

ИММОБИЛИЗОВАННЫЕ УГЛЕРОДНЫЕ НАНОТРУБКИ КАК АКТИВАТОРЫ КЛЕТОЧНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ КРОВИ ПРИ КОНТАКТНОМ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ

Гришук И. В.^{1,2}, Свиридов Э. Е.^{1,2}, Кузнецов С. И.^{1,2}, Сорокин Д. В.^{1,2},
Знаменский В. А.^{1,2}, Абдуллина Л. У.¹, Чубарова М. Р.¹,
Киселева А. Д.¹, Минасян С. М.¹, Постнов В. Н.^{1,3}, Буркова Н. В.^{1,2}

Контактная информация:

Буркова Наталья Владимировна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: burkova_nv@almazovcentre.ru

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

² Общество с ограниченной ответственностью «Гемактон», Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Статья поступила в редакцию 26.09.2022
и принята к печати 09.11.2022.

Резюме

Актуальность. Использование достижений нанотехнологий в медицине открывает перспективы разработки и усовершенствования средств и методов профилактики и лечения заболеваний различного происхождения. Углеродные нанотрубки (УНТ) являются продуктом современных нанотехнологий и помимо уникальных физико-химических свойств имеют перспективы практического применения в медицине. УНТ представляют собой один из самых популярных (сравнимых только с наночастицами серебра и диоксида титана) объектов нанотоксикологических исследований. Данные о влиянии УНТ на клетки крови противоречивы, поэтому необходимы дополнительные исследования. Метод малообъемной гемоперфузии основан на активации клеточных элементов крови при контакте с твердофазным препаратом колонки-активатора. **Цель.** Оценить активационные возможности иммобилизованных углеродных нанотрубок по скорости адгезии клеточных элементов крови к их поверхности *in vitro*. **Материалы и методы.** 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. Изменения показателей клеточных популяций крови изучали с помощью гематологического анализатора Sysmex XT 1800i (26 параметров). Проведено 50 экспериментов. Для анализа активационных возможностей использовали скоростно-временной адгезивный профиль. **Результаты.** Наиболее высокие показатели активации клеточных элементов крови зарегистрированы при контакте с многослойными углеродными нанотрубками СилоМУНТ. **Заключение.** Результаты исследования могут быть в дальнейшем реализованы в процедуре малообъемной гемоперфузии в клинической практике.

Ключевые слова: адгезия, клеточные популяции крови, контактная активация клеток крови, лейкоциты, малообъемная гемоперфузия, тромбоциты, углеродные нанотрубки.

Для цитирования: Гришук И.В., Свиридов Э.Е., Кузнецов С.И., Сорокин Д.В., Знаменский В.А., Абдуллина Л.У., Чубарова М.Р., Киселева А.Д., Минасян С.М., Постнов В.Н., Буркова Н.В. Иммобилизованные углеродные нанотрубки как активаторы клеточных элементов крови при контактном взаимодействии. Трансляционная медицина. 2022;9(5):87-95. DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-5-87-95.

IMMOBILIZED CARBON NANOTUBES AS ACTIVATORS OF CELLULAR ELEMENTS OF BLOOD IN CONTACT INTERACTION

Ivan G. Grischuk¹, Erik E. Sviridov^{1,2}, Sergei I. Kuznetsov^{1,2},
Dmitry V. Sorokin^{1,2}, Victor A. Znamensky^{1,2}, Laysan U. Abdullina¹,
Mariya R. Chubarova¹, Anastasia D. Kiseleva¹,
Sarkis M. Minasyan¹, Victor N. Postnov^{1,3}, Natalya V. Burkova^{1,2}

Corresponding author:

Natalya V. Burkova,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: burkova_nv@almazovcentre.ru

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Gemakton Limited Liability Company, Saint Petersburg, Russia

³ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Received 26 September 2022; accepted
09 November 2022.

Abstract

Background. The use of nanotechnology achievements in medicine opens up prospects for the development and improvement of means and methods of prevention and treatment of diseases of various origins. Carbon nanotubes (CNTs) are a product of modern nanotechnologies, and in addition to their unique physical and chemical properties, they are promising for practical applications in medicine. CNTs are one of the most popular (comparable only with silver and titanium dioxide nanoparticles) objects of nanotoxicological research. Data on the effect of CNTs on blood cells are contradictory, so additional studies are necessary. **Objective.** To assess the activation capabilities of immobilized carbon nanotubes by the rate of adhesion of blood cell elements to their surface in vitro. **Design and methods.** Hemocontact interaction was carried out in bench conditions using donor blood in rotational mode. Blood samples were taken before the start of the experiment and after 5, 20, 40 and 60 min. Changes in the indicators of cell blood populations using the hematology analyzer Sysmex XT 1800i (26 parameters). 50 experiments were conducted. To analyze the activation functions, a speed-time adhesive profile was used. **Results.** The highest rates of activation of cellular elements of the blood were recorded in contact with multi-walled carbon nanotubes SiloMUNT. **Conclusion.** The results of the study can be further implemented in the procedure of low-volume hemoperfusion in clinical practice.

