

РЕАКЦИЯ КЛЕТОЧНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ КРОВИ НА КОНТАКТ С ГРАНУЛИРОВАННЫМИ СВЕРХСШИТЫМ ПОЛИСТЕРОЛОМ И КРЕМНЕЗЕМАМИ

Кузнецов С.И.¹, Киричук О.П.^{1,2}, Буркова Н.В.^{1,3}, Даванков В.А.⁴,
Постнов В.Н.^{1,5}, Литвиненко Е.В.¹

Контактная информация
Буркова Наталья Владимировна
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Пархоменко, д. 15 лит. Б, Санкт-Петербург, Россия, 194156.
E-mail: n.burk@list.ru

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Санкт-Петербургский политехнический
университет Петра Великого», Санкт-Петербург, Россия

³ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Санкт-Петербургская государственная химико-
фармацевтическая академия» Минздрава России, Санкт-Петербург,
Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
«Институт элементоорганических соединений
им. А. Н. Несмеянова» РАН, Москва, Россия

⁵ Санкт-Петербургский государственный университет,
Санкт-Петербург, Россия

*Статья поступила в редакцию 23.06.2017
и принята к печати 20.09.2017.*

Резюме

Проведена апробация гранулированных полимерных материалов: сверхсшитого полистирола марки MN-202 (СПС) и двух кремнеземов – крупнозернистого силикагеля крупнопористого-2 (КСК-2) и Силохрома-120, обладающих сорбционными свойствами, в качестве активационных гемоконтактных препаратов. Гемоконтактное взаимодействие проводили в стендовых условиях с использованием донорской крови в ротационном режиме. Пробы крови брали до начала эксперимента и через 5, 20, 40 и 60 мин. Оценивали изменения в клеточных и субклеточных популяциях крови с помощью гематологического анализатора Sysmex XT 1800i (26 параметров), что давало возможность косвенно судить об активации клеток крови. Проведено 45 экспериментов по 15 на каждом из гемоконтактных препаратов. Результаты. Эритроциты не реагировали на контактное взаимодействие с сорбентами. Степень выраженности активационных свойств сорбентов для тромбоцитов падает в ряду: Силохром С-120 > СПС > КСК-2. Для лейкоцитов данный показатель возрастает от КСК-2 < Силохром С-120 < СПС. КСК-2 практически не обладает адгезивными свойствами для лейкоцитов. Сдвиг лейкоцитарной формулы (гранулоциты/мононуклеары) наиболее выражен на гранулах СПС (1,40→0,76), несколько меньше на Силохроме С-120 (1,41→0,97) и наименее выражен на КСК-2 (1,38→1,26). Заключение. Апробированные гранулированные полимерные материалы могут быть использованы в качестве гемоконтактных препаратов для активации клеток крови (тромбоциты, лейкоциты) и изменения спектра (качественно и количественно) биоактивных субстанций в крови при проведении малообъемной гемоперфузии.

Ключевые слова: контактная активация крови, гранулированные препараты, сверхсшитый полистирол, кремнеземы, клеточные популяции крови, лейкоцитарная формула.

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2017; 4 (4): 43–55.

REACTION OF THE CELLULAR ELEMENTS OF THE BLOOD TO THE CONTACT WITH THE GRANULATED HYPERCROSS-LINKED POLYSTYRENE AND SILICA

Kuznetsov S.I.¹, Kirichuk O.P.^{1,2}, Burkova N.V.^{1,3}, Davankov V.A.⁴, Postnov V.N.^{1,5}, Litvinenko E.V.¹

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Peter the Great Saint-Petersburg Polytechnic University, Saint-Petersburg, Russia

³ Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy, Saint-Petersburg, Russia

⁴ A. N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of Russian Academy of Sciences

⁵ Saint Petersburg University, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Natalia V. Burkova
Almazov National Medical Research Centre
Parkhomenko str. 15-B, Saint Petersburg,
Russia, 194156
E-mail: n.burk@list.ru

Received 23 June 2017; accepted 20 September 2017.

Abstract

The purpose of the study was the testing of granular polymer materials (hypercross-linked polystyrene MN-202 (HPS) and two silica – coarse-grained silica gel large-pore 2 (CSL-2) and silochrome S-120 possessing sorption properties as activating hemocontact preparations. Materials and methods. The hemocontact interaction was carried out under bench conditions using donor blood in a rotary mode. Blood samples were taken before the beginning of the experiment and after 5, 20, 40 and 60 minutes. Changes in cell and subcellular blood populations were assessed using the Sysmex XT 1800i hematology analyzer (26 parameters), which made it possible to indirectly estimate the activation of blood cells. 45 experiments were conducted on 15 for each of the hemocontact preparations. Results. Erythrocytes did not react to contact interaction with sorbents. The degree of expression of activation properties of sorbents for platelets falls in the series: Silochrom S-120 > HPS > CSL-2. For leukocytes, this indicator increases from CSL-2 < Silochrom S-120 < HPS. CSL-2 has practically no adhesive properties for leukocytes, i.e. it doesn't activate leukocytes. The shift of the leukocyte formula (granulocytes / mononuclears) is most pronounced on the HPS granules (1,40 → 0,76), a bit less on Silochrome S-120 (1,41 → 0,97) and very weakly on CSL-2 (1,38 → 1,26). Conclusion. Approved granular polymer materials can be used as hemocontact preparations for the activation of blood cells (platelets, leukocytes) and changes in the spectrum (qualitatively and quantitatively) of bioactive substances in the blood when carrying out low-volume hemoperfusion

Key words: contact activation of blood, granulated preparations, hypercross-linked polystyrene, silica, cellular blood populations, leukocyte formula.

For citation: Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2017; 4 (4): 43–55.

Список сокращений

МОГ – малообъемная гемоперфузия
СПС – сверхсшитый полистирол MN-202
КСК-2 – крупнозернистый силикагель крупно-пористый-2
Метод БЭТ (BET) – метод Брюнера-Эммета-Теллера (Brunauer-Emmett-Teller)
Метод БДХ (BJH) – метод Баррета-Джойнера-Халенды (Barret-Joyner-Halenda)
ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота

Введение

В настоящее время доказана высокая эффективность гемосорбции как метода активного удаления из крови различных токсических продуктов путем контакта крови с сорбентом вне организма при некоторых видах патологии. Эффекты лечебного действия гемосорбции обусловлены, в основном, двумя механизмами. Во-первых, адсорбция, которая определяется силами молекулярного сцепления и образованием связей различной природы между

токсическими субстанциями экзогенного и эндогенного происхождения и сорбентом, то есть фиксация на гранулах сорбента и удаление из кровотока (имитация первой фазы фагоцитарной функции некоторых видов клеток). Во-вторых, развитие активационных процессов в гуморальных и клеточных системах крови при ее контактном взаимодействии с гранулами сорбентов (активационная функция). Результатом такого взаимодействия является появление в кровотоке большого разнообразия биологически активных продуктов клеточного и гуморального происхождения, которые с током крови могут быть доставлены в пораженные органы и ткани и оказать лечебное воздействие. С позиции развития активационных процессов при гемоконтактном взаимодействии был предложен принцип твердофазной контактной гемомодуляции [1,2,3].

