

© Коллектив авторов, 2022

УДК 612.115.3-612.115.064

Григорьева М.Е., Оберган Т.Ю., Ляпина Л.А., Шубина Т.А.

Функциональное состояние системы гемостаза при действии хитозана в условиях нарушения жирового обмена у крыс

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,
119234, Москва, Россия, Ленинские горы, д. 1, стр. 12

В настоящее время продолжают исследования, направленные на повышение эффективности кровоостанавливающего препарата хитозана, одновременно влияющего на жировой обмен. Вместе с тем, недостаточно изучено действие хитозана на полимеризацию фибрина, состояние первичного и плазменного гемостаза при нарушениях обмена веществ. **Цель** исследования – изучение влияния хитозана на функциональное состояние системы гемостаза при многократном пероральном его применении у крыс в условиях нарушения жирового обмена.

Методика. В экспериментах использовано 45 крыс-самцов (масса 250–280 г) с уже развившимися метаболическими нарушениями. Все животные в течение всего периода эксперимента продолжали получать высококалорийную диету (ВКД). 1-й группе (опыт, $n = 15$) хитозан (водорастворимый сукцинил хитозана) вводили крысам перорально ежедневно (100 мг/кг) в течение 14 сут, 2-й группе (контроль, $n = 15$) – аналогично вводили 0.85%-й NaCl. Здоровые животные (норма, $n = 15$) содержались на стандартном гранулированном комбикорме и не получали никаких препаратов. Взятие крови осуществляли из яремной вены (*vena jugularis*) через 20 ч после завершающего введения препаратов крысам, а также через 7 сут после отмены применения препаратов. Использовали стандартные коагулологические методы.

Результаты. Через 20 ч после 14-го введения хитозана у крыс с нарушением жирового обмена установлено повышение свертываемости крови: снижение фибринолитического потенциала, активности плазмينا и увеличение степени полимеризации фибрина, что сохранялось и через 7 сут после прекращения введения препарата на фоне ВКД.

Заключение. Впервые у животных с метаболическими нарушениями установлена способность хитозана значительно снижать активность плазмينا и фибринолитического потенциала, повышать полимеризацию фибрина, сопровождающуюся повышением активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Обсуждаются возможные механизмы действия производного хитозана на процессы гемостаза и фибринолиза.

Ключевые слова: хитозан; система гемостаза; полимеризация фибрина; фибринолиз; АЧТВ; агрегация тромбоцитов

Для цитирования: Григорьева М.Е., Оберган Т.Ю., Ляпина Л.А., Шубина Т.А. Функциональное состояние системы гемостаза при действии хитозана в условиях нарушения жирового обмена у крыс. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2022; 66(2): 28-33.

DOI:10.25557/0031-2991.2022.02.28-33

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Григорьева М.Е.; написание текста – Григорьева М.Е., Ляпина Л.А.; редактирование – Оберган Т.Ю.; определение параметров – Григорьева М.Е., Оберган Т.Ю., Ляпина Л.А., Шубина Т.А. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все авторы.

Для корреспонденции: Григорьева Марина Евгеньевна, e-mail: mgrigorjeva@mail.ru

Финансирование. Работа выполнена по теме госбюджетного НИОКР.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 14.03.2022

Принята к печати 31.03.2022

Опубликована 27.05.2022

Grigorjeva M.E., Obergan T.Y., Lyapina L.A., Shubina T.A.

Functioning of the hemostasis system under the action of chitosan in the conditions of impaired fat metabolism in rats

Lomonosov Moscow State University,
Moscow, 119234, Russian Federation, Leninskie Gory 1, Bldg. 12

Ongoing studies are aimed at improving the effectiveness of the hemostatic drug chitosan that simultaneously affects fat metabolism. However, the effect of chitosan on fibrin polymerization and the state of primary and plasma hemostasis in metabolic disorders has not been sufficiently studied. **The aim** of the study was to investigate the effect of repeated oral chitosan administration on functioning of the hemostasis system in rats with impaired fat metabolism.

Methods. In experiments conducted in compliance with ethical rules, 50 male Wistar rats weighing 250-280 g with predeveloped metabolic disorders were injected orally with water-soluble chitosan (succinyl chitosan). The animals continued receiving a high-calorie diet throughout the entire experimental period. The first group (Experiment) was administered chitosan orally at a daily dose of 100 mg/kg for 14 days; the second group (Control) was similarly administered 0.85% NaCl. Untreated animals (Normal) were kept on a standard commercial rat food and did not receive any drugs. Blood was collected from the jugular vein 20 h after the last, 14th administration of drugs and 7 days after the drug withdrawal. Standard coagulometric methods were used.