Key words: adhesion, blood cell populations, carbon nanotubes, contact activation of blood, leukocytes, low-volume hemoperfusion, platelets.

For citation: Grischuk IV, Sviridov EE, Kuznetsov SI, Sorokin DV, Znamensky VA, Abdullina LU, Chubarova MR, Kiseleva AD, Minasyan SM, Postnov VN, Burkova NV. Immobilized carbon nanotubes as activators of cellular elements of blood in contact interaction. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2022;9(5):87-95. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-5-87-95.

Список сокращений: АФК — активные формы кислорода, МОГ — малообъемная гемоперфузия, МУНТ — многостенные углеродные нанотрубки, СВАП — скоростно-временной адгезивный профиль, СКТ-6А ВЧ — медицинский углеродный адсорбент высокой чистоты, УНТ — углеродные нанотрубки, ЭДТА — этилендиаминтетрауксусная кислота.

Введение

Углеродные нанотрубки (УНТ) являются продуктом современных нанотехнологий, вызывающим большой интерес как в плане своих уникальных физико-химических свойств, так и перспектив практического применения в медицине. Номенклатура УНТ базируется на числе их стенок, то есть цилиндрических слоев графена, образующих трубку. Вы-

деляют одностенные (ОУНТ), олигостенные (2–3 слоя) и многостенные (МУНТ) нанотрубки. Металлическими примесями в составе УНТ являются переходные металлы, в частности медь, железо, никель и иттрий, наличие которых следует учитывать при сопоставлении результатов исследований их биологического действия. УНТ (особенно МУНТ) представляют собой один из самых популярных (сравнимых только с наночастицами серебра и диоксида титана) объектов нанотоксикологических исследований [1]. При оценке цитотоксического действия УНТ ключевым фактором является способность клеток связывать их на своей мембране и затем поглощать. Определяемая в эксперименте *in vitro* цитотоксичность МУНТ варьирует в широких пределах в зависимости от их длины, диаметра, а также линии клеток. Данные о влиянии УНТ на клетки крови противоречивы [2]. С одной стороны, показано, что воздействие нанотрубок на лимфоциты крови существенно не влияет на их жизнеспособность и не меняет их общего количества в пробах *in vitro* [3]. С другой стороны, в качестве одного из главных механизмов цитотоксического действия УНТ в ранних работах рассматривали индукцию оксидантного стресса [4]. Показано, что ОУНТ способны активировать нейтрофилы крови человека с увеличением выработки супероксид-аниона и TNF- α [5].

Активация клеток крови, в результате которой образуется большое разнообразие биологически активных молекул, влияющих на общий эффекторно-регуляторный потенциал крови, является основным механизмом лечебного действия метода малообъемной гемоперфузии (МОГ) [6]. Степень выраженности активационных возможностей твердофазных препаратов при проведении МОГ можно оценить с помощью расчета скорости адгезии клеточных элементов крови на их поверхности и построения скоростно-временного адгезивного профиля (СВАП) [7, 8].

Цель исследования состояла в оценке активационных возможностей иммобилизованных углеродных нанотрубок по скорости адгезии клеточных элементов крови к их поверхности *in vitro*.

Материалы и методы

Эксперименты по оценке СВАП углеродных нанотрубок проводили в стендовых условиях. 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 лития в объеме 9,0 мл.

В качестве гемоконтактных препаратов использовали:

1. Аэросилогель (АЭ) — гранулы белого цвета неправильной формы размером 0,8–1,0 мм. Удельная поверхность — 160 м²/г. Размер пор — 25 нм. Получен из чистого макропористого кремнезема аэросила золь-гель методом. В качестве сырья для производства АЭ использовали аэросил марки А-380 (Россия). Гранулы АЭ являлись матрицей для получения СилОУНТ.

2. СилОУНТ — гранулы неправильной формы черного цвета размером 0,2–0,5 мм. Удельная поверхность — 201 м²/г. Размер пор — 24 нм. Углеродные нанотрубки закреплены на каркасе, состоящем из глобул SiO₂, что повышает механическую прочность композита. Для получения данного препарата использовали аэросил А-380 и однослойные углеродные нанотрубки фирмы Bayer (BAYTUBES C 150P, Германия).

3. КСК-2м — гранулы неправильной формы белого цвета размером 0,5–0,8 мм производства «Росснабхим» (Россия). Удельная поверхность — 360 м²/г. Размер пор — 12 нм. Гранулы КСК-2м являлись матрицей для получения СилоМУНТ.

4. СилоМУНТ — гранулы неправильной формы черного цвета. Удельная поверхность — 390 м²/г. Размер пор — 10 нм. Многослойные углеродные нанотрубки синтезировали на поверхности силикагеля с использованием кобальтсодержащего катализатора [9].

5. СКТ-6А ВЧ — медицинский углеродный гемосорбент высокой чистоты (СПБМАПО), разрешенный к применению в клинической практике в качестве гемоактиватора в процедуре МОГ [6], является препаратом сравнения.

