активных компонентов. Так, в случае соприкосновения с чужеродной поверхностью тромбоцит активируется, превращается в сфероцит, имеющий множество отростков, размер которых может существенно превышать поперечник самих тромбоцитов. В основе данных изменений формы лежит нарастание уровня  $Ca^{2+}$  в их цитоплазме, что ведет к деполимеризации тубулина, приводя к растворению микротубулярного кольца и ультраструктурной перестройке внутренней части тромбоцитов с формированием нитей актина. Возникновение псевдоподий обеспечивает быстрый контакт отдельных тромбоцитов между собой. Это приводит к активации неадгезированных тромбоцитов, что сопровождается интенсификацией процессов адгезии клеток, а также их агрегацией на поверхности и в объеме. На начальном этапе агрегация носит обратимый характер, т.к. после нее может развиваться частично или полное разрушение агрегатов – процесс дезагрегации. Связь между тромбоцитами порой непрочна, и определенное количество агрегатов способно отрываться и уноситься с кровью. Эта агрегация называется первичной, или обратимой [13].

Несмотря на прогресс в изучении механизмов активации тромбоцитов, процессы, протекающие при контакте этих клеток с чужеродным материалом, до конца не изучены. В значительной степени это связано с ограниченностью, трудоемкостью и иногда недостаточной информативностью имеющихся методологических подходов к изучению свойств и реакций тромбоцитов. В связи с тем, что регистрация активации тромбоцитов в реальном масштабе времени трудноосуществима, функциональное состояние тромбоцитов обычно исследуется до и после того или иного воздействия. В процессе гемоконтактной процедуры изменение клеточных популяций крови происходило следующим образом (табл. 1). Показатели количества тромбоцитов (PLT) и тромбокрит (PCT) снижались ( $p < 0,05$ ) с пробы «5 мин.» до «20 мин.», а затем начинали возрастать. Это нельзя объяснить простым разведением крови, а связано с активацией тромбоцитов, экспрессией на их мембране адгезивных структур и активной фиксацией клеток на пленках хитозана. Причем в начале эксперимента (до пробы «20 мин.») преобладали процессы адгезии (прилипания) клеток, а далее начинали превалировать процессы отлипания тромбоцитов от пленок хитозана и их возвращение в жидкую фазу крови.

Эритроциты – инертные клетки, которые не могут индуцировать биоактивные структуры, но способны влиять на количество и спектр биоактивных молекул в плазме в результате переноса на поверхности их клеточной мембраны молекул различных классов, гуморальных регуляторных соединений, лекарственных препаратов, токсических веществ и т.д. [2].

Известно, что любая колонка, загруженная гемокоагулянтным материалом, имеет свободный объем. После промывания колонки между и внутри гранул сорбентов остается физиологический раствор с гепарином, который и разбавляет добавленную в колонку кровь на этот объем [1]. Количество эритроцитов снижалось по сравнению с пробой «до», начиная с пробы «20 мин.». Далее наблюдали стабилизацию этого показателя. Снижение количества клеток происходило за счет разведения крови на колонке в среднем на 15%. О степени разведения крови можно судить по гематокриту (HCT): коэффициент HCT *t*/ HCT «до» составил в среднем 0,84.

Гемоконтактное взаимодействие лейкоцитов (как и тромбоцитов) обеспечивают факторы межклеточного взаимодействия, т.е. адгезивные молекулы. Функция адгезивных структур –

обеспечение межклеточных и клеточно-субтрактивных контактов. Взаимодействие клетка-клетка и клетка-субстрат обеспечиваются различными семействами рецепторов, которые в большом разнообразии присутствуют и могут экспрессироваться на мембране лейкоцитов: семейство селектинов, обеспечивающих первичное контактное взаимодействие (L-, P-, E-селектины); семейство интегринов, отвечающих за прочное связывание с субстратом и распластывание лейкоцитов, которое обеспечивается связками CD11a/CD18 – ICAM-1, CD11a/CD18 – ICAM-2 (все виды лейкоцитов), CD11b/CD18 – ICAM-1 и CD11c/CD18 – ICAM-1 (гранулоциты и моноциты), VLA-4 – VCAM-1 (лимфоциты, моноциты, эозинофилы, базофилы); суперсемейство иммуноглобулинов, обеспечивающих связывание растворимых и поверхностных лигандов клеток (ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1 и др.); семейство кадгеринов – кальцийзависимые структуры, играющие существенную роль в эмбриологии на начальном этапе межклеточных взаимодействий на стадии морфо- и органогенеза (E-, N-, P-кадгерин) [1, 4, 5].