Results. At 20 h after the 14th administration of chitosan to rats with impaired fat metabolism, an increase in blood clotting was found, which included decreases in the fibrinolytic potential and the plasmin activity, and an increase in the fibrin polymerization. These changes remained also at 7 days after the drug was discontinued while the high-calorie diet was continued.

Conclusion. For the first time, this study showed that chitosan was able to decrease significantly the plasmin activity and the fibrinolytic potential, and to increase the fibrin polymerization associated with an increase in activated partial thromboplastin time (APTT) in rats with metabolic disorders. Possible mechanisms of the effect of the chitosan derivative on hemostatic and fibrinolytic processes are discussed.

Keywords: chitosan; hemostasis system; fibrin polymerization; fibrinolysis; APTT; platelet aggregation

For citation: Grigorjeva M.E., Obergan T.Y., Lyapina L.A., Shubina T.A. Functional state of the haemostasis system under the action of chitosan in conditions of impaired fat metabolism in rats. *Patologicheskaya Fiziologiya Eksperimental' naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2022; 66(2): 28-33. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.02.28-33

Author's contribution: concept and design of the research – Grigorjeva M.E.; writing the text – Grigorjeva M.E., Lyapina L.A.; editing – Obergan T.Y.; parameter definitions – Grigorjeva M.E., Obergan T.Y., Lyapina L.A., Shubina T.A. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For correspondence: Grigorjeva M.E., e-mail: mgrigorjeva@mail.ru

Funding. The work was carried out on the topic of state budget.

Conflict of interest. The authors declare that there are no conflicts of interest.

Information about the authors:

Grigorjeva M.E., <https://orcid.org/0000-0003-0469-3943>

Obergan T.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-3760-3943>

Lyapina L.A., <https://orcid.org/0000-0002-8983-652X>

Shubina T.A., <https://orcid.org/0000-0003-1092-8382>

Received 14.03.2022

Accepted 31.03.2022

Published 27.05.2022

Введение

Природный полисахарид хитозан – уникальный биополимер, получаемый дезацетилированием хитина, благодаря чему он приобретает антимикробные ранозаживляющие и кровоостанавливающие свойства, обеспечивающие его использование в клинике. Отмечено сочетание ценных свойств у хитозана, включая высокую биологическую совместимость, биodeградируемость, устойчивость, способность к волокну- и пленкообразованию, что обуславливает его широкое применение [1, 2]. Ранозаживляющий эф-

фект усиливается при добавлении к хитозану фибриногенового каркаса [3]. Установлено незначительное влияние хитозана на свертывание крови, а именно, на активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) [4].

Для биомедицинских исследований был синтезирован растворимый в воде сукцинил-хитозан с определенной степенью замещения сульфатных групп. Показано возрастание антикоагулянтных свойств сульфата хитозана при увеличении степени сульфатирования

[5], тогда как снижение степени сульфатирования способствует усилению его прокоагулянтного эффекта [6].

Также установлено, что хитозан способен снижать уровень преатерогенного холестерина и препятствовать процессам ожирения. Выявлено, что хитозан абсорбирует и связывает пищевые жиры, что способствует снижению веса, блокирует образование холестерина липопротеинов низкой плотности. Хитозан применяют при ожирении или избыточной массе тела, сахарном диабете, нарушениях жирового обмена, сердечно-сосудистых заболеваниях и атеросклерозе [7]. **Цель исследования** – изучение влияния хитозана на функциональное состояние системы гемостаза при многократном пероральном его применении у крыс в условиях нарушения жирового обмена.

Методика

В работе использован хитозан водорастворимый (сукцинил хитозана), полученный по запатентованной методике из панцирей красноногих крабов в соответствии с ТУ 9284-027-11734126-08 (ООО «Био-прогресс», Россия). В экспериментах, проведенных с соблюдением этических правил, принятых Европейской конвенцией по защите позвоночных животных (Страсбург, 15.06.2006), было использовано 45 крыс-самцов Wistar массой тела 250–280 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария (искусственное освещение день/ночь – 12 ч/12 ч, принудительная вентиляция, температура 22–26 °С, относительная влажность 50–70%). Для моделирования нарушений жирового обмена применяли разработанную нами методику [8]. Для исследования использовали животных с уже развившимися метаболическими нарушениями. Крыс в течение всего периода эксперимента содержали на высококалорийной диете (ВКД), энергетическая ценность которой составляла не менее 3500 ккал/кг. В качестве питья животные получали 10%-ный раствор глюкозы. Животные были разделены на 2 группы: 1-й группе (Опыт, $n = 15$) хитозан, растворенный в физиологическом растворе, вводили перорально в ежедневной дозе 100 мг/кг в течение 14 сут, 2-й группе (Контроль, $n = 15$) – аналогичным способом вместо раствора хитозана вводили 0.85%-ый NaCl (физиологический раствор). Дополнительно в экспериментах использовали здоровых животных (Норма, $n = 15$), которые содержались на стандартном гранулированном комбикорме (калорийность 2950 ккал/кг) и не получали никаких препаратов.

