ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ОДНОКРАТНОГО И МНОГОКРАТНОГО ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ МАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦ НА ОСНОВЕ ОКСИДА ЖЕЛЕЗА НА ПОКАЗАТЕЛИ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРЫС

Торопова Я. Г.¹, Бельская Н. В.¹, Бельский Ю. П.¹, Королев Д. В.^{1,2},
Гареев К. Г.³

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет имени академика
И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский
государственный электротехнический университет “ЛЭТИ” им.
В. И. Ульянова (Ленина)», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Торопова Яна Геннадьевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: toropova_yag@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 05.11.2020
и принята к печати 07.12.2020.

Резюме

Актуальность. Магнитные наночастицы (МНЧ) рассматриваются как средства адресной доставки лекарственных препаратов при диагностике и лечении различных заболеваний. Основным путем введения магнитных наночастиц при их клиническом использовании — внутрисосудистый, поэтому важно оценить их взаимодействие с кровью. Ранее нами было изучено влияние магнитных наночастиц МНЧ1 и МНЧ2 на жизнеспособность эндотелиальных клеток пупочной вены человека и гемосовместимость на гепаринизированной цельной крови человека. **Цель** данного исследования — изучение действия МНЧ1 и МНЧ2 на систему гемостаза крыс. **Материалы и методы.** Аутбредным крысам Вистар МНЧ в виде суспензии вводили внутривенно одно- и многократно (7 дней). До внутривенной инъекции суспензии МНЧ, а также на 15 и 31-е сутки после их последнего введения в плазме крови крыс определяли протромбиновое время (ПТ), тромбиновое время (ТТ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), концентрацию фибриногена. **Результаты.** После однократного введения МНЧ в дозе 400 мг/кг на 31-е сутки наблюдалось снижение ТТ и повышение АЧТВ (в группах МНЧ1 и МНЧ2), а также повышение концентрации фибриногена (в группах МНЧ2). После многократного введения МНЧ1 в дозе 60 мг/кг у самок крыс снижалась концентрация фибриногена (15-е сутки) и повышалось АЧТВ (31-е сутки). После многократного введения МНЧ2 в дозе 10 мг/кг отмечено на 15 и 31-е сутки повышение АЧТВ (оба пола) и снижение концентрации фибриногена (самки). **Заключение.** Таким образом, однократное внутривенное введение магнитных наночастиц оксида железа в дозе 400 мг/кг вызывает дисбаланс свертывающей системы крови крыс, изменения которой не зависят от пола животных, но зависят от времени, прошедшего после введения. Многократное введение МНЧ оксида железа вызывает гипокоагуляционные изменения, зависящие от пола, которые, однако, более выражены у самок.

Ключевые слова: активированное частичное тромбопластиновое время, наночастицы, тромбиновое время, фибриноген.

Для цитирования: Торопова Я.Г., Бельская Н.В., Бельский Ю.П. и др. Изучение влияния однократного и многократного внутривенного введения магнитных наночастиц на основе оксида железа на показатели свертывающей системы крыс. *Трансляционная медицина*. 2020; 7 (6): 82-92. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-6-82-92

THE EFFECT OF SINGLE AND MULTIPLE INTRAVENOUS ADMINISTRATION OF MAGNETIC IRON OXIDE NANOPARTICLES TO RATS ON THE BLOOD COAGULATION

Toropova Ya. G.¹, Belskaya N. V.¹, Belsky Yu. P.¹, Korolev D. V.^{1,2}, Gareev K. G.³

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

²Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

³Saint Petersburg Electrotechnical University "LETI", Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author:

Toropova Yana G.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.

E-mail: toropova_yag@almazovcentre.ru

Received 05 November 2020; accepted
07 December 2020.