Таблица 1. Изменение показателей клеточных популяций крови в процессе гемоконтактной процедуры с хитозаном

№ п/п	Показатель	Время контакта, мин				
		0 ("до")	5	20	40	60
Тромбоциты						
1	PLT (10 <sup>9</sup> /л)	215	49*	36*	45*	70*
2	PDW (фл)	12,1	13,2	13,3	12	12,4
3	MPV (фл)	10,4	10,8	10,5	10	9,8
4	P-LCR (%)	28,8	31,5	28,2	25	23,4*
5	PCT (%)	0,22	0,05*	0,04*	0,05*	0,07*
6	Коэф. PLTt/PLTдо	1	0,228	0,167	0,209	0,326
7	Коэф. PCTt/PCTдо	1	0,227	0,182	0,227	0,318
Эритроциты						
1	RBC (10 <sup>12</sup> /л)	5,19	4,59	4,42*	4,39*	4,35*
2	HGB (г/л)	155	138*	133*	132*	131*
3	HCT (%)	44,8	39,6*	38,1*	37,7*	37,6*
4	MCV (фл)	88,3	87,5	87,1	87	86,9
5	MCH (пг)	30,3	30,2	30,2	30,4	30,1
6	MCHC (г/л)	345	349	348	351	349
7	RDW-SD (фл)	40	38,9	38,2	38,4	38,2
8	RDW-CV (%)	12,8	12,7	12,5	12,6	12,6
9	Коэф. RBCt/RBCдо	1	0,884	0,852	0,846	0,838
10	Коэф. HGBt/HGBдо	1	0,890	0,858	0,851	0,845
11	Коэф. HCTt/HCTдо	1	0,824	0,850	0,842	0,839
Лейкоциты						
1	WBC (10 <sup>9</sup> /л)	4,2	2,77	2,51	2,39	2,08*
2	NEUT	2,21	1,24*	1,15*	1,05*	0,81*
3	LYMPH	1,53	1,33	1,19	1,25	1,19
4	MONO	0,37	0,18*	0,15*	0,11*	0,08*
5	EO	0,09	0,04	0,05	0,04	0,03
6	BASO	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01
7	IG	0,01	0	0	0,01	0,01
8	Коэф. WBCt/WBCдо	1	0,660	0,598	0,569	0,495

Примечание: \* – различия статистически значимы по сравнению с группой «до» начала контакта (p<0,05)

Если адгезия – феномен межклеточного и клеточно-матриксного взаимодействия, то возникает вопрос: за счет чего идет фиксация лейкоцитов на поверхности искусственных материалов? Так как лигандами адгезинов являются мембранные белки клетки-партнера, а также фиксированные на мембране такой клетки белки активированных гуморальных систем, классифицируемые как «приобретенные» рецепторы (iC3b, высокомолекулярный кининоген, фактор X, фибриноген и др.), то можно предположить, что, как и в случае с тромбоцитами, реакцию лейкоцитов будут обеспечивать лиганды плазмы, сорбированные на поверхности пленок хитозана. Адгезия лейкоцитов – один из показателей активации клеток. Активированная клетка, в частности нейтрофил, будет стереотипно отвечать на внешний стимул (например, контакт с поверхностью хитозана), максимально мобилизуя свой защитный потенциал. Нейтрофилы обладают кислородзависимыми и кислороднезависимыми механизмами защиты организма от инфекции.

Отличительная черта этих клеток – наличие специализированных систем целенаправленной продукции активных метаболитов кислорода (АМК). Можно выделить 3 специализированных генератора АМК – НАДФН-оксидаза, миелопероксидаза и NO-синтаза. Помимо участия АМК в системе биоцидной защиты, они являются неперенными участниками процессов внутриклеточной редокс-регуляции и потенциальными факторами межклеточной коммуникации. К кислороднезависимым защитным биоцидным системам относятся белки и пептиды, находящиеся в гранулах нейтрофилов в готовом к применению состоянии, которые могут функционировать как в фаголизосоме, так и в экстрацеллюлярном пространстве. К ним относится группа катионных белков и пептидов – миелопероксидаза, лактоферрин, бактерицидный проницаемость увеличивающий протеин, эластаза, катепсин G, лизоцим, дефенсины и др. [8].