В практическом плане был разработан метод лечебного воздействия – малообъемная гемоперфузия (МОГ) в двух вариантах: целевая малообъемная гемоперфузия – артериальный вариант (ЦМОГ) и региональная малообъемная гемоперфузия – венозный вариант (РМОГ). Предложенный метод МОГ был успешно использован для эффективного лечения некоторых видов тяжелой патологии: термических поражений нижних конечностей [4,5], критической ишемии нижних конечностей [6,7], воспалительных и гнойно-некротических заболеваний пальцев и кисти [8,9]. Для проведения процедуры МОГ разработано гемоконтактное устройство [10]. В качестве активационного препарата использовали углеродный гемосорбент СКТ-6А ВЧ, разрешенный для применения в клинической практике. Согласно проведенным экспериментам *ex vivo* и клиническим данным, углеродный гемосорбент СКТ-6А ВЧ хорошо проявил себя как активационный агент: индукция активированных клеток крови и создаваемый при этом спектр биоактивных веществ в плазме приводили к коррекции гемодинамических нарушений в перфузируемом сосудистом регионе, улучшению ближайших и отдаленных результатов лечения больных с вышеперечисленными видами патологии [11]. Но были выявлены и недостатки углеродного гемосорбента СКТ-6А ВЧ: 1) гранулы хрупкие и «пылят», т.е. в кровоток пациента могут попасть микрочастицы гемосорбента; 2) низкие модификационные свойства поверхности углеродных гранул, что делает невозможным получение на его основе новых селективных гемоконтактных препаратов. Поэтому в данной работе в качестве гемоконтактных препаратов были апробированы в стендовых условиях новые твердофазные гранулированные сорбенты: СПС, КСК-2 и Силохром С-120.

Цель исследования состояла в оценке возможности применения исследуемых гранулированных препаратов *ex vivo* в качестве гемоактиваторов при малообъемной гемоперфузии.

Материалы и методы исследования

В стендовых условиях исследовали способность трех нативных (не модифицированных) гранулированных препаратов (СПС, КСК-2 и Силохром С-120) вызывать активацию клеток крови. Донорскую кровь получали на станции переливания крови ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, которую забирали у здоровых волонтеров из локтевой вены в вакуумную пробирку с гепарином в объеме 9,0 мл.

Гемоконтактные препараты:

1. СПС – гранулы темно-коричневого цвета размером 0,3–1,2 мм. Удельная поверхность 800–1000 м²/г, суммарный объем пор – 1,0–1,1 мл/г. Поры двух типов: транспортные – диаметром 80 нм и нанопоры – диаметром 1–3 нм. Полимер нейтрален, не содержит функциональных групп, обладает гидрофобной поверхностью, не меняет объема в средах в интервале pH 1–14 независимо от ионной силы раствора.

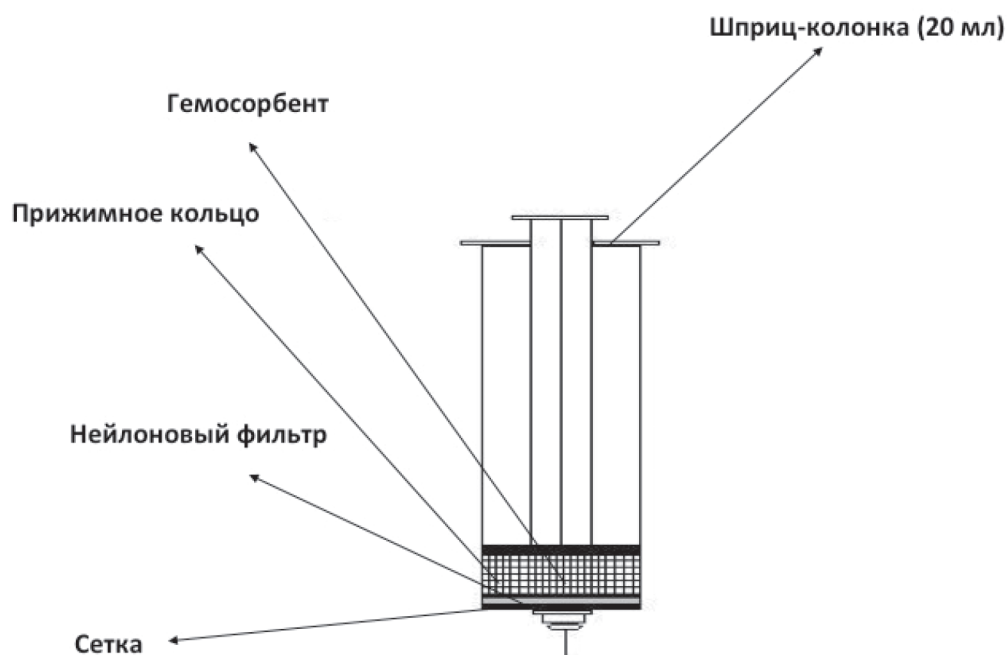
2. КСК-2 – прозрачные гранулы размером 2,0 – 5,0 мм. Удельная поверхность 350 м²/г. Размер пор – 14 нм.

3. Силохром С-120 – гранулы белого цвета неправильной формы размером 0,3–0,5 мм. Удельная поверхность гранул – 130 м²/г, размер пор – 28 нм.

У исследуемых гемоконтактных препаратов удельную поверхность определяли по низкотемпературной адсорбции методом БЕТ, анализ пористой структуры проводили методом БДХ. Измерения осуществляли на автоматическом анализаторе удельной поверхности и пористости ASAP 2020MP.

Стендовые эксперименты проводили в гемоконтактных одноразовых шприц-колонках, объемом 20 мл (Рис. 1). В шприц-колонку помещали фильтр из нетканого материала и капроновую сетку, которые плотно фиксировали у торцевой поверхности шприца прижимным кольцом, и загружали гемоконтактные препараты, хранящиеся в 20% растворе этанола, в объеме 1,8 мл. Перед началом работы из колонок удаляли раствор этанола, гемоконтактные препараты 3 раза промывали стерильным физраствором (1:10), а затем еще 3 раза физраствором с гепарином (20 ед/мл). Затем в шприц-колонку забирали гепаринизированную донорскую кровь из вакуумной пробирки из расчета сорбент: кровь (1:4). Предварительно из этой же пробирки отбирали пробу крови «до контакта». Загруженные кровью шприцы-колонки помещали в горизонтальном

Рисунок 1. Схема гемоконтактной шприц-колонки



положении на роторную мешалку и включали вращение. Эксперименты проводили в течение 60 мин при комнатной температуре в постоянном ротационном режиме. Брели пробы крови каждые 5, 20, 40 и 60 мин от начала эксперимента в объеме 1,8 мл в пробирки с ЭДТА. До подсчета клеток пробы крови хранили в холодильнике. После завершения эксперимента во всех пробах регистрировали показатели крови (26 параметров) с использованием гематологического анализатора SySmex XT 1800i. Выполнено 45 экспериментов (по 15 с каждым из исследуемых гемоконтактных препаратов).