Abstract

Background. Magnetic nanoparticles (MNPs) are considered as a means of targeted delivery, diagnosis and treatment, the main route of administration for them is intravascular, so it is important to evaluate their interaction with blood. We previously studied the effect of two samples of MNPs (MNP1 and MNP2) on the viability of human umbilical vein endothelial cells and hemocompatibility on human heparinized whole blood. **Objective.** The aim of the present study is to evaluate the effect of MNP1 and MNP2 on hemostasis. **Design and methods.** MNP1 and MNP2 suspensions were administered intravenously in outbred Wistar rats once and repeatedly (7 days); prothrombin time (PT), thrombin time (TT), activated partial thromboplastin time (APTT), and fibrinogen concentration were evaluated before administration, on the 15th and 31st days after the last administration. **Results.** It was shown that MNP1 and MNP2 decreased in TT and an increased in APTT (in the MNCH1 and MNCH2 groups) as well as its increased in the fibrinogen concentration (in the MNCH2 groups) after a single dose (400 mg/kg) on day 31. Repeated administration of 60 mg/kg MNCH1 led to decrease the fibrinogen concentration (day 15) and to increase in APTT (day 31) in females. Repeated administration of 10 mg/kg MNCH2 caused an increase in APTT (males and females) and a decrease in fibrinogen concentration (females) on the 15th and 31st days. **Conclusion.** Thus, a single administration of 400 mg/kg MNPs caused an imbalance in the blood coagulation system, changes were independent on the sex of animals, but depended on the time after administration. Repeated administration of MNPs caused gender-dependent hypocoagulation changes (more pronounced in females).

Key words: activated partial thromboplastin time, fibrinogen, nanoparticles, thrombin time.

For citation: Toropova YaG, Belskaya NV, Belsky YuP, et al. The effect of single and multiple intravenous administration of magnetic iron oxide nanoparticles to rats on the blood coagulation. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2020; 7 (6): 82-92. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-6-82-92

Список сокращений: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, МНЧ — магнитные наночастицы, ПТ — протромбиновое время, ТТ — тромбиновое время. ФЗ — физиологический раствор.

Введение

При разработке лекарственных препаратов и носителей для адресной доставки биологически активных молекул на основе наночастиц очень важно изучить взаимодействие наноматериала с кровью, т. к. внутрисосудистый (внутривенный) путь введения для них является основным. Кроме того, даже при других путях введения наноматериалы попадают в кровоток, взаимодействуя с форменными элементами крови, эндотелием сосудов и белками плазмы крови. Наиболее опасным для жизни следствием таких взаимодействий является индуцированная наночастицами коагулопатия, проявляющаяся в виде диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) [1–3]. Способность определенных наночастиц активировать свертывающую систему нашло практическое применение: на основе таких наночастиц разработаны и проходят клинические испытания новые лекарственные средства для купирования кровотечений [4]. Однако исследование влияния магнитных наночастиц (МНЧ) на гемостаз показало, что они могут проявлять как прокоагулянтные, так и гипокоагулянтные свойства в зависимости от размера, материала покрытия и поверхностного электрического заряда частиц [1]. При этом характеристики наночастиц, определяющие их биологические свойства, в значительной степени зависят от способа их получения. Ранее нами было изучено влияние МНЧ, полученных различными способами и обладающих различными физико-химическими характеристиками, на жизнеспособность эндотелиальных клеток пупочной вены человека [5] и гемосовместимость на гепаринизированной цельной крови человека [6].

Целью данного исследования явилось изучение влияния МНЧ на основе оксида железа, полученных различными способами, при их однократном и многократном внутривенном введении на систему гемостаза самцов и самок крыс.

Материалы и методы

Получение и характеристика использованных МНЧ описана ранее [5]. Кратко: МНЧ 1 — наночастицы магнетита, МНЧ2 — композитные наночастицы магнетита с оболочкой из диоксида кремния, МНЧ1 имеют форму стержней со средним диаметром $10,5 \pm 2,57$ нм и средней длиной $42,7 \pm 6,82$

нм, тогда как МНЧ2 имеют сферическую форму со средним диаметром $98,0 \pm 22,00$.

Для внутривенного введения животным в асептических условиях готовили суспензию МНЧ на основе коммерческого препарата «Натрия хлорид», раствор для инъекций (физиологический раствор, ФР). Суспензии МНЧ готовили непосредственно перед введением. Суспензию МНЧ вводили в латеральную хвостовую вену крыс. Дозы МНЧ подбирались в предварительных экспериментах: для однократного введения МНЧ1 и МНЧ2 использовали дозу 400 мг/кг массы тела животного, т. к. она была определена как максимальная доза, не вызывающая в течение первых суток после введения гибели животных. Внутривенное введение происходило в течение 5 часов с интервалом 1 час во избежание образования конгломератов наночастиц при болюсном введении наночастиц. Для многократного внутривенного введения МНЧ1 использовали дозы 30 и 60 мг/кг. Для многократного внутривенного введения МНЧ2 — 10 мг/кг. Многократное введение МНЧ проводили в течение 7 дней (1 раз в день). Объем разовой инъекции для ФР и суспензий МНЧ составил 2 мл.