Таким образом, активированные лейкоциты способны создавать взаимоусиливающие кооперативные биоцидные системы, совместная мощь которых существенно превосходит по силе составляющие их элементы. Следует отметить, что эти регуляторные и биоцидные системы могут формироваться в крови и являться результатом контактного взаимодействия лейкоцитов с поверхностью пленки хитозана, изменяя профиль уже существующих в крови биоактивных молекул [4]. Для лейкоцитов по мере увеличения времени контакта наблюдали тенденцию к снижению количества клеток в единице объема крови, приводящую к уменьшению ( $p < 0,05$ ) в пробе «60 мин». На это могло влиять пассивное разведение крови. Но, судя по коэффициенту  $WBCt / WBC$  простым разведением это не объяснить. В данный процесс (как и в случае с тромбоцитами) включается активная составляющая, также связанная с активацией клеток при контактом взаимодействии с хитозаном и адгезией лейкоцитов на пленках. Наиболее активная адгезия клеток характерна для таких субпопуляций лейкоцитов как нейтрофилы и моноциты (фагоцитирующие клетки).

Важно отметить, что во всех временных точках исследования лейкоцитов (в отличие от тромбоцитов) преобладают процессы адгезии. Согласно данным Л.З. Теля и Н.А. Агаджаняна (2015) лейкоциты крови делят на две субпопуляции – гранулоциты (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы) и агранулоциты (лимфоциты, моноциты). Причем нейтрофилы представляют собой наиболее многочисленную субпопуляцию клеток белой крови (до 77%). Гранулоциты обладают более выраженным адгезивным аппаратом, поэтому при активации клеток в большей степени фиксируются на пленках. Из агранулоцитов адгезивные структуры лучше представлены на мембранах моноцитов по сравнению с лимфоцитами, но моноциты в общей популяции лейкоцитов составляют только 0,7-7,0%. Поэтому в процессе увеличения времени контактного взаимодействия крови с хитозаном отмечалось снижение процента гранулоцитов (более активная фиксация их на пленке) и возрастание процента агранулоцитов (рис. 2).

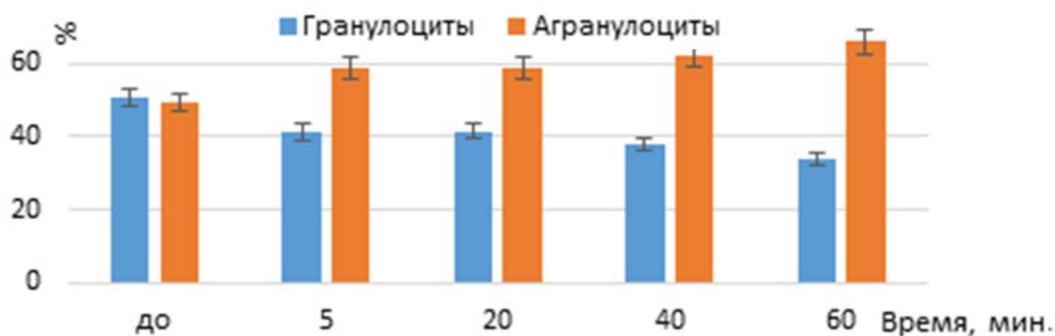


Рис. 2. Изменение лейкоцитарной формулы в процессе гемоконтактной процедуры с хитозаном

Успешное применение пленок хитозана в клинической практике возможно лишь при отсутствии гемолитической активности, которую регистрировали на спектрограмме и оценивали по изменению процента оптической плотности плазмы. На спектрограмме плазмы после контакта крови с пленками хитозана хорошо заметны несколько пиков поглощения в видимой части спектра – на длинах волн 414, 540 и 576 нм (рис. 3).