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием прикладных пакетов Statistica 7.0 for Windows и Excel 2013. Достоверность изменения показателей внутри групп оценивали с помощью t критерия Стьюдента для попарно связанных выборок и критерия Вилкоксона для парных сравнений, достоверность 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 χ^2 Пирсона. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля): Me (25%; 75%). Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Анализ полученных результатов проводили по каждому из исследуемых гемоконтактных пре-

паратов. Анализ эритроцитарного пула при гемоконтактном взаимодействии с гранулами полимера СПС показал, что количество эритроцитов (RBC) достоверно снижалось в пробе 5 мин и далее оставалось практически неизменным на протяжении всего эксперимента. Аналогично изменялись показатели уровня гемоглобина (HGB) и гематокрит (HCT), который может служить показателем разведения крови. Известно, что любая колонка, загруженная сорбционным или хроматографическим 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. Этим можно объяснить падение гематокрита в пробе 5 мин и сохранение данного показателя неизменным во всех последующих пробах. Такое же объяснение оправдано для уровня гемоглобина и количества эритроцитов. Отношение в любой временной точке к пробе «до контакта» для всех показателей (RBC, HGB, HCT) оставалось практически неизменным и составляло около 0,85, что свидетельствовало о разведении крови на колонках примерно на 15%. Другие эритроцитарные индексы (средний объем эритроцита – MCV; средний объем содержания гемоглобина в эритроците – MCH; среднее содержание гемоглобина в эритроцитарной массе – MCHC; гетерогенность эритроцитов по объему – RDW-SD; индекс анизоцитоза – RDW-CV), зависящие от разведения крови, оставались неизменными на протяжении

Таблица 1. Изменение клеточных популяций крови в процессе гемоконтактной процедуры на СПС

№ п/п	Показатель	Время контакта, мин				
		0 («до»)	5	20	40	60
Эритроциты						
1	RBC (10 ¹² /л)	5,05(4,7;5,22)	4,31*(4,06;4,6)	4,28*(3,99;4,54)	4,3*(4,02;4,45)	4,24*(3,97;4,45)
2	HGB (г/л)	143(134;150)	121*(119;127)	122*(117;126)	121*(117;126)	122*(117;126)
3	HCT (%)	42,6(41,7;43,8)	36,8*(35,2;38,4)	35,9*(35,1;37,8)	36,3*(34,7;37,4)	36*(34,9;37,7)
4	MCV (фл)	83,4(82,4;86,5)	84(83;89,6)	83,9(82,7;89,9)	84,4(83,1;90)	84,7(83,3;90,3)
5	MCH (пг)	28,4(27,7;29,9)	28,4(26,8;30,8)	28,2(28,3;30,3)	27,9(27,1;30,5)	28,1(27,5;30,8)
6	MCHC (г/л)	337(335;346)	334(323;345)	331(325;344)	330(324;341)	333(323;344)
7	RDW-SD (фл)	41(39,9;44,6)	41,8(39,1;43,7)	41,5(39;43,9)	41,6(39,1;43,4)	41,6(39,4;43,4)
8	RDW-CV (%)	13,7(13,1;14,7)	13,5(12,9;14,9)	13,5(12,9;14,8)	13,3(12,8;14,8)	13,3(12,8;14,7)
9	Коэф. RBCt/RBCдо	1	0,853	0,847	0,851	0,840
10	Коэф. HGBt/HGBдо	1	0,846	0,853	0,846	0,853
11	Коэф. HCTt/HCTдо	1	0,864	0,843	0,852	0,845
Тромбоциты						
1	PLT (10 ³ /мкл)	181*(173;225)	56*(43;82)	34*(27;68)	34*(24;51)	41*(31;60)
2	PDW (фл)	13(11,9;17,2)	12,2(11,3;15,5)	11,5*(10,9;12,8)	12,05(10,7;12,7)	13(11,5;14,2)
3	MPV (фл)	11(10,5;12,3)	10,55(10,4;11,4)	10,3*(10,1;10,4)	10,15*(9,6;10,9)	10,7(10;11)
4	P-LCR (%)	31,8(28,9;41,3)	29,1(27,5;34,1)	26,9*(25,9;29,5)	26,4*(23,9;30,5)	29(25;32,2)
5	PCT (%)	0,22(0,2;0,24)	0,07*(0,05;0,09)	0,04*(0,03;0,07)	0,035*(0,03;0,05)	0,05*(0,04;0,06)
6	Коэф. PLTt/PLTдо	1	0,309	0,188	0,188	0,227
7	Коэф. PCTt/PCTдо	1	0,318	0,182	0,159	0,227
Лейкоциты						
1	WBC (10 ⁹ /л)	5,86(5,05;7,03)	3,66*(3,07;4,51)	3,01*(2,46;3,71)	2,62*(2,2;3,38)	2,9*(2,57;3,59)
2	NEUT#	3,01(2,59;3,91)	1,63*(1,39;2,54)	1,17*(0,94;1,94)	1,09*(0,78;1,69)	1,37*(1,2;1,89)
3	LYMPH#	1,75(1,6;2,16)	1,49(1,22;1,83)	1,46(1,26;1,76)	1,35*(1,18;1,72)	1,43*(1,02;1,67)
4	MONO#	0,47(0,38;0,71)	0,24*(0,18;0,32)	0,11*(0,09;0,23)	0,08*(0,04;0,11)	0,06*(0,04;0,1)
5	EO#	0,19(0,05;0,27)	0,06*(0,04;0,12)	0,05*(0,02;0,07)	0,04*(0,02;0,06)	0,05*(0,02;0,08)
6	BASO#	0,02(0,02;0,03)	0,01*(0,01;0,01)	0,01*(0;0,01)	0*(0;0,01)	0,01*(0;0,01)
7	IG#	0,01(0,01;0,01)	0*(0;0,01)	0*(0;0,01)	0*(0;0,01)	0*(0;0,01)
8	Коэф. WBCt/WBCдо	1	0,624	0,514	0,447	0,495

* – различия достоверны по сравнению с группой «до» начала контакта ($p < 0,05$)

всего эксперимента. Эти результаты доказывают, что контакт эритроцитов с гранулами СПС не влияет на количественные и функциональные характеристики данных клеток крови.