Эксперименты проводили в шприц-колонках объемом 20,0 мл, в которые загружали гемоконтактные препараты в объеме 1,8–2,0 мл, промывали их стерильным физиологическим раствором, затем промывали стерильным физиологическим раствором с гепарином (20 ед/мл) и добавляли гепаринизированную кровь из расчета кровь : сорбент = 4:1, предварительно отобрав пробу «до» (до контакта). Колонки помещали в горизонтальном положении на роторную мешалку (10 об/мин), обеспечивая динамический контакт. Через определенные промежутки времени (5, 20, 40, 60 мин) из колонок забирали пробы крови в объеме 1,8–2,0 мл в пробирки с ЭДТА для проведения исследований. Изменения клеточных показателей оценивали на гематологическом анализаторе Sysmex XT 1800i (Япония). Рассчитывали скорость адгезии клеточных элементов крови и СВАП [7, 8]. Полученные результаты сравнивали с показателями эталонного активатора крови — СКТ-6А ВЧ, который был эффективно использован в клинике при проведении

МОГ в комплексной терапии тяжелых заболеваний верхних и нижних конечностей [6]. Выполнено 50 экспериментов (по 10 с каждым из гемоконтактных препаратов).

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием прикладных пакетов Statistica 7.0 for Windows и Excel 2013. Значимость 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 Манна–Уитни. Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Проведен анализ СВАП пяти исследуемых твердофазных гемоконтактных препаратов для определения способности активировать клеточные элементы крови при проведении процедуры МОГ.

Анализ СВАП для тромбоцитов представлен на рисунке 1. Он свидетельствует, что основной активационный потенциал всех препаратов был реализован в период «0–5 мин», то есть в этот период отмечали максимальную скорость адгезии тромбоцитов: СилоУНТ — $(30,0 \pm 1,4) \times 10^3$ кл/мкл/мин; КСК-2м — $(29,6 \pm 1,4) \times 10^3$ кл/мкл/мин; АЭ — $(27,5 \pm 1,6) \times 10^3$ кл/мкл/мин; СКТ-6А ВЧ — $(21,2 \pm 1,5) \times 10^3$ кл/мкл/мин, СилоМУНТ — $(34,1 \pm 1,3) \times 10^3$ кл/мкл/мин ($p < 0,05$).

СКТ-6А ВЧ и препараты АЭ и СилоУНТ при контакте с тромбоцитами демонстрируют схожие показатели СВАП: в период «0–5 мин» — максимальная скорость адгезии, затем — положительная адгезия до «20 мин» контакта, а в период «20–60 мин» происходил переход тромбоцитов в жидкую фазу крови (деадгезия).

Показатели СВАП препарата СилоМУНТ при контакте с тромбоцитами имели отличия по сравнению с матрицей КСК-2м: в период «5–60 мин» отмечали деадгезию.

В период «0–20 мин» наибольшую скорость адгезии наблюдали на препарате СилоУНТ — $(9,0 \pm 0,5) \times 10^3$ кл/мкл/мин ($p < 0,05$); несколько ниже показатели на СКТ-6А ВЧ — $(6,2 \pm 0,4) \times 10^3$ кл/мкл/мин и на АЭ — $(4,98 \pm 0,7) \times 10^3$ кл/мкл/мин. В период «20–60 мин» на этих препаратах отмечали переход тромбоцитов в жидкую фазу крови. В результате показатели скорости адгезии имели отрицательные значения: для СилоУНТ — $(-1,70 \pm 0,01) \times 10^3$ кл/мкл/мин, для СКТ-6А ВЧ — $(-1,02 \pm 0,12) \times 10^3$ кл/мкл/мин, для АЭ — $(-1,39 \pm 0,27) \times 10^3$ кл/мкл/мин. В период «5–60 мин» отмечали наиболее высокие по модулю показатели отрицательной скорости адгезии среди всех исследованных препаратов на СилоМУНТ — $(-1,7 \pm 0,1) \times 10^3$ кл/мкл/мин. Для препарата КСК-2м показатели скорости адгезии в период «5–60 мин» составляли $(2,3 \pm 0,2) \times 10^3$ кл/мкл/мин, отрицательной адгезии не зарегистрировано.

При анализе реакции общей популяции лейкоцитов на контактное взаимодействие с исследуемыми