Кровь у животных брали из яремной вены (*vena jugularis*) с использованием в качестве консерванта 3.8%-й цитрат натрия в соотношении 9 : 1. Взятие

крови производили через 20 ч после 14-го введения и затем через 7 сут после прекращения введения исследуемых препаратов.

Исследовали фибринолитическую активность по тестам суммарного (СФА) и ферментативного фибринолиза (ФФ), фибриндеполимеризационную активность (ФДПА), активность плазмينا, тканевого активатора плазминогена (ТАП) и время лизиса эритроцитарного сгустка (ВЛЭС) в бедной тромбоцитами плазме крови согласно стандартным методам. Свертываемость крови изучали по тесту активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) на анализаторе свертывания крови АСКа 2-02-Астра (Россия). Агрегацию тромбоцитов в богатой тромбоцитами плазме крови определяли на агрегометре АЛАТ2 ЛА 220 («Биола», Россия) по методу Борна с использованием в качестве индуктора агрегации АДФ в конечной концентрации 10^{-6} М по инструкции к прибору [9].

Статистика. Статистический анализ данных осуществляли, используя пакет статистических программ Statistica 8 (StatSoft Inc., США), а также графических программ Microsoft Excel. Эмпирические распределения проводили с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для полярного сравнения независимых групп применяли непараметрический критерий Манна Уитни. Полученные данные представлены как среднее значение \pm стандартная ошибка среднего ($M \pm m$). Различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$.

Результаты и обсуждение

Для исследования использовали животных с уже развившимися метаболическими нарушениями. Критерием включения животных в эксперимент было развитие ожирения (избыточная масса тела), повышенный уровень общего холестерина (120–130%) и триглицеридов (150–200%) от нормы.

Было показано, что через 20 ч после последнего 14-го введения хитозана крысам при одновременном соблюдении ВКД (ежедневная доза 100 мг/кг массы тела) у животных группы «Опыт» увеличивалась свертываемость крови. Об этом свидетельствовало подавление всех видов фибринолиза – СФА, ФФ и ФДПА, которые статистически значимо снижались на 13.5%, 10% и 17.4% соответственно, активность плазмينا резко падала на 88% по сравнению с контрольными значениями. Следует отметить, что в этот период времени агрегация тромбоцитов не изменялась, а АЧТВ увеличилось на 42% относительно контроля (табл. 1).

Через 7 сут после отмены введения хитозана в плазме крови крыс группы «Опыт» все виды фибриноли-

за соответствовали контрольным значениям, однако, активность плазмينا была значительно повышена при одновременной тенденции к снижению активности ТАП. В этот период агрегация тромбоцитов подавлялась на 14%, а показатель АЧТВ приближался к контрольным значениям (табл. 2).

Анализ полученных данных показал, что пероральное введение хитозана животным с метаболическими нарушениями, постоянно потребляющих ВКД, в основном влияет на плазменный гемостаз, подавляя фибринолиз крови и активность плазмينا через 20 ч после 14-го введения. Спустя 7 сут после отмены хитозана показатели фибринолиза в присутствии ингибиторов ФФ приближаются к контрольным значениям, но остаются ниже уровня нормы на 22-36%. Следует отметить, что поскольку ФДПА плазмы после введения хитозана значительно подавлялась в начальные сроки наблюдения и сохраняла эту тенденцию, хотя и в меньшей степени, и через 7 сут после отмены введения препарата, то можно говорить об усилении процессов полимеризации фибрина под влиянием хитозана. Это указывает на долговременное действие хитозана в организме крыс с метаболическими нарушениями.

Обращает на себя внимание, что в эуглобулиновой фракции плазмы крови, не содержащей ингибиторы ФФ (показатель ВЛЭС), наблюдается некоторое повышение этого вида фибринолиза, тогда как в плазме крови, которая содержит ингибитор ТАП, фибринолиз подавляется [8]. Этот феномен мы и наблюдали в организме крыс с метаболическими нарушениями. Что касается АЧТВ, которое характеризует внутренний механизм свертывания крови, по данным литературы [4], подтвержденным нашим исследованием, не установлено статистически значимого влияния хитозана на этот показатель гемостаза. Это же можно сказать и об изменении агрегации тромбоцитов в данных условиях эксперимента.