Иная реакция развивалась на контакт тромбоцитов (PLT) с гранулами СПС. Уже через 5 мин после контакта количество тромбоцитов в жидкой фазе

крови составляло 30% от исходных значений. При дальнейшем взаимодействии крови с гранулами количество тромбоцитов снижалось еще на 11% к 40 мин и возрастало до 23% от исходных значений к завершению эксперимента. Аналогично изменялись и показатели тромбокриты (PCT). Их динамика была схожа с тромбоцитами. Несколько иначе изме-

Рисунок 2. Изменение лейкоцитарной формулы в процессе гемоконтактной процедуры на СПС (%/мин) (до – 5 мин – 20 мин – 40 мин – 60 мин)

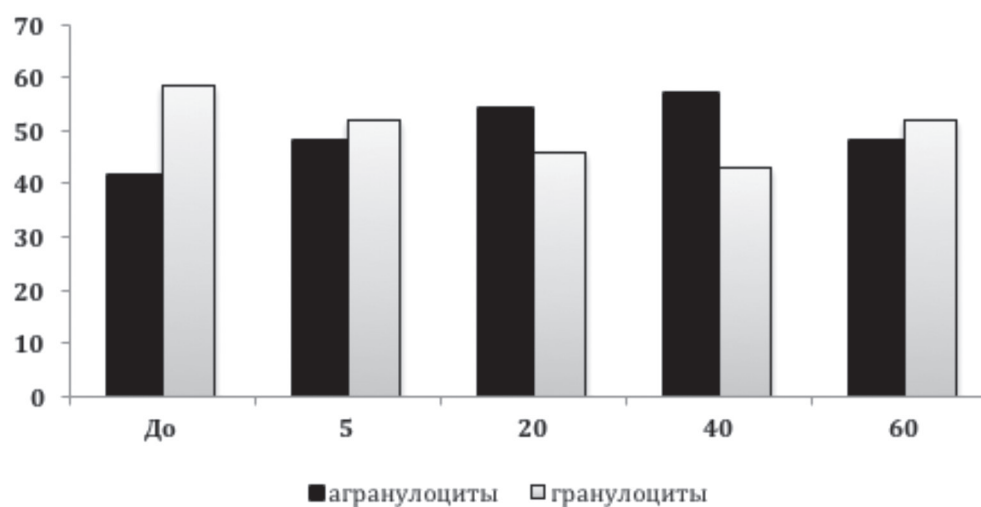


Рисунок 3. Изменение лейкоцитарной формулы в процессе гемоконтактной процедуры на КСК-2 (%/мин) (до – 5 мин – 20 мин – 40 мин – 60 мин)

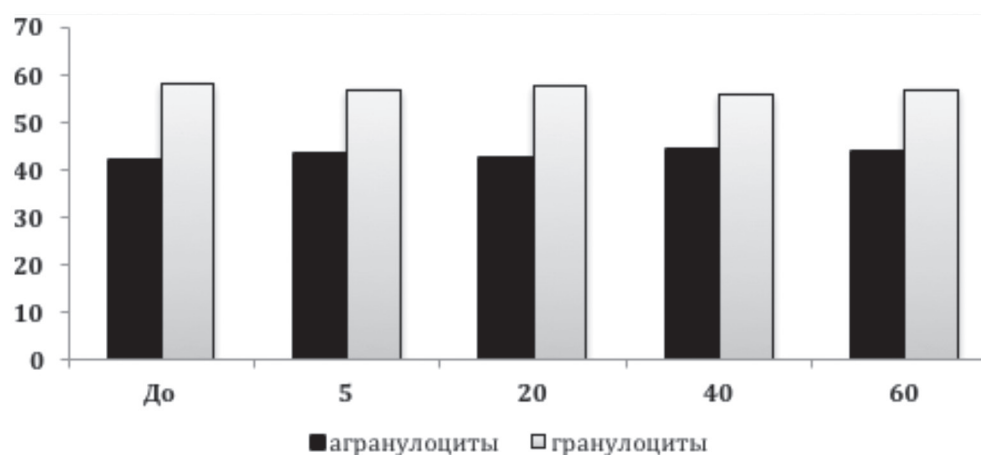
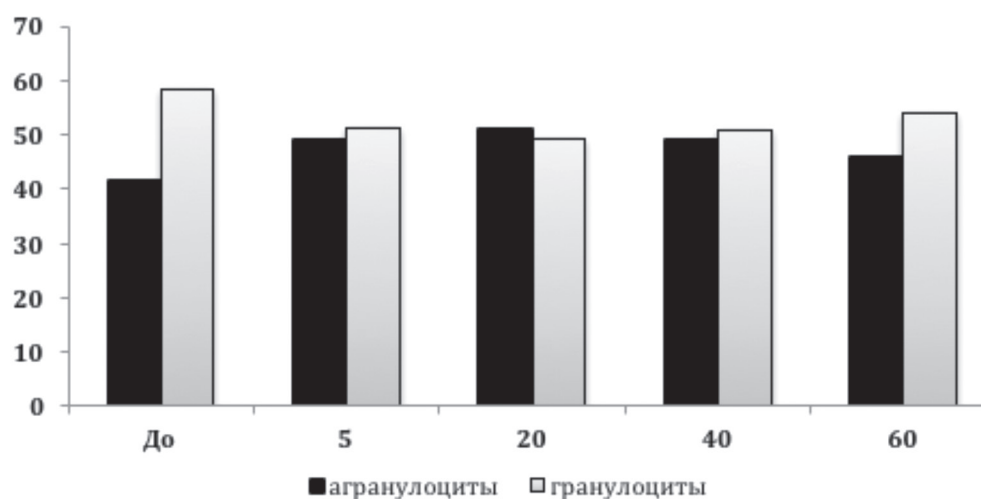


Рисунок 4. Изменение лейкоцитарной формулы в процессе гемоконтактной процедуры на Силохроме С-120 (%/мин) (до – 5 мин – 20 мин – 40 мин – 60 мин).



нялись тромбоцитарные индексы. P-LCR достоверно снижался в пробах 20 мин и 40 мин. Это может свидетельствовать о том, что большие тромбоциты выводятся из жидкой фазы крови и фиксируются на гранулах СПС. Отмечали достоверное снижение относительной ширины распределения тромбоцитов по объему (падает гетерогенность клеток по объему – PDW) в пробе 20 мин и достоверное уменьшение среднего объема тромбоцитов (MPV) в пробах 20 мин и 40 мин. Соотношение тромбоцитов (PLT t/PLT«до») на 5 мин составлял 0,31 с дальнейшим уменьшением до 0,19 на 20 и 40 мин. Можно полагать, что достоверное снижение тромбоцитов идет не только и не столько за счет разведения крови на колонках, сколько за счет активации тромбоцитов с их экспрессией на мембране адгезивных белковых структур и активной фиксации этих клеток на гранулах препарата СПС, максимум которой приходился на период с 20 мин по 40 мин взаимодействия. Подобная динамика была характерна и для тромбоцита (PCT t/PCT«до»).

Реакция лейкоцитов крови на контактное взаимодействие с гранулами полимера СПС схожа с тромбоцитарным ответом (табл.1). При взаимодействии крови с СПС общее количество лейкоцитов достоверно снижалось в пробе 40 мин. Однако интенсивность выведения лейкоцитов из жидкой фазы и фиксация их на СПС была в 2 раза ниже, чем для тромбоцитов. Причем гранулоциты практически полностью повторяли динамику изменения общего количества лейкоцитов. Это характерно для нейтрофилов, эозинофилов и базофилов. Подобная динамика наблюдалась у моноцитов, но количество моноцитов продолжало уменьшаться до конца эксперимента. Коэффициенты отношения клеток крови: эритроциты – 0,85, тромбоциты – 0,32, лейкоциты – 0,62, т.е. уменьшение лейкоцитов в пробах идет как за счет разведения крови на колонке, так и за счет активной фиксации клеток на гранулах СПС, но примерно в 2 раза менее интенсивно, чем фиксация тромбоцитов.