В работе использовали аутбредных крыс обоего пола стока Вистар SPF-категории (НПП «Питомник лабораторных животных» ФИБХ РАН, г. Пушкино Московской области). Условия содержания и использования животных в исследовании были одобрены биоэтической комиссией Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Животных содержали группами в индивидуально вентилируемых клетках при контролируемых условиях микроклимата (температура 20–26 °С, относительная влажность воздуха 30–70 %, освещенность 320–360 Люкс, световой режим 12:12, уровень шума до 85 дБ). Животные имели свободный доступ к корму (гранулированный корм ЛБК-120_Гр_м, ЗАО «Тосненский комбикормовый завод», Россия) и воде (вода готовилась на основе водопроводной воды и очищалась системой обратного осмоса), в качестве подстила использовали подстилочный материал для лабораторных животных (осина) с размером чипсов $2 \times 2 \times 1$ мм («Tapvei», Эстония). Клетки, клеточное оборудование, корм и подстил автоклавировали, все прижизненные манипуляции с животными проводили в асептических условиях.

Были сформированы следующие экспериментальные группы. При однократном введении в зависимости от вводимого в организм животных объекта исследования: МНЧ1 ($n = 16$; 8 самок + 8 самцов), МНЧ2 ($n = 16$; 8 самок + 8 самцов), контрольная группа ФР ($n = 10$; 5 самок + 5 самцов).

При многократном введении в зависимости от вводимого в организм животных объекта исследования и его суммарной дозы: МНЧ1 — 30,0 (n = 12; 6 самок + 6 самцов) и МНЧ1 — 60,0 (n = 12; 6 самок + 6 самцов), МНЧ2 — 10,0 (n = 12; 6 самок + 6 самцов), контрольная группа ФР (n = 6; 3 самки + 3 самца).

Для коагулометрических исследований кровь крыс забирали перед началом введения суспензий МНЧ (исходный уровень), а также на 15 и 31-е сутки после однократного введения или последней инъекции при многократном введении. Кровь забирали из ретроорбитального сосудистого сплетения

Рис. 1. Плазменные показатели гемостаза крови самцов крыс на 15 и 31-е сутки после однократного внутривенного введения магнитных наночастиц МНЧ1 и МНЧ2.

А — протромбиновое время (ПТ); Б — тромбиновое время (ТТ); В — активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ); Г — концентрация фибриногена;

* $p < 0,05$ по сравнению с контролем (ФР); # $p < 0,05$ по сравнению с соответствующим показателем группы МНЧ1; \$ $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением

в пробирки, содержащие антикоагулянт — 3,8 % раствор цитрата натрия. Кровь (1 мл) немедленно перемешивали с антикоагулянтом и центрифугировали при 2000 мин-1 в течение 15 минут (Thermo Scientific SL 16, Германия). Анализ проводили в течение не более 2 часов после взятия крови. Определяемые показатели: протромбиновое время (ПТ), тромбиновое время (ТТ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), концентрация фибриногена. Показатели свертываемости крови определяли на коагулометре HumaClot Duo Plus (Human GmbH, Германия) с использованием реагентов Hemostat (Human GmbH, Германия). Для определения протромбинового времени плазма крови помещалась в кювету прибора, далее добавляли подогретый тромбопластин и фиксировали время образования сгустка. Для определения тромбинового времени плазму крови помещали в кювету, после 3-минутной инкубации добавляли тромбиновый реагент и фиксировали время образования сгустка. Для определения АЧТВ к плазме крови, помещенной в кювету прибора, добавляли раствор активатора и фосфолипидов, после чего в кювету вносили подогретый CaCl_2 и фиксировали время образования сгустка. Для определения концентрации фибриногена по методу Клаусса все пробы и контрольные материалы разводили 1:10 имидазоловым буфером, добавляли тромбиновый реагент и фиксировали время образования сгустка,

который формируется вследствие полимеризации фибрина.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 10.0. Проверку гипотезы о равенстве средневыворочных величин в нескольких зависимых выборках проводили методами дисперсионного анализа для повторных измерений, значения в группах — методами непараметрической статистики, указывали медиану, 25 и 75-й процентиля (Me [Q25; Q75]). Проверку гипотезы о равенстве средневыворочных величин в независимых выборках проводили с использованием критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$. Самцы и самки анализировались отдельно.