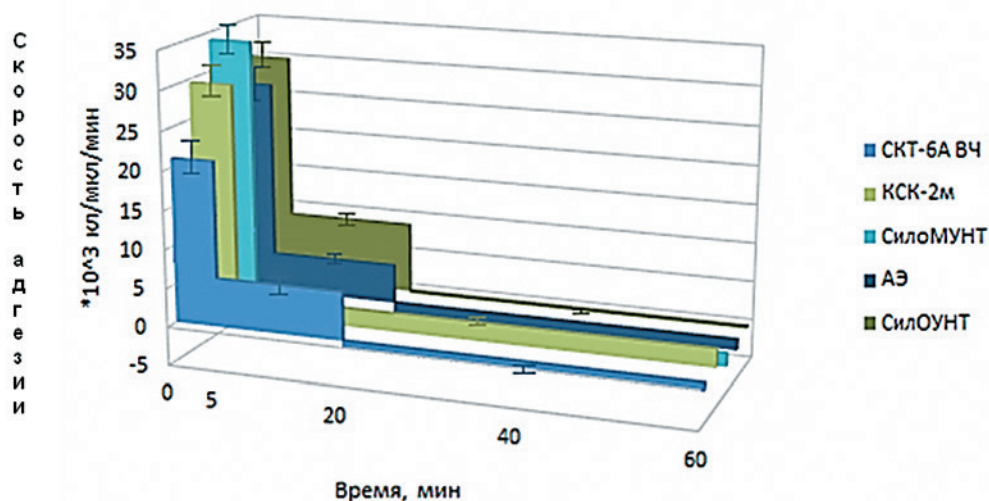


Рис. 1. Скоростно-временной адгезивный профиль для тромбоцитов при контакте крови с сорбентами СКТ-6А ВЧ, КСК-2м, СилоМУНТ, АЭ, СилоУНТ

Figure 1. Speed-time adhesive profile for platelets upon contact of blood with sorbents SKT-6A VCh, KSK-2m, SiloMUNT, AE, SiloUNT

двумя твердофазными препаратами выявлены однотипные показатели СВАП, которые представлены на рисунке 2. Отмечали максимальные показатели в период «0–5 мин», преобладание адгезии лейкоцитов в период контакта «0–20 мин» и переход лейкоцитов в жидкую фазу крови в период «20–60 мин». Максимальная скорость адгезии лейкоцитов в период «0–5 мин» зарегистрирована на сорбенте СилоМУНТ — $(669,0 \pm 48,7) \times 10^3$ кл/мкл/мин ($p < 0,05$). Другие исследуемые препараты по скорости адгезии можно расположить в следующем порядке: СилоОУНТ $(463,8 \pm 19,1) \times 10^3$ кл/мкл/мин > КСК-2м $(422,5 \pm 34,8) \times 10^3$ кл/мкл/мин > АЭ $(387,1 \pm 46,4) \times 10^3$ кл/мкл/мин > СКТ-6А ВЧ $(310,6 \pm 43,2) \times 10^3$ кл/мкл/мин. В период «0–20 мин» наиболее высокие показатели адгезии отмечали на препарате СилоМУНТ — $(216,3 \pm 13,6) \times 10^3$ кл/мкл/мин ($p < 0,05$). Другие исследуемые препараты по скорости адгезии можно расположить в следующем порядке: СилоОУНТ — $(161,4 \pm 14,6) \times 10^3$ кл/мкл/мин > АЭ — $(134,4 \pm 14,35) \times 10^3$ кл/мкл/мин > СКТ-6А ВЧ — $(126,8 \pm 13,8) \times 10^3$ кл/мкл/мин > КСК-2м — $(121,6 \pm 7,6) \times 10^3$ кл/мкл/мин. В период контакта «20–60 мин» на всех гемоконтактных препаратах отмечали переход клеток в жидкую фазу крови, превышающий адгезию на поверхности препарата: на СКТ-6А ВЧ — $(-22,4 \pm 6,2) \times 10^3$ кл/мкл/мин, на СилоМУНТ — $(-11,1 \pm 1,3) \times 10^3$ кл/мкл/мин, на КСК-2м — $(-8,2 \pm 2,7) \times 10^3$ кл/мкл/мин, на СилоОУНТ — $(-6,7 \pm 1,5) \times 10^3$ кл/мкл/мин и на АЭ — $(-5,0 \pm 0,8) \times 10^3$ кл/мкл/мин.

Проведен анализ контактного взаимодействия лейкоцитов с твердофазными препаратами для каждой из субпопуляций (гранулоциты и агранулоциты). Диаграмма, характеризующая СВАП гранулоцитов при контакте с исследуемыми препаратами, представлена на рисунке 3. Профили, построенные для гранулоцитов, имеют схожие показатели со СВАП для общей популяции лейкоцитов. В период контакта «0–5 мин» максимальная скорость адгезии для гранулоцитов зафиксирована на препарате СилоМУНТ — $(493,2 \pm 41,2) \times 10^3$ кл/мкл/мин ($p < 0,05$). Остальные препараты по скорости адгезии можно расположить в следующей последовательности: КСК-2м — $(331,1 \pm 26,9) \times 10^3$ кл/мкл/мин > СилоОУНТ — $(314,2 \pm 17,3) \times 10^3$ кл/мкл/мин > АЭ — $(260,0 \pm 32,9) \times 10^3$ кл/мкл/мин > СКТ-6А ВЧ — $(255,4 \pm 38,9) \times 10^3$ кл/мкл/мин. В период гемоконтактного взаимодействия «0–20 мин» наибольшие значения СВАП зафиксированы также на СилоМУНТ $(158,2 \pm 13,2) \times 10^3$ кл/мкл/мин ($p < 0,05$). По мере снижения скорости адгезии остальные препараты можно расположить в следующем порядке: СилоОУНТ — $(104,9 \pm 10,5) \times 10^3$ кл/мкл/мин > КСК-2м — $(95,7 \pm 7,2) \times 10^3$ кл/мкл/мин > АЭ $(92,3 \pm 11,6) \times 10^3$ кл/мкл/мин > СКТ-6А ВЧ $(81,6 \pm 10,3) \times 10^3$ кл/мкл/мин. В период контакта «20–60 мин» на всех препаратах отмечена отрицательная адгезия гранулоцитов. Наиболее высокие показатели деадгезии отмечали на СКТ-6А ВЧ — $(-15,9 \pm 3,3) \times 10^3$ кл/мкл/мин. На других препаратах были следующие значения СВАП: КСК-2м — $(-12,9 \pm$