Изменение лейкоцитарной формулы крови (гранулоциты/агранулоциты) в процессе гемоконтактной процедуры с СПС представлено на рисунке 2. Соотношение клеточных субпопуляций гранулоциты/агранулоциты до начала контакта соответствовало 58,4%/41,6%, что находится в пределах нормы. После начала взаимодействия крови с СПС это соотношение смещалось в сторону преобладания агранулоцитов, достигая максимума к 40 мин (43,08%/56,92%). В пробе 60 мин преобладали гранулоциты.

Реакция эритроцитов на КСК-2 была однотипна (табл. 2). Показатели, зависящие от разведения крови на колонке, начиная с пробы 5 мин, достоверно

снижались и оставались практически неизменными во всех последующих пробах. Коэффициенты разведения находились в пределах 0,81 – 0,84. Эритроцитарные индексы, которые не зависят от разведения, оставались неизменными, как и при контакте крови с СПС.

Тромбоцитарный ответ на контакт крови с КСК-2 имел некоторые отличия от СПС. Во-первых, он был менее выражен (коэф. PLT t/PLT «до» на 5 мин был равен 0,54 (СПС – 0,31)) и, во-вторых, для КСК-2 проба 5 мин имела минимальные значения по количеству тромбоцитов. Аналогично изменялся тромбоцит. Сходные изменения наблюдались при оценке количества больших тромбоцитов (P-LCR) и показателя гетерогенности тромбоцитов (PDW) в пробах. Эти показатели достоверно уменьшались в пробе 5 мин с последующим их снижением к пробе 40 мин.

Количество лейкоцитов на КСК-2 достоверно снижалось в пробе 5 мин и до конца эксперимента не менялось. Коэффициент WBC t/WBC«до» во всех пробах находился в пределах 0,81 – 0,86. Это свидетельствует о практическом отсутствии адгезии лейкоцитов на гранулах сорбента. Существенно снижалось в течение эксперимента только количество моноцитов (коэф. – 0,72), что подтверждает незначительную, но активную их фиксацию на гранулах КСК-2. Динамика лейкоцитарной формулы на контакт крови с гранулами КСК-2 представлена на рисунке 3. Соотношение гранулоциты / агранулоциты в пробах «до» соответствует норме и составляет 57,98%/42,02%, а на протяжении всего эксперимента это соотношение практически не менялось (min 55,83% / 44,17% в пробе 20 мин).

Реакция эритроцитов крови на контакт с кремнеземом Силохром С-120 была схожа с другими гемоконтактными препаратами (табл.3). Достоверное снижение показателей отмечено для эритроцитов, гемоглобина и гематокрита: коэффициенты RBC t/RBC «до»; HGB t/HGB «до» и HCT t/HCT «до» колеблются от 0,81 до 0,84. Реакция тромбоцитов на контакт крови с препаратом Силохром С-120 более выражена. Коэффициент PLT t/PLT«до» равен 0,18 (СПС – 0,31; КСК-2 – 0,54), что демонстрирует более выраженные активационные свойства данного препарата для тромбоцитов и фиксацию их на сорбенте в первые 5 мин. В динамике эксперимента количество тромбоцитов в пробах повышалось до 76% от исходного уровня к пробе 60 мин. Подобным образом изменялся и тромбоцит.

В отличие от КСК-2 реакция лейкоцитов на Силохром С-120 также более выражена. В ней присутствует и активный компонент адгезии, который

Таблица 2. Изменение клеточных популяций крови в процессе гемоконтактной процедуры на КСК-2

№ п/п	Показатель	Время контакта, мин				
		0 («до»)	5	20	40	60
Эритроциты						
1	RBC (10 ¹² /л)	5,09(4,84;5,35)	4,23*(4,03;4,55)	4,25*(3,72;4,57)	4,22*(3,72;4,53)	4,25*(3,72;4,53)
2	HGB (г/л)	145(131;157)	119*(111;132)	121*(108;134)	122*(109;134)	122*(109;134)
3	HCT (%)	42,4(39,1;45,2)	35,7*(33,1;37,8)	37,7*(31,6;38,2)	35,9*(30,8;38)	34,5*(30;37,8)
4	MCV (фл)	84,4(81,5;88,8)	84,4(81,9;89,5)	84,7(82,5;89,6)	83,3(81,5;87,2)	80,5(78,1;87,2)
5	MCH (пг)	29,1(27,4;31,4)	28,9(27,4;31,3)	29(27,4;31,3)	29(27,7;31,5)	28,8(27,5;31,2)
6	MCHC (г/л)	342(335;354)	336(333;348)	336(332;354)	341(334;355)	347(336;370)
7	RDW-SD (фл)	40,6(39,5;45)	39,8(39;40)	40,7(40,1;44)	42,2(40,6;44,1)	42,8(40,9;44,9)
8	RDW-CV (%)	13,5(13;14,9)	13,3(12,8;14,5)	13,6(13;14,5)	14,4(13,5;15,2)	15,2*(13,8;15,9)
9	Коэф. RBCт/RBCдо	1	0,831	0,835	0,829	0,835
10	Коэф. HGBт/HGBдо	1	0,821	0,834	0,841	0,841
11	Коэф. HCTт/HCTдо	1	0,842	0,899	0,847	0,814
Тромбоциты						
1	PLT (10 ³ /мкл)	174(156;221)	94*(76;152)	121*(110;160)	123*(106;143)	122*(100;131)
2	PDW (фл)	14,3(12,5;15,5)	12,3(11,8;14,2)	12,2*(11,6;13,8)	12,3(11,4;14,7)	13,3(11,5;15,3)
3	MPV (фл)	11,1(10,9;11,6)	10,7*(10,2;11,2)	10,6*(10,4;11,1)	10,5*(10,3;11,1)	10,7(10,2;11,7)
4	P-LCR (%)	33,5(31,7;37,5)	30,1*(26,9;33,9)	29*(26,8;34,4)	28,3*(26,9;33,5)	30,3(27,2;36,6)
5	PCT (%)	0,21(0,17;0,24)	0,1*(0,09;0,16)	0,13*(0,11;0,17)	0,13*(0,12;0,15)	0,14*(0,12;0,15)
6	Коэф. PLTт/PLTдо	1	0,540	0,695	0,707	0,701
7	Коэф. PCTт/PCTдо	1	0,476	0,619	0,619	0,667
Лейкоциты						
1	WBC (10 ⁹ /л)	5,83(5;6,5)	4,77*(3,73;5,61)	5*(4,05;5,94)	4,74*(4,14;5,61)	5,01(4,41;5,66)
2	NEUT#	3,46(2,7;4,01)	2,69(1,94;3,01)	2,81(1,99;3,84)	2,6(2,01;3,71)	2,61(2,01;3,46)
3	LYMPH#	1,77(1,67;2,22)	1,53(1,45;1,9)	1,65(1,49;2,45)	1,67(1,5;2,21)	1,61(1,55;2,09)
4	MONO#	0,47(0,41;0,57)	0,34*(0,3;0,47)	0,375*(0,31;0,45)	0,375*(0,35;0,51)	0,46(0,41;0,53)
5	EO#	0,18(0,08;0,22)	0,12(0,08;0,17)	0,145(0,11;0,18)	0,11(0,1;0,17)	0,14(0,1;0,21)
6	BASO#	0,02(0,01;0,03)	0,02(0,01;0,03)	0,02(0,02;0,04)	0,03*(0,02;0,06)	0,04*(0,02;0,09)
7	IG#	0,01(0,01;0,01)	0,01(0,01;0,02)	0,01(0,01;0,02)	0,02*(0,01;0,02)	0,02*(0,02;0,03)
8	Коэф. WBCт/WBCдо	1	0,818	0,858	0,813	0,859

* - различия достоверны по сравнению с группой «до» начала контакта ($p < 0,05$)

приводит к достоверному снижению в пробах лейкоцитов (кроме лимфоцитов, которые имеют лишь тенденцию к снижению). Максимум снижения отмечали в пробе 20 мин.