Результаты

Показатели свертываемости крови крыс на 15 и 31-е сутки после однократного внутривенного введения МНЧ показаны на рисунках 1 (самцы) и 2 (самки). После однократного введения суспензии МНЧ1 на 15-е сутки изучаемые показатели у животных обоего пола не менялись, на 31-е сутки у самцов и самок наблюдалось снижение ТВ по сравнению с уровнем до введения суспензии МНЧ данного вида (рис. 1Б и 2Б) и повышение АЧТВ по сравнению как с исходным уровнем данного показателя в этой группе, так и с контролем (рис. 1В и 2В). Однократное введение суспензии МНЧ2 на 15-е сутки вызвало

у самцов и самок повышение АЧТВ по сравнению с исходным уровнем в данной группе и уровнем в группе ФР. На 31-е сутки после введения суспензии МНЧ2 наблюдалось снижение ТВ по сравнению с исходным уровнем, а также повышение АЧТВ от-

носительно исходного уровня в данной группе и в группе контроля. Также на указанном этапе эксперимента в группе МНЧ2 наблюдалось повышение концентрации фибриногена по сравнению с исходным уровнем, уровнем данного показателя в груп-

Рис. 2. Плазменные показатели гемостаза крови самок крыс на 15 и 31-е сутки после однократного внутривенного введения магнитных наночастиц МНЧ1 и МНЧ2.

А — протромбиновое время (ПТ); Б — тромбиновое время (ТТ); В — активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ); Г — концентрация фибриногена;

* $p < 0,05$ по сравнению с контролем (ФР); # $p < 0,05$ по сравнению с соответствующим показателем группы МНЧ1; \$ $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением

пе контроля, а также по сравнению с показателями животных с однократным внутривенным введением суспензии МНЧ1 (рис. 1Г и 2Г).

Показатели свертываемости крови крыс на 15 и 31-е сутки после последнего (седьмого) внутривенного введения МНЧ1 в дозах 30,0 и 60,0 мг/кг и МНЧ2 в дозе 10,0 мг/кг при многократном введении показаны на рисунках 3 (самцы) и 4 (самки). Введение суспензии МНЧ1 в дозах 30,0 и 60,0 мг/кг не вызывало у самцов изменений изучаемых показателей плазмы крови как на 15, так и на 31-е сутки. У самок после многократного введения суспензии МНЧ1 в дозе 30,0 мг/кг также не наблюдалось изменений, а в дозе 60,0 мг/кг на 15-е сутки отмечено снижение концентрации фибриногена по сравнению с таковым в группе контроля (рис. 4Г), на 30-е сутки зафиксировано повышение АЧТВ по отношению к исходному уровню, а также уровню АЧТВ в группе контроля (рис. 4В). Введение суспензии МНЧ2 вызывало следующие изменения у самцов и самок крыс: на 15-е сутки у животных повышалось АЧТВ по сравнению с исходным уровнем, уровнями данного показателя в группах контроля и МНЧ1 (рис. 3В и 4В); на 30-е сутки у самцов крыс отмечалось повышение АЧТВ по сравнению с исходным уровнем, уровнями в группах контроля и МНЧ1, у самок данный показатель оказался выше исходного уровня и уровня в группе МНЧ1. Также у самок снижалась концентрация фибриногена (рис. 4Г): на 15-е сутки данный показатель

был ниже исходного уровня и уровня в группе контроля, на 31-е сутки — ниже исходного уровня, а также уровней групп контроля и МНЧ1.

Обсуждение

Однократное введение МНЧ в дозе 400 мг/кг привело к неоднозначному изменению коагуляционного потенциала плазмы крови крыс (снижение ТТ и повышение АЧТВ). При этом действие МНЧ2 было более выраженным и устойчивым (было отмечено на 15-е и сохранялось к 31-м суткам) по сравнению с МНЧ1. Повышение АЧТВ на 30-е сутки описано и при интратрахеальном введении крысам Sprague Dawley наночастиц магнетита со средним диаметром 22 нм в дозе 0,8 мг/кг [7], при этом авторы указывают и на повышение ПТ. Возможной причиной повышения АЧТВ может быть дефицит плазменных факторов свертывания крови, от которых зависит данный показатель (XII, XI, IX, VIII, высокомолекулярного кининогена, прекалликреина), возникший в результате гепатотоксического действия наночастиц в высокой дозе. На 31-е сутки у животных, получавших МНЧ2, наблюдалось повышение концентрации фибриногена.