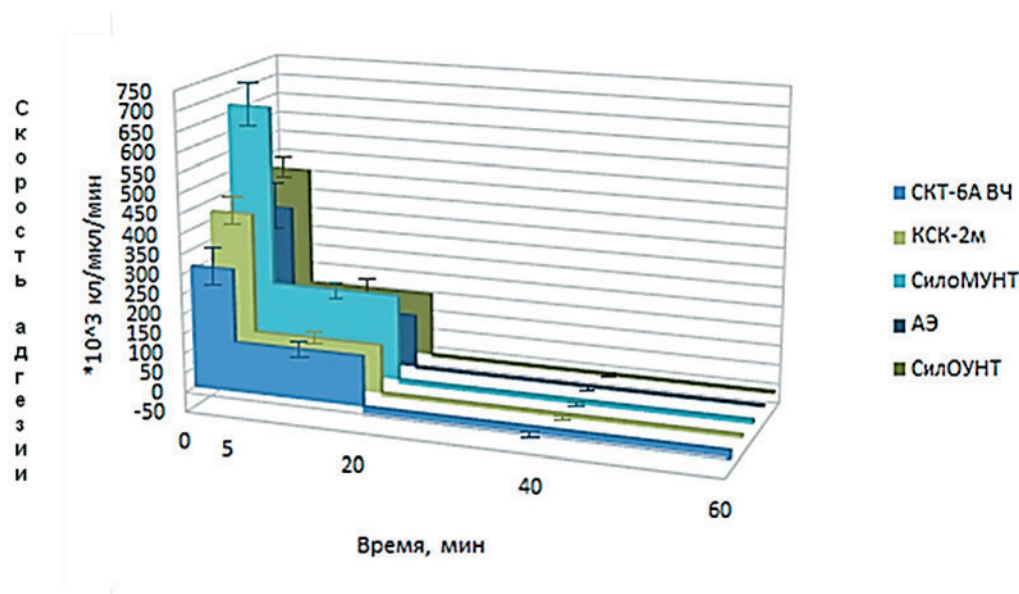


Рис. 2. Скоростно-временной адгезивный профиль для лейкоцитов при контакте крови с сорбентами СКТ-6А ВЧ, КСК-2м, СилоМУНТ, АЭ, СилоОУНТ

Figure 2. Speed-time adhesive profile for leukocytes upon contact of blood with sorbents SKT-6A VCh, KSK-2m, SiloMUNT, AE, SiloUNT

$1,7) \times 10^3$ кл/мкл/мин; СилоМУНТ — $(-9,95 \pm 1,38) \times 10^3$ кл/мкл/мин; СилоУНТ — $(-6,08 \pm 1,27) \times 10^3$ кл/мкл/мин ($p < 0,05$); АЭ — $(-4,4 \pm 0,9) \times 10^3$ кл/мкл/мин ($p < 0,05$).

Диаграмма, характеризующая СВАП гранулоцитов при контакте с исследуемыми препаратами, представлена на рисунке 4. Показатели СВАП для агранулоцитов (за исключением АЭ) соответствуют СВАП для гранулоцитов и общей популяции

лейкоцитов. В период контакта «0–5 мин» гемоконтактные препараты можно расположить в порядке снижения скорости адгезии агранулоцитов: СилоМУНТ — $(181,0 \pm 13,2) \times 10^3$ кл/мкл/мин ($p < 0,05$) > СилоУНТ — $(154,8 \pm 10,6) \times 10^3$ кл/мкл/мин > КСК-2м — $(149,8 \pm 9,5) \times 10^3$ кл/мкл/мин > СКТ-6А ВЧ — $(130,0 \pm 16,7) \times 10^3$ кл/мкл/мин > АЭ — $(125,8 \pm 14,5) \times 10^3$ кл/мкл/мин. В период «5–20 мин» препараты можно представить в виде следующего убываю-