Все пики соответствуют поглощению оксигемоглобина [6]. Пики поглощения менее выражены в пробах «до» и «5 мин.». По мере увеличения времени контакта пики поглощения возрастали. Особенно они были выражены на длинах волн 414 нм ( $p < 0,05$ ). Это свидетельствовало об усилении гемолиза эритроцитов при увеличении времени контакта. Этот вывод подтверждается данными по изменению оптической плотности плазмы (%) при увеличении времени контактного взаимодействия крови и пленок хитозана. Если изменение оптической плотности при длине волны 540 нм в пробе «5 мин.» составило 5%, то в этой же временной точке для 414 нм показатель

оптической плотности был равен 15-16%. В пробах «60 мин» эти показатели имели значения 32% и 260% соответственно (рис. 4, 5).

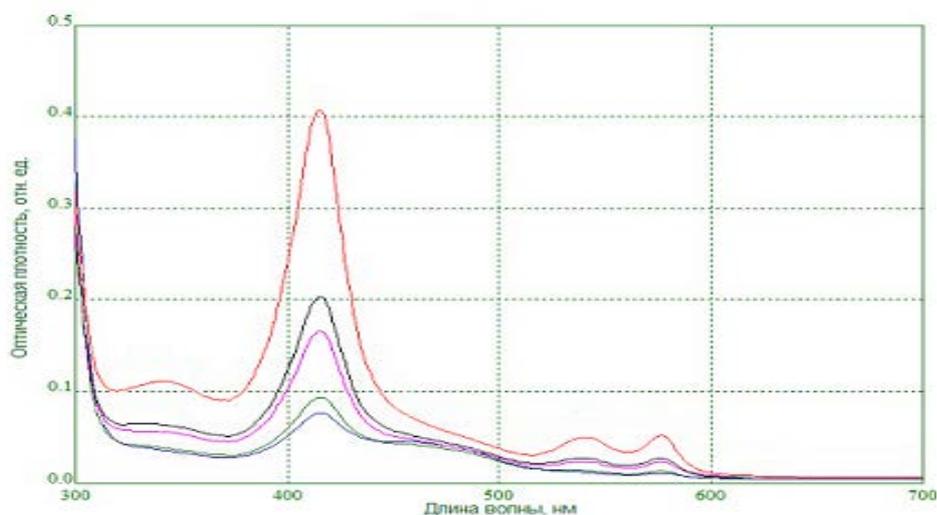


Рис. 3. Спектры плазмы крови при контакте с хитозаном

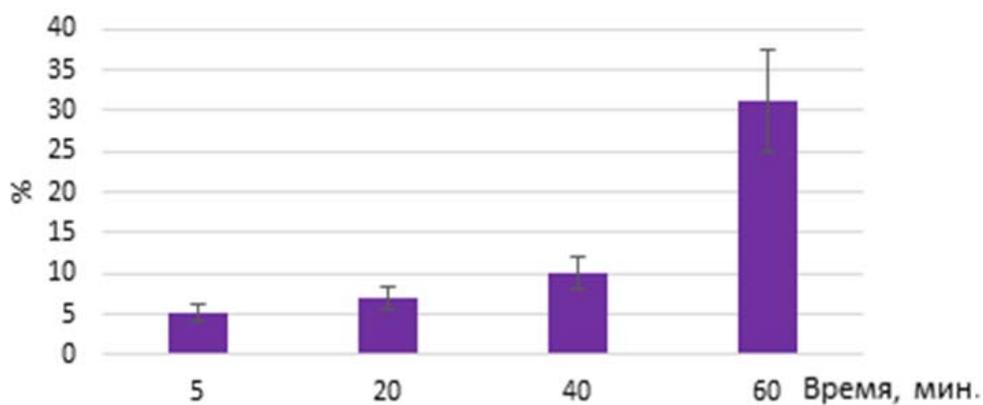


Рис. 4. Изменение % оптической плотности плазмы крови при контакте с хитозаном  $\lambda=540$  нм