Повышение АЧТВ следовало бы трактовать как сдвиг про- и противкоагуляционного потенциала плазмы крови в сторону гипокоагуляции, что противоречит одновременно наблюдаемому снижению ТТ и увеличению концентрации фибриногена. Наиболее вероятным представляется объяснение, что

это компенсаторная реакция (на 31-е сутки) на гипокоагуляционный сдвиг системы гемостаза (наблюдаемый на 15-е сутки), хотя для подтверждения этой гипотезы следует изучить показатели гемостаза и в более отдаленные сроки после введения наночастиц.

В качестве причины нарушения свертывающей системы после введения наночастиц в литературе

указывается воспаление, например, показано, что удаление моноцитов, макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов приводит не только к снижению воспаления после введения наночастиц, но и к ингибированию тромбоза [8].

Многократное введение МНЧ1 вызывало изменения только у самок в дозе 60 мг/кг: снижение

Рис. 3. Плазменные показатели гемостаза крови самцов крыс на 15 и 31-е сутки после последнего (седьмого) внутривенного введения магнитных наночастиц МНЧ1 и МНЧ2.

А — протромбиновое время (ПТ); Б — тромбиновое время (ТТ); В — активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ); Г — концентрация фибриногена;

* $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением; # $p < 0,5$ по сравнению с контролем (ФР); \$ $p < 0,05$ по сравнению с соответствующим показателем группы МНЧ1 (30 и 60 мг/кг)

Рис. 4. Плазменные показатели гемостаза крови самок крыс на 15 и 31-е сутки после последнего (седьмого) внутривенного введения магнитных наночастиц МНЧ1 и МНЧ2.

А — протромбиновое время (ПТ); Б — тромбиновое время (ТТ); В — активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ); Г — концентрация фибриногена;

* $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением; # $p < 0,5$ по сравнению с контролем (ФР); \$ $p < 0,05$ по сравнению с соответствующим показателем группы МНЧ1 (30 и 60 мг/кг)

концентрации фибриногена (15-е сутки) и повышение АЧТВ (31-е сутки), введение МНЧ2 (10 мг/кг) приводило к повышению АЧТВ (15 и 31-е сутки) у самцов и самок. Кроме того, у самок наблюдалось снижение концентрации фибриногена в те же сроки. Выявленные изменения отражают гипокоагуляционный сдвиг плазмы крови крыс. Одним из возможных механизмов, задействованных в реализации вышеописанных нарушений, может являться снижение агрегации эритроцитов в условиях воздействия наночастиц магнетита и композитных наночастиц с оболочкой из диоксида кремния. Дан-

ное предположение основано на полученных ранее результатах по изучению гемосовместимости указанных видов наночастиц [6]. Однако данные, полученные в ходе гематологического анализа крови (данные не представлены), не позволяют подтвердить изменение реологических свойств крови (вязкости) за счет изменения количества эритроцитов или гематокрита. Ингибирующее действие наночастиц оксида железа на внутренний путь свертывания крови у человека (увеличение АЧТВ при сохранении нормальных значений ПТ) показано *in vitro* с использованием крови здоровых доно-

ров [9], при этом авторы показали, что покрытие наночастиц играет в этом решающую роль. Аналогичные данные на крови доноров были получены и при использовании наночастиц диоксида кремния: происходило подавление образования сгустка, заключающееся в удлинении времени свертывания, иницируемого тромбопластином и АЧТВ-ре-агентом [10].