Изменение лейкоцитарной формулы крови под влиянием Силохроме С-120 представлено на рисунке 4. Соотношение гранулоциты/агранулоциты

в пробах «до» составляло 58,49%/41,51% и соответствовало норме в группах на других сорбентах (СПС и КСК-2). На Силохроме С-120 динамика изменения этого соотношения более выражена, чем на КСК-2, но менее, чем на СПС. Максимальное отклонение от нормы отмечали в пробах 20 мин (49,17%/ 50,83%).

Таблица 3. Изменение клеточных популяций крови в процессе гемоконтактной процедуры на Силохроме С-120

№ п/п	Показатель	Время контакта, мин				
		0 («до»)	5	20	40	60
Эритроциты						
1	RBC (10 ¹² /л)	5,17(4,61;5,55)	4,33*(3,82;4,68)	4,16*(3,77;4,44)	4,19*(3,68;4,46)	4,19*(3,72;4,44)
2	HGB (г/л)	147(135;157)	122*(110;131)	119*(108;126)	118*(109;124)	118*(109;124)
3	HCT (%)	42,5(40,3;45,3)	35,7*(34;38,9)	35*(33;36,3)	35,3*(33;36,3)	35,3*(33,2;36,5)
4	MCV (фл)	86,1(81,3;87)	87,3(82,3;88,5)	87,6(83,3;88,9)	87,7(83,5;88,7)	87,8(83,2;89,2)
5	MCH (пг)	29,1(28,3;30,1)	28,5(27,9;30,3)	29,1(27,5;30,3)	28,8(27,4;29,8)	28,8(27,4;29,8)
6	MCHC (г/л)	339(336;352)	333(325;343)	332*(323;342)	329*(326;337)	330*(323;336)
7	RDW-SD (фл)	42,9(39,8;47,4)	42,4(39,2;45,8)	42,4(39,1;46,2)	42,6(39,6;46,8)	42,6(39,8;47,5)
8	RDW-CV (%)	13,8(13,1;15)	13,7(12,9;14,9)	13,7(12,8;14,8)	13,7(12,9;14,9)	13,7(13;15)
9	Коэф. RBCt/ RBCдо	1	0,838	0,805	0,810	0,810
10	Коэф. HGBt/ HGBдо	1	0,830	0,810	0,803	0,803
11	Коэф. HCTt/ HCTдо	1	0,840	0,824	0,831	0,831
Тромбоциты						
1	PLT (10 ³ /мкл)	203(165;228)	36*(30;52)	70*(51;84)	116*(96;155)	154*(119;190)
2	PDW (фл)	12,7(12,4;13,9)	13,2(12,2;13,9)	13,1(12;14,5)	13,8(12;14,7)	13,3(12,6;14,7)
3	MPV (фл)	11,1(10,8;11,2)	11,1(10,8;11,5)	10,3(10,1;11,1)	10,4*(9,6;11)	10,05*(9,9;11)
4	P-LCR (%)	33(29,8;34,9)	32,8(30,4;35)	29,75(26,3;33,6)	28,8(23,1;32,9)	26,8*(25,4;31,8)
5	PCT (%)	0,235(0,18;0,25)	0,04*(0,04;0,05)	0,075*(0,06;0,08)	0,13*(0,1;0,15)	0,16*(0,14;0,18)
6	Коэф. PLTt/PLTдо	1	0,177	0,345	0,571	0,759
7	Коэф. PCTt/ PCTдо	1	0,170	0,319	0,553	0,681
Лейкоциты						
1	WBC (10 ⁹ /л)	5,52(4,78;7,03)	3,52*(3,16;4,18)	3,17*(2,8;3,79)	3,71*(3,11;4,26)	4,14*(3,56;4,78)
2	NEUT#	3,16(2,54;4,11)	1,65*(1,41;2,03)	1,43*(1,25;1,94)	1,75*(1,29;2,07)	2,21*(1,57;2,41)
3	LYMPH#	1,78(1,38;2,23)	1,57(1,26;1,81)	1,41(1,26;1,95)	1,5(1,35;2,11)	1,61(1,43;2,06)
4	MONO#	0,5(0,45;0,68)	0,24*(0,18;0,28)	0,19*(0,13;0,22)	0,22*(0,12;0,27)	0,24*(0,14;0,28)
5	EO#	0,18(0,08;0,23)	0,09*(0,03;0,13)	0,08*(0,03;0,1)	0,1*(0,06;0,12)	0,12(0,08;0,16)
6	BASO#	0,02(0,01;0,03)	0,01*(0;0,01)	0,01*(0,01;0,01)	0,02(0,01;0,02)	0,02(0,01;0,03)
7	IG#	0,01(0;0,02)	0,01(0;0,01)	0,01(0;0,01)	0,01(0,01;0,01)	0,01(0,01;0,03)
8	Коэф. WBCt/ WBCдо	1	0,638	0,574	0,672	0,750

* – различия достоверны по сравнению с группой «до» начала контакта ($p < 0,05$)

Обсуждение результатов

Разница между нормой и патологией заключается в различной мере осуществления регуляции процессов жизнедеятельности органов и систем организма. Чем совершеннее механизмы регуляции, тем точнее мера осуществления их функций [12]. Используя принцип твердофазной контактной гемомуляции, суть которого сводится к запуску и цепному развитию активационных процессов в гуморальных и клеточных системах крови при ее взаимодействии с гемоконтактными препаратами, можно качественно и количественно воздействовать на регуляторные и биоцидные структуры крови, новый спектр которых будет доставлен к очагу поражения и вызывать лечебный эффект. При этом основной действующий элемент, вызывающий изменения регуляторного и биоцидного профиля крови, это гемоконтактный препарат.

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. [13]. Сорбционную активность эритроцитарной мембраны, которая может быть неспецифической или селективной (т.е. содержит высокоаффинные специфические рецепторы, например для ИЛ-8), обеспечивает ее строение [14].