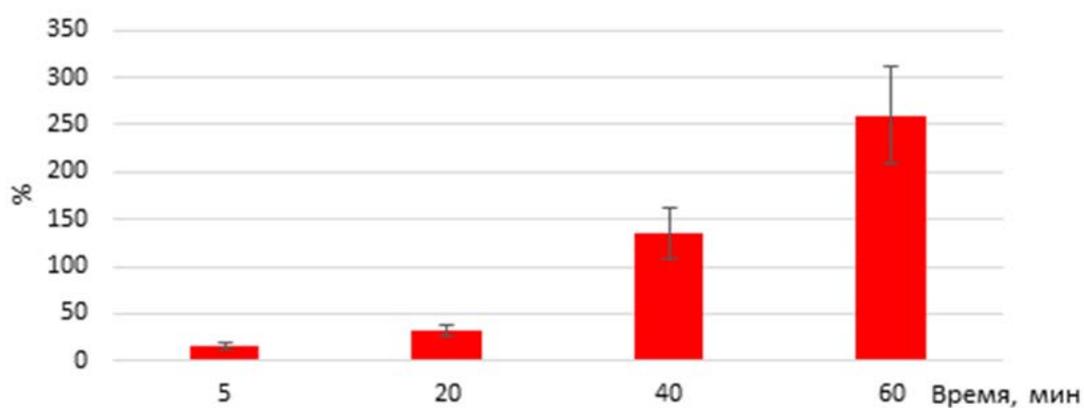


Рис. 5. Изменение % оптической плотности плазмы крови при контакте с хитозаном  $\lambda=414$  нм

## Выводы

1. Скорость адгезии тромбоцитов в пробе «5 мин.» контакта крови с хитозаном высокая, но затем резко падает. Скорость адгезии лейкоцитов значительно ниже. Особенность адгезии лейкоцитов – отсутствие преобладания их возврата в жидкую фазу на протяжении всего эксперимента.
2. Реакция субпопуляций лейкоцитов на контакт хитозана с кровью – падение процента гранулоцитов, что влечет за собой возрастание процента агранулоцитов (изменение лейкоцитарной формулы крови).
3. Пленки хитозана обладают выраженной активационной способностью для клеточных элементов крови. В большей степени хитозан активизирует тромбоциты, что дает основание предположить о наличии у данного препарата гемостатических свойств. Данный вывод требует дальнейшего исследования.
4. Пленки хитозана обладают выраженной гемолитической активностью. По своим гемолитическим свойствам данный материал может быть использован в клинической практике при условии краткосрочного контакта с кровью (5–20 минут), например, метод малообъемной гемоперфузии. Длительный контакт не желателен из-за нарастающего гемолиза эритроцитов.

## Литература (references)

1. Буркова Н.В., Кузнецов С.И., Тюкавин А.И. Контактная твердофазная гемомодуляция // Бюллетень ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова. – 2013. – №6. – С. 28-34. [Burkova N.V., Kuznecov S.I., Tyukavin A.I. *Bulleten' FCSKJe im. V.A. Almazova*. Bulletin V.A. Almazov National Medical Research Center. – 2013. – N6. – P. 28-34. (in Russian)]
2. Дмитриева Л.А., Пивоваров Ю.И., Курильская Т.Е., Сергеева А.С. Современное состояние проблемы доставки лекарственных средств с использованием эритроцитов в качестве клеток-переносчиков // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2016.–Т.60, №3.– С. 88-94. [Dmitrieva L.A., Pivovarov YU.I., Kuril'skaya T.E., Sergeeva A.S. *Patologicheskaya fiziologiya i ehksperimental'naya terapiya*. Pathological physiology and experimental therapy. – 2016. – V.60, N3.– P. 88-94. (in Russian)]
3. Добровольская И.П., Юдин В.Е., Попрыдухин П.В., Иванькова Е.М. Полимерные матрицы для тканевой инженерии. – СПб.: Издательско-полиграфическая ассоциация университетов России.– 2016. – 224 с.[Dobrovolskaya I.P., YUdin V.E., Popryaduhin P.V., Ivan'kova E.M. *Polimernye matricy dlja tkanevoj inzhenerii*. – SPb.: Izdatel'sko-poligraficheskaya associaciya universitetov Rossii. Polymer matrices for tissue engineering. Saint-Petersburg: Publishing and printing Association of Russian universities. – 2016. – 224 p. (in Russian)]
4. Кузнецов С.И. Практические аспекты принципа твердофазной контактной активации крови // Успехи современного естествознания. – 2006. – №2. – С. 31-32. [Kuznecov S.I. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. Advances in modern natural science. – 2006. – N2. – P. 31-32. (in Russian)]
5. Кузнецов С.И., Киричук О.П., Буркова Н.В. и др. Реакция клеточных элементов крови на контакт с гранулированными сверхсшитым полистиролом и кремнеземами // Трансляционная медицина. – 2017. – Т.4, №4. – С. 43-55.[Kuznecov S.I., Kirichuk O.P., Burkova N.V.i dr. *Translyacionnaya medicina*. Translational medicine. – 2017. – V.4, N4. – P. 43-55. (in Russian)]
6. Кривенцев Ю.А., Никулина Д.М. Биохимия: строение и роль белков гемоглобинового профиля // М.: Издательство Юрайт. – 2018. – 73 с.[Kriventsev Yu.A., Nikulina D.M. *Biohimiya: stroenie i rol' belkov gemoglobinovogo profilya*. Biochemistry: structure and role of proteins hemoglobinemia profile. – Moscow: Yurayt Publishing House, 2018. – 73 p. (in Russian)]
7. Нормальная физиология: учебник / под ред. Л.З. Теля, Н.А. Агаджаняна // М.: Литтерра. – 2015. –768 с. [Normal'naya fiziologiya: uchebnik / pod red. L.Z. Telya, N.A. Agadzhanjana. Normal physiology: textbook / ed. L.Z. Tel, N.A. Aghajanyan. – Moscow: Litterra, 2015. – 768 p. (in Russian)]
8. Янковский О.Ю. Токсичность кислорода и биологические системы (эволюционные, экологические и медико-биологические аспекты). – СПб.: Игра.– 2000. – 294 с. [YAnkovskij O.YU. *Toksichnost' kisloroda i biologicheskie sistemy (ehvolucionnyye, ehkologicheskie i mediko-biologicheskie aspekty)*. Oxygen toxicity and biological systems (evolutionary, environmental and biomedical aspects). – Saint-Petersburg: Game, 2000. – 294 p. (in Russian)]
9. Chudinova Y.V., Kurek D.V., Varlamov V.P. Molecular structure and formation of chitosan and pectin based thin films // Progress on Chemistry and Application of Chitin and its Derivatives. – 2016. – N21.– P. 18-26.