Заключение

Однократное внутривенное введение наночастиц магнетита и композитных наночастиц с оболочкой из диоксида кремния в дозе 400 мг/кг вызывает изменения свертывающей системы крови, которые не зависят от пола животных, но зависят от времени, прошедшего после введения. Многократное внутривенное введение наночастиц магнетита и композитных наночастиц с оболочкой из диоксида кремния вызывает гипокоагуляционные изменения плазмы крови, зависящие от пола (более выражены у самок). При этом больший по выраженности токсический эффект обуславливает однократное внутривенное введение композитных наночастиц с оболочкой из диоксида кремния. Наночастицы магнетита являются наиболее перспективным вариантом для дальнейшей разработки наночастиц для биомедицинского использования.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Ilinskaya AN, Dobrovolskaia MA. Nanoparticles and the blood coagulation system. Part II: safety concerns. *Nanomedicine (Lond)*. 2013; 8 (6): 969–981.
2. Sun H, Lv L, Bai Y, et al. Nanotechnology-enabled materials for hemostatic and anti-infection treatments in orthopedic surgery. *Int J Nanomed*. 2018; 13: 8325–8338.
3. de la Harpe KM, Kondiah PPD, Choonara YE, et al. The hemocompatibility of nanoparticles: a review of cell-nanoparticle interactions and hemostasis. *Cells*. 2019; 8 (10): 1209.
4. Shabanova EM, Drozdov AS, Fakhardo AF, et al. Thrombi4. n@Fe₃O₄ nanoparticles for use as a hemostatic agent in internal bleeding. *Sci Rep*. 2018; 8 (1): 233.
5. Toropova YG, Golovkin AS, Malashicheva AB, et al. In vitro toxicity of Fe_m O_n, Fe_m O_n-SiO₂ composite, and SiO₂-Fe_m O_n core-shell magnetic nanoparticles. *Int J Nanomedicine*. 2017; 12: 593–603.
6. Toropova YG, Pechnikova NA, Zelinskaya IA, et al. Hemocompatibility of magnetic magnetite nanoparticles and magnetite-silica composites in vitro. *Byulleten' sibirskoj mediciny*= Bulletin of Siberian medicine. 2018; 17 (3): 157–167. In Russian [Торопова Я.Г., Печникова Н.А., Зелинская И.А. и др. Изучение гемосовместимости магнитных наночастиц магнетита и композитных частиц

магнетита-кремнезема in vitro. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (3): 157–167].

7. Zhu M-T, Feng W-Y, Wang B, et al. Comparative study of pulmonary responses to nano- and submicron-sized ferric oxide in rats. *Toxicology*. 2008; 247 (2–3): 102–111.

8. Fröhlich E. Action of nanoparticles on platelet activation and plasmatic coagulation. *Curr Med Chem*. 2016; 23 (5): 408–430.

9. Ali LMA, Gutiérrez M, Cornudella R, et al. Hemostasis disorders caused by polymer coated iron oxide nanoparticles. *J Biomed Nanotechnol*. 2013; 9 (7): 1272–1285.

10. Gryshchuk V, Galagan N. Silica nanoparticles effects on blood coagulation proteins and platelets. *Biochem Res Int*. 2016; 2016: 2959414.

Информация об авторах:

Торопова Яна Геннадьевна, к.б.н., заведующая НИЛ биопротезирования и кардиопротекции Института экспериментальной медицины, доцент кафедры патологии Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Бельская Наталия Витальевна, д.м.н., специалист группы доклинических исследований Института экспериментальной медицины, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Бельский Юрий Павлович, д.м.н., специалист группы доклинических исследований Института экспериментальной медицины, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Королев Дмитрий Владимирович, д.х.н., заведующий НИЛ нанотехнологий Института экспериментальной медицины, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; младший научный сотрудник лаборатории биофизики кровообращения научно-образовательного института биомедицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Гареев Камил Газинурович, к.т.н., доцент кафедры микро- и нанoeлектроники, СПбГЭТУ «ЛЭТИ».

Author information:

Toropova Yana G., PhD, Head of the Cardioprotection Research Laboratory, Institute of Experimental Medicine, Associate Professor at the Department of Pathology, Head of Preclinical Group, Almazov National Medical Research Centre;

Belskaya Nataly V., MD, Dr. Sci., Specialist of Preclinical Group, Almazov National Medical Research Centre;

Belsky Yuri P., MD, Dr. Sci., Specialist of Preclinical Group, Almazov National Medical Research Centre;

Korolev Dmitry V., Dr. Sci., Head of the Nanotechnology Research Laboratory, Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre; Researcher of the Laboratory of Circulatory Biophysics of the Scientific and Educational Institute of Biomedicine Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Gareev Kamil G., PhD, Associate Professor of the Department of Micro and Nanoelectronics, SPbETU «LETI».