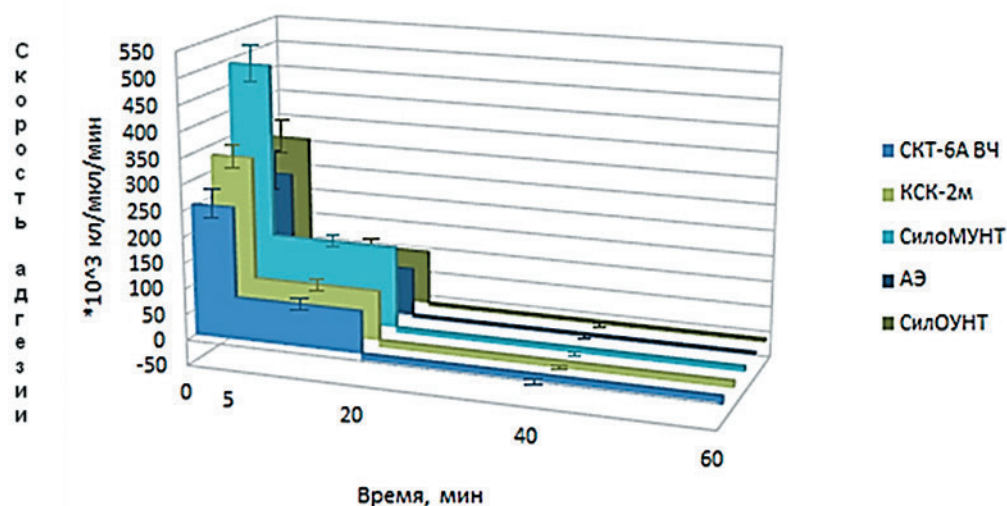


Рис. 3. Скоростно-временной адгезивный профиль для гранулоцитов при контакте крови с сорбентами СКТ-6А ВЧ, КСК-2м, СилоМУНТ, АЭ, СилоУНТ

Figure 3. Speed-time adhesive profile for granulocytes upon contact of blood with sorbents SKT-6A VCh, KSK-2m, SiloMUNT, AE, SiloUNT

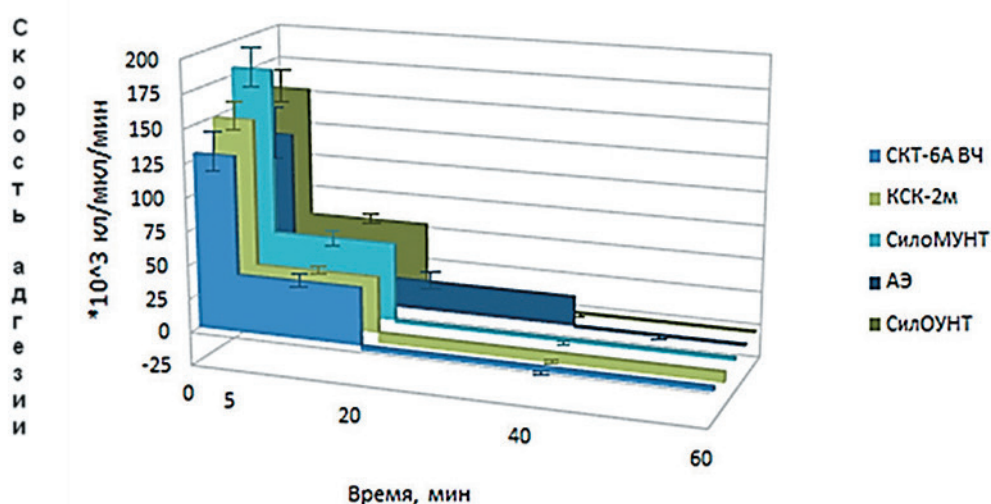


Рис. 4. Скоростно-временной адгезивный профиль для агранулоцитов при контакте крови с сорбентами СКТ-6А ВЧ, КСК-2м, СилоМУНТ, АЭ, СилоУНТ

Figure 4. Speed-time adhesive profile for agranulocytes upon contact of blood with sorbents SKT-6A VCh, KSK-2m, SiloMUNT, AE, SiloUNT

щего ряда: СилоМУНТ — $(58,1 \pm 4,1) \times 10^3$ кл/мкл/мин > СилОУНТ — $(57,0 \pm 3,8) \times 10^3$ кл/мкл/мин > СКТ-6А ВЧ — $(42,6 \pm 5,1) \times 10^3$ кл/мкл/мин > КСК-2м — $(41,60 \pm 2,98) \times 10^3$ кл/мкл/мин). Препарат АЭ в этот ряд не входит, так как на нем время преобладания адгезии агранулоцитов длится до «40 мин» от начала контакта, и показатели скорости адгезии составляют $(22,1 \pm 2,7) \times 10^3$ кл/мкл/мин. В период контакта «20–60 мин» (для АЭ — «40–60 мин») на всех препаратах определяется отрицательная адгезия. Исследуемые препараты можно представить в порядке уменьшения скорости деадгезии агранулоцитов: КСК-2м — $(-7,80 \pm 0,98) \times 10^3$ кл/мкл/мин ($p < 0,05$) > СКТ-6А ВЧ — $(-3,40 \pm 0,68) \times 10^3$ кл/мкл/мин > СилоМУНТ — $(-2,2 \pm 0,5) \times 10^3$ кл/мкл/мин > АЭ — $(-1,4 \pm 0,8) \times 10^3$ кл/мкл/мин > СилОУНТ — $(-1,3 \pm 0,2) \times 10^3$ кл/мкл/мин.