10. Dobrovolskay I.P., Yudin V.E., Popryadukhin P.V. et al. Effect of chitin nanofibrils on electrospinning of chitosan-based composite nanofibers // Carbohydrate Polymers. – 2018. – V.194. – P. 260-266.
11. Kim S. Competitive Biological Activities of Chitosan and Its Derivatives: Antimicrobial, Antioxidant, Anticancer, and Anti-Inflammatory // Activities International Journal of Polymer Science. – 2018. – 13 p.
12. Venkatesan J., Kim S.K. Chitosan Composites for Bone Tissue Engineering // Marine Drugs. – 2010. – N8. – P. 2252-2266.
13. White J.G., Gibbins J.M., Mahaut-Smith M.P. Electron microscopy methods for studying platelet structure and function // Platelets and megakaryocyte. – 2004. – P. 47-63.

### **Информация об авторах**

*Буркова Наталья Владимировна* – доктор биологических наук, доцент, профессор лечебного факультета Института медицинского образования, ведущий научный сотрудник НИЛ биопротезирования и кардиопротекции Центра экспериментального биомоделирования Института экспериментальной медицины ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России. E-mail: n.burk@list.ru

*Киричук Оксана Петровна* – лаборант-исследователь НИЛ биопротезирования и кардиопротекции Центра экспериментального биомоделирования Института экспериментальной медицины ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, студентка кафедры медицинской физики ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого». E-mail: ksusha\_0811@mail.ru

*Кузнецов Сергей Иванович* – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник НИЛ биопротезирования и кардиопротекции Центра экспериментального биомоделирования Института экспериментальной медицины ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России. E-mail: 220550@mail.ru

*Юдин Владимир Евгеньевич* – доктор физико-математических наук, профессор, профессор кафедры «МедФизика», заведующий лабораторией «Полимерные материалы для тканевой инженерии и трансплантологии» ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», заведующий лабораторией «Механика полимеров и композитов» ФГБУН «Институт Высокомолекулярных Соединений» РАН. E-mail: yudinve@gmail.com

*Дресвянина Елена Николаевна* – кандидат технических наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории «Полимерные материалы для тканевой инженерии и трансплантологии» ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого». E-mail: elenadresvyanina@gmail.com

*Романчук Елизавета Вячеславовна* – студентка кафедры медицинской физики ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого». E-mail: lizaromanchuk98@mail.ru