Общая тенденция в реакции тромбоцитов на контактное взаимодействие однотипна для всех исследуемых гемосорбентов. Однако интенсивность этой реакции уменьшается в ряду: Силохром С-120 > СПС > КСК-2. Можно полагать, что уменьшение количества тромбоцитов в пробах крови связано с активной фиксацией этих клеток на гранулах сорбентов за счет экспрессии на мембране молекул клеточной адгезии, которые представлены: интегринами (ГП IIb-IIIa, $\alpha\beta$ 3-интегрином, α 2 β 1-интегрином и др.); лейцин-обогащенными белками (ГП IIb-V-IX); семейством иммуноглобулинов (ГП VI, PECAM); селектинами (Р-селектин) и др.. Наиболее активные адгезивные лиганды (коллаген I и III типов) также эффективно стимулируют секрецию из гранул, синтез тромбоксана A₂ и образование поверхностных агрегатов [15,16]. Предполагается, что адгезия тромбоцитов на искусственных поверхностях связана с эндогенными адгезивными белками (фибриноген, фибронектин и др.), которые присутствуют в следовых количествах даже в изолированных тромбоцитах (это белки плазмы и белки, секретируемые α -гранулами тромбоцитов). Адгезия тромбоцитов к искусственным по-

верхностям значительно снижается в присутствии высоких концентраций альбумина, что актуально для наших исследований с использованием цельной крови. Однако наши эксперименты показали, что активация тромбоцитов идет и в этих условиях и зависит от вида гемоконтактного препарата и времени контакта. Динамика адгезии тромбоцитов на СПС отлична от кремнеземов КСК-2 и Силохром С-120, на которых она однотипна, но более выражена на последнем.

При активации тромбоцитов растворимыми и иммобилизованными агонистами во внеклеточную среду высвобождается большое количество низкомолекулярных и белковых соединений, которые обладают выраженной биологической активностью. Из плотных гранул секретируются низкомолекулярные соединения – АДФ, АТФ, серотонин, ионы кальция и магния, ГДФ, ГТФ и др. Белковые факторы секретируются из α -гранул, которые по функциональным свойствам можно разделить на ряд групп: адгезивные белки (фактор Виллебранда, фибриноген, тромбоспондин и др.); факторы свертывания и фибринолиза (фибриноген, плазминоген, протеин S и др.); провоспалительные цитокины и хемокины (PF-4, β -тромбомодулин, RANTES и др.); ростовые факторы (PlGF, VEGF, TGF, EGF и др.); белки, участвующие в мобилизации стволовых клеток (SDF-1 α). Кроме того, некоторые физиологически активные соединения (например, тромбоксан A₂) не содержатся в не активированных тромбоцитах и синтезируются *de novo*, а затем секретируются непосредственно при их активации, которая обеспечивает и частичное высвобождение содержимого их лизосом. При экзцитозе лизосом в межклеточное пространство поступают различные кислые гликогидролазы (β -глюкуронидаза, β -галактозидаза и др.), протеазы (катепсины D и E) и некоторые другие белки [17]. Таким образом, в результате активации тромбоцитов на сорбентах они будут вносить свой вклад в качественное и количественное изменение спектра биоактивных соединений в контактирующей крови за счет поступления в нее пула новых молекул из активированных клеток.

В отличие от эритроцитов, лейкоциты (как и тромбоциты) играют далеко не пассивную роль в индукции биоактивных продуктов активированными контактными взаимодействиями клетками. Об этом свидетельствуют общие тенденции в развитии лейкоцитарной реакции на всех гемоконтактных препаратах. Реакция лейкоцитов менее выражена на КСК-2. Начальная реакция лейкоцитов на СПС и Силохром С-120 схожа, но вектор ее развития отличается (реакция усиливается для СПС к 40 мин,

для Силохрома С-120 – к 20 мин). Таким образом, поступление новых молекул в кровь будет происходить не только за счет активации тромбоцитов, но и из активированных контактным взаимодействием лейкоцитов (причем не только регуляторных, но и биоцидных факторов). Контактное взаимодействие лейкоцитов (как и тромбоцитов) с гранулированными препаратами 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-кадгерины) [18,19]. Если адгезия – феномен межклеточного и клеточно-матриксного взаимодействия, то возникает вопрос: за счет чего идет фиксация лейкоцитов на поверхности искусственных гранул? 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 гранулированных препаратов. Адгезия лейкоцитов – один из показателей активации клеток. Активированная клетка, в частности нейтрофильный гранулоцит (нейтрофил), будет стереотипно отвечать на внешний стимул (например, контакт с гранулами препаратов), 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 три специализированных генератора АМК – НАДФН-оксидаза, миелопероксидаза и NO-синтаза. Помимо участия АМК в системе биоцидной защиты, они являются неизменными участниками процессов внутриклеточной редокс-регуляции и потенциальными факторами межклеточной коммуникации [20]. 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. Таким образом, активированные лейкоциты способны создавать взаимоусиливающие кооперативные биоцидные системы, совместная мощь которых существенно превосходит по силе составляющие их элементы [21]. Следует отметить, что эти регуляторные и биоцидные системы могут формироваться в крови и являться результатом контактного взаимодействия лейкоцитов с гранулами сорбентов, изменяя профиль уже существующих в крови биоактивных молекул.

Заключение

Контактное взаимодействие крови с гранулированными препаратами СПС, КСК-2 и Силохром С-120 приводит к развитию реакции ее клеточных популяций различной степени выраженности. Для получения быстрой и сильной реакции в качестве гемоконтактного препарата необходимо использовать Силохром С-120; для менее выраженной, но постепенно усиливающейся – СПС; для слабой реакции, но постоянной интенсивности – КСК-2.

На данном этапе исследования в плане практического использования наиболее перспективным препаратом можно считать сверхсшитый полистирол марки MN-202, т.к. аналог данного препарата (макропористый стирол-дивинилбензольный сополимер) производится в промышленном масштабе (НПП «Биотех-М»). Он разрешен для применения в клинической практике как гемосорбент и успешно используется для удаления из кровотока эндотоксинов и провоспалительных цитокинов при лечении больных с системной воспалительной реакцией, которая сопутствует тяжелым формам болезни, в том числе сепсису.