Обсуждение

В результате исследования можно отметить, что препарат СилоМУНТ обладает наиболее выраженными активационными свойствами для тромбоцитов крови по сравнению с другими исследованными препаратами в период «0–5 мин» контакта. Активационный потенциал других исследуемых препаратов также существенно выше, чем у углеродного препарата сравнения СКТ-6А ВЧ, использованного ранее в процедурах МОГ в клинике при лечении различных заболеваний верхних и нижних конечностей [6].

При анализе СВАП лейкоцитов можно отметить, что показатели активации на СилоМУНТ выше ($p < 0,05$), чем на препарате с СилОУНТ, а также превышают показатели скорости адгезии, которые зафиксированы на матрицах этих сорбентов — КСК-2м и АЭ. Подобная реакция характерна в периоды преобладания процессов адгезии клеток «0–5 мин» и «0–20 мин».

Полученные показатели СВАП исследуемых твердофазных гемоконтактных препаратов свидетельствуют о более выраженных активационных свойствах по сравнению с эталонным активатором клеток крови — СКТ-6А ВЧ [8]. Также показано, что модификация поверхности силикагелей углеродными нанотрубками приводила к усилению активационных свойств. Можно отметить данное усиление активации всех клеточных элементов крови на СилоМУНТ. Если скорость адгезии тромбоцитов на чистых матрицах АЭ и КСК-2м по сравнению с углем СКТ-6А ВЧ возросла в 1,3 и 1,4 раза соответственно, то для СилОУНТ и СилоМУНТ этот показатель увеличился в 1,4 и 1,6 раза. Особенно характерна тенденция усиления активации для лейкоцитов. Показатель на матрицах соответ-

ствует возрастанию скорости адгезии в 1,4 раза для КСК-2м и 1,3 раза для АЭ. Модификация матриц углеродными нанотрубками приводила к еще большему увеличению активационного потенциала препаратов: для СилОУНТ — в 1,5 раза, а для СилоМУНТ — в 2,2 раза по сравнению с СКТ-6А ВЧ.

Из всех исследованных препаратов по своим активационным характеристикам можно выделить препарат СилоМУНТ, который требует проведения дальнейших исследований для оценки возможности использования его в качестве контактного гемоактиватора при проведении процедуры МОГ.

Выводы

1. Все исследованные гемоконтактные препараты обладают более выраженными активационными свойствами для тромбоцитов и лейкоцитов крови по сравнению с углеродным препаратом СКТ-6А ВЧ.

2. Наиболее высокие показатели активации клеточных элементов крови зарегистрированы при контакте с СилоМУНТ.

3. Необходимы дальнейшие исследования активационных возможностей твердофазного гемоконтактного препарата СилоМУНТ для использования в процедуре малообъемной гемоперфузии в клинической практике.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Baimova YA, Mulyukov RR. Graphene, nanotubes and other carbon nanostructures. Russian Academy of sciences: Moscow. 2018; p.212. In Russian [Баимова Ю.А., Мулюков Р.Р. Графен, нанотрубки и другие углеродные наноструктуры. Российская академия наук: Москва. 2018; с. 212.] DOI: 10.31857/S9785907036369000001.
2. Gmoshinsky IV, Khotimchenko SA, Riger NA, et al. Carbon nanotubes: mechanisms of the action, biological markers and evaluation of the (review of literature). Gig Sanit. 2017; 96(2):176–186. In Russian [Гмошинский И.В., Хотимченко С.А., Ригер Н.А. и др. Углеродные нанотрубки: механизмы действия, биологические маркеры и оценка токсичности in vivo (обзор литературы). Гигиена и санитария. 2017; 96(2):176–186]. DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-2-176-186.
3. Kolesnikov OL, Makarenko ON, Trofimova NV, et al. Investigation of the action of nanotubes on the vitro viability indicators of lymphocytes and neutrophils in vitro. Bulletin of the Ural Medical Academic Science. 2011; 2(2):90–91. In Russian [Колесников О.Л., Макаренко

О.Н., Трофимова Н.В. и др. Исследование действия нанотрубок на показатели жизнеспособности лимфоцитов и нейтрофилов *in vitro*. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2011; 2(2):90–91.]

4. Schrand AM, Dai L, Schlager J, Hussain S, et al. Differential biocompatibility of carbon nanotubes and nanodiamonds. *Diamond Relat. Mater.* 2007; 16(12): 2118–2123. DOI:10.1016/J.DIAMOND.2007.07.020.

5. Funahashi S, Okazaki Y, Ito D et al. Asbestos and multi-walled carbon nanotubes generate distinct oxidative responses in inflammatory cells. *J Clin Biochem Nutr.* 2015; 56(2):111–117. DOI: 10.3164/jcbrn.14-92.

6. Burkova NV, Kuznetsov SI, Tyukavin AI. Effects of low-volume perfusion of blood activated by hemosorbents. *Journal of postgraduate medical education* = "Vestnik Saint-Petersburgskoy Meditsinskoy Akademii poslediplomnogo obrazovaniya". 2011; 3(4):24–32. In Russian [Буркова Н.В., Кузнецов С.И., Тюкавин А.И. Эффекты малообъемной перфузии крови, активированной гемосорбентами. Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. 2011; 3(4):24–32.]

7. Kirichuk OP, Burkova NV, Romanchuk EV, et al. Valuation of Activation Capabilities of SolidPhase Surfaces by the Rate of Adhesion of Blood Cells. *Translational Medicine.* 2019; 6(3):53–60. In Russian [Киричук О.П., Буркова Н.В., Романчук Е.В. и др. Оценка активационных возможностей твердофазных поверхностей по скорости адгезии клеток крови. Трансляционная медицина. 2019; 6(3):53–60.] DOI: 10.18705/2311-4495-2019-6-3-53-60.

8. Kuznetsov SI, Kirichuk OP, Burkova NV, et al. Comparison of the activation capabilities of hemosorbents by adhesion rate of blood cells *in vitro*. *Translational Medicine.* 2021; 8(5):57–66. In Russian [Кузнецов С.И., Киричук О.П., Буркова Н.В. и др. Сравнение активационных возможностей гемосорбентов по скорости адгезии клеток крови *in vitro*. Трансляционная медицина. 2021; 8(5):57–66.] DOI: 10.18705/2311-4495-2021-8-5.

9. Postnov VN, Novikov AG, Romanychev AI, et al. Synthesis of carbon nanotubes from a cobalt-containing aerosolized. *Russ J Gen Chem.* 2014; 84(5): 962–963. DOI: 10.1134/S1070363214050302.

Информация об авторах:

Гришук Иван Витальевич, лаборант-исследователь НИЛ биопротезирования и кардиопротекции, Центр экспериментального биомоделирования, Институт экспериментальной медицины, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Свиридов Эрик Евгеньевич, лаборант-исследователь НИЛ биопротезирования и кардиопротекции, Центр экспериментального биомоделирования, Институт экспериментальной медицины, студент лечебного факультета Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ

им. В. А. Алмазова» Минздрава России; генеральный директор ООО «Гемактон»;

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

Сорокин Дмитрий Вадимович, студент лечебного факультета Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; лаборант-исследователь ООО «Гемактон»;

Знаменский Виктор Александрович, студент лечебного факультета Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; лаборант-исследователь ООО «Гемактон»;

Абдуллина Ляйсан Ураловна, студент лечебного факультета Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Чубарова Мария Романовна, студент лечебного факультета Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Киселева Анастасия Дмитриевна, студент лечебного факультета Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Минасян Саркис Минасович, к.м.н., старший научный сотрудник НИО микроциркуляции и метаболизма миокарда, Институт экспериментальной медицины, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Постнов Виктор Николаевич, к.х.н., доцент кафедры химии твердого тела Института химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; старший научный сотрудник НИЛ нанотехнологий, Центр экспериментального биомоделирования, Институт экспериментальной медицины, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Буркова Наталья Владимировна, д.б.н., профессор лечебного факультета Института медицинского образования, доцент, заведующий кафедрой физиологии Института экспериментальной медицины, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, научный руководитель ООО «Гемактон».

Author information:

Ivan G. Grishchuk, laboratory researcher, Research Laboratory of bioprosthesis and cardioprotection, Center for experimental biomodeling, Institute of experimental medicine, Almazov National Medical Centre;

Erik E. Sviridov, student, Medical faculty of the Institute of medical education, laboratory researcher, Research Laboratory of bioprosthesis and cardioprotection, Center for experimental biomodeling, Institute of experimental medicine, Almazov National Medical Centre; general director, Hemacton, Limited Liability Company;

Sergei I. Kuznetsov, Dr. Sc., Professor, Chief Researcher, Research Laboratory of bioprosthesis and cardioprotection, Center for experimental biomodeling of the Institute of experimental medicine, Almazov National Medical Centre; Research Fellow, Hemacton, Limited Liability Company;

Dmitry V. Sorokin, student, Medical faculty of the Institute of medical education, Almazov National Medical Centre; laboratory assistant-researcher, Hemacton, Limited Liability Company;

Victor A. Znamensky, student, Medical faculty of the Institute of medical education Almazov National Medical Centre; laboratory assistant-researcher, Hemacton, Limited Liability Company;

Laysan U. Abdullina, student, Medical faculty of the Institute of medical education, Almazov National Medical Centre;

Mariya R. Chubarova, student, Medical faculty of the Institute of medical education, Almazov National Medical Centre;

Anastasia D. Kiseleva, student, Medical faculty of the Institute of medical education, Almazov National Medical Centre;

Sarkis M. Minasyan, MD, Senior researcher, research Laboratory of Microcirculation and Myocardial Metabolism, Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Centre;

Viktor N. Postnov, MD, Senior researcher, research Laboratory of nanotechnologies, Center for experimental biomodeling, Almazov National Medical Centre; Saint Petersburg State University;

Natalya V. Burkova, Dr. Sc., Professor, the Department of physiology, Medical faculty of the Institute of medical education, Head of the department of Physiology, Almazov National Medical Centre; Scientific chief, Hemacton, Limited Liability Company.