Возможность использования исследуемых препаратов для проведения малообъемной ге-

моперфузии можно будет констатировать после проведения дальнейших исследований, которые позволят оценить спектр индуцируемых ими биоактивных соединений.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Kulaev VD. Specific hemosorption. Kinetics and physiological effects. Vestnik RAMN=Bulletin of RAMS. 1995; 3: 59–63. In Russian [Кулаев Д.В. Специфическая гемосорбция. Кинетика и физиологические эффекты. Вестник РАМН. 1995; 3: 59–63].
2. Kuznetsov SI. Effector mechanisms of hemoperfusion. Jefferentnaja terapija=Efferent therapy. 1998; 4(4): 28–31. In Russian [Кузнецов С.И. Эффекторные механизмы гемоперфузии. Эфферентная терапия. 1998; 4(4): 28–31].
3. Kuznetsov SI, Burkova NV, Tyukavin AI. Solid-phase contact hemomodulation. Bulletin of Federal Almazov Medical Research Centre. 2013; 6: 28–34. In Russian [Буркова Н.В., Кузнецов С.И., Тюкавин А.И. Контактная твердофазная гемомодуляция. Бюллетень ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова. 2013; 6: 28–34].
4. Kuznetsov SI, Kanaev PA, Burkova NV, et al. A method for the treatment of burn wounds. Patent on the application №2210391, 20.08.2003. In Russian [Кузнецов С.И., Канаев П.А., Буркова Н.В. и др. Способ лечения ожоговых ран. Патент № 2210391 от 08.02.2002г].
5. Kuznetsov SI, Burkova NV, Nokhrin SP, et al. A method for the treatment of patients with critical ischemia of lower extremities. Patent on the application №2233178, 06.05.2002. In Russian [Кузнецов С.И., Буркова Н.В., Нохрин С.П. и др. Способ лечения больных с критической ишемией нижних конечностей. Патент № 2233178 от 06.05.2002г].
6. Burkova NV, Kuznetsov SI, Nohrin SP, Arseniev NA. Clinical effects of small volume hemoperfusion in treatment of critical ischemia of the lower extremities. Jefferentnaja terapija=Efferent therapy. 2010; 16(3): 24–27. In Russian [Буркова Н.В., Кузнецов С.И., Нохрин С.П., Арсений Н.А. Клинические эффекты малообъемной гемоперфузии при лечении критической ишемии нижних конечностей. Эфферентная терапия. 2010; 16(3): 24–27].
7. Kuznetsov SI, Burkova NV, Konychev AV. A method of treating inflammatory purulent-necrotic diseases fingers. Patent on the application №2282466, 11.11.2004. In Russian [Кузнецов С.И., Буркова Н.В., Коньчев А.В. Способ лечения воспалительных и гнойно-некротических заболеваний пальцев и кисти Патент №2282466 от 11.11.2004 г].
8. Burkova NV, Rutenberg DG, Arseniev NA, et al. The use of regional, low-volume hemoperfusion, light therapy and laser radiation in complex treatment of patients with purulent pathology of fingers and wrist. Jefferentnaja terapija=Efferent therapy. 2010; 16(3):34–41. In Russian [Буркова Н.В., Рутенбург Д.Г., Арсений Н.А. и др. Применение регионарной малообъемной гемоперфузии, светотерапии и лазерного излучения в комплексном лечении больных с гнойной патологией пальцев и кисти. Эфферентная терапия. 2010; 16(3):34–41].
9. Kuznetsov SI, Burkova NV, Eismont YA, et al. Blood-contact device and set for carrying out the target small hemoperfusion. Patent on the application №33869, 25.11.2002. In Russian [Кузнецов С.И., Буркова Н.В., Эйсмонт Ю.А. Гемоконтактное устройство и набор для проведения целевой малообъемной гемоперфузии. Патент № 33869 от 25.11.2002г].
10. Burkova NV. Effects of low-volume blood perfusion, the activated hemosorbents. Diss. Doc. Biol. Sciences. 2010. In Russian [Буркова Н.В. Эффекты малообъемной перфузии крови, активированной гемосорбентами. Дисс. док. биол. наук. СПб, 2010].
11. Kryzhanovsky GN, et al. Disregulatory pathology. M.: Medicina, 2002. p.625. In Russian [Крыжановский Г.Н., и др. Дизрегуляторная патология. М: Медицина, 2002. с.625].
12. Dmitrieva LA, Pivovarov YuI, Kurilskaya TE, Sergeeva AS. Modern state of problem of delivery of medicines with use of erythrocytes as cell-carriers. Journal of pathophysiology and experimental therapy. 2016; 60 (3):88–94. In Russian [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; 60(3):88–94].
13. Troshkina NA, Tsirkin V I, Dvoryanskiy SA, Red blood cell: structure and function of its membrane. Vjatskij medicinskij vestnik=Vyatka medical Bulletin. 2007; 2–3:32–40. In Russian [Трошкина Н.А., Циркин В.И., Дворянский С.А. Эритроцит: строение и функции его мембраны. Вятский медицинский вестник. 2007; 2–3: 32–40].
14. Ruggeri ZM, Mendolicchio GL. Adhesion mechanisms in platelet function. Circ Res. 2007; 100(12):1673–1685.
15. Varga-Szabo D, Pleines I, Nieswandt B. Cell adhesion mechanisms in platelets. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008; 28(3):403–412.
16. Reed GL. Platelet secretion. In: Platelet Second Edition/ Ed. A. D. Michelson.— Amsterdam, Boston et al.: Academic Press, Elsevier Inc, 2007:309–318.
17. Paltcev MA, Ivanov AA. Intercellular interaction. M.: Medicine, 1995. p. 224. In Russian [Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. М.: Медицина, 1995. с.224].
18. Belotsky SM, Avtalion RR. Inflammation. Cell mobilization and clinical effects. M.:BINOM, 2008. p. 240. In Russian [Белоцкий С.М., Авталион Р.Р. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты. М.: БИНОМ, 2008. с. 240].
19. Jankowski OY. Toxicity of oxygen and biological systems (evolutionary, ecological and medical-biological aspects). SPb.: Game, 2000. p.294. In Russian [Янковский О.Ю. Токсичность кислорода и биологические системы (эволюционные, экологические и медико-биологические аспекты). СПб.: Игра, 2000. с. 294].
20. Kokryakov VN. Essays on innate immunity. SPb.: Science, 2006. p. 261. In Russian [Кокряков В.Н. Очерки о врожденном иммунитете. СПб.: Наука, 2006. с.261].

Информация об авторах:

Кузнецов Сергей Иванович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, НИЛ биопротезирования и кардиопротекции, Институт экспериментальной медицины, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»;

Киричук Оксана Петровна, лаборант, НИЛ биопротезирования и кардиопротекции, Институт экспериментальной медицины, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», студент, Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого;

Буркова Наталья Владимировна, д.б.н., доцент, кафедры физиологии и патологии, Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия; ведущий научный сотрудник НИЛ системного кровообращения, Институт экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»;

Даванков Вадим Александрович, д.х.н., профессор, зав. лабораторией стереохимии сорбционных процессов, ИНЭОС РАН;

Постнов Виктор Николаевич, к.х.н., доцент, с.н.с. НИЛ нанотехнологий, Институт экспериментальной медицины, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», доцент кафедры химии твердого тела, Институт химии, Санкт-Петербургский государственный университет;

Литвиненко Елена Валерьевна, зав. клинико-диагностической лабораторией Лечебно-реабилитационного комплекса ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова».

Author information:

Sergei I. Kuznetsov, MD, Dr.Sci., prof. laboratory of bioprototyping and cardioprotection, Institute of experimental medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Oksana P. Kirichuk, undergraduate student Peter the Great Saint-Petersburg Polytechnic University;

Natalia V. Burkova, Dr .Sci, docent, Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy, leading research scientist, laboratory of systemic circulation, Institute of experimental medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Vadim A. Davankov, Dr. Sci., prof., A. N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of Russian Academy of Sciences;

Viktor N. Postnov, PhD, docent, senior researcher, laboratory of nanotechnologies, Institute of experimental medicine, Almazov National Medical Research Centre; Institute of chemistry, Saint Petersburg University;

Elena V. Litvinenko, head of clinical diagnostic laboratory, Almazov National Medical Research Centre.