На основании результатов, полученных нами, следует, что хитозан оказывает влияние на активность фибринолитической системы крови, включающей ферментативное и неферментативное (фибриндеполимеризационное) звенья. Особое значение придается хитозану, как веществу, участвующему в процессах полимеризации фибрина. Это объясняется его взаимосвязью и контактом непосредственно с фибрином и фибриногеном, вследствие чего образуется их комплекс, главным образом за счет электростатического притяжения и изменения конформации фибриногена [10, 11].

Таблица 1

Параметры гемостаза через 20 ч после 14-кратного перорального введения хитозана (в ежедневной дозе 100 мкг/кг массы тела) крысам с нарушениями жирового обмена, ($M \pm m$)

Hemostasis parameters 20 h after 14-fold oral administration of chitosan (at a daily dose of 100 mcg/kg body weight) to rats with impaired fat metabolism, ($M \pm m$)

Условия опыта Experience conditions	СФА (мм ²) TFA (mm ²)	ФДПА (мм ²) FDPA (mm ²)	ФФ (мм ²) EF(mm ²)	ВЛЭС (мин) ECLT (min)	ТАП (мм ²) TPA (mm ²)	АП (мм ²) PA (mm ²)	АЧТВ (с) APTT (sec)	АТ (индекс) РА (index)
ВКД (контроль) <i>n</i> = 15 HCD (control)	22.8 ± 1.3 (100%)	14.1 ± 0.9 (100%)	8.6 ± 0.7 (100%)	101.4 ± 13.5 (100%)	50.9 ± 13.3 (100%)	24.3 ± 4.5 (100%)	29.3 ± 1.8 (100%)	1.3 ± 0.1 (100%)
ВКД + хитозан (опыт) <i>n</i> = 15 HCD + chitosan (experiment)	19.7 ± 1.1 (87%)	12.8 ± 0.2 (90%)	7.1 ± 0.7 (83%)	63.8 ± 5.8 (63%)*	52.6 ± 6.5 (103%)	3.0 ± 1.06 (12%)**	36.3 ± 1.6 (124%)	1.33 ± 0.1 (102%)
Норма (здоровые крысы) <i>n</i> = 15 Norma (healthy rats)	33.0 ± 0.5 (144%)**	20.6 ± 0.9 (146%)**	11.3 ± 0.5 (135%)**	68.3 ± 5.8 (67%)*	72.3 ± 15.3 (142%)**	21.7 ± 2.9 (89%)	35.3 ± 3.1 (120%)*	1.2 ± 0.1 (92%)

Примечание. Здесь и в табл. 2: * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$ по сравнению с группой ВКД (контроль). ВКД – высококалорийная диета, СФА – суммарная фибринолитическая активность, ФДПА – фибриндеполимеризационная активность, ФФ – ферментативная фибринолитическая активность, ВЛЭС – время лизиса эуглобулинового сгустка, ТАП – активность тканевого активатора плазминогена, АП – активность плазмينا, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, АТ – агрегация тромбоцитов, *n* – количество животных в группе. **Note.** Here and in Table. 2: * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$ compared to the HCD group (control). HCD is a high-calorie diet, TFA – total fibrinolytic activity, FDPA – fibrin-depolymerization activity, EF – enzymatic fibrinolytic activity, ECLT – euglobulin clot lysis time, TPA – tissue plasminogen activator activity, PA – plasmin activity, APTT – activated partial thromboplastin time, PA – platelet aggregation, *n* – number of animals in the group.

Таблица 2

Параметры гемостаза через 7 суток после отмены перорального введения хитозана (в ежедневной дозе 100 мкг/кг массы тела) крысам с нарушениями жирового обмена, ($M \pm m$)

Hemostasis parameters 7 days after discontinuation of oral chitosan administration (at a daily dose of 100 mcg/kg body weight) to rats with impaired fat metabolism, ($M \pm m$)

Условия опыта Experience conditions	СФА (мм ²) TFA (mm ²)	ФДПА (мм ²) FDPA (mm ²)	ФФ (мм ²) EF(mm ²)	ВЛЭС (мин) ECLT (min)	ТАП (мм ²) TPA (mm ²)	АП (мм ²) PA (mm ²)	АЧТВ (с) APTT (sec)	АТ (индекс) РА (index)
ВКД (контроль) <i>n</i> = 15 HCD (control)	23.7 ± 1.1 (100%)	16.0 ± 1.0 (100%)	8.7 ± 0.8 (100%)	56.7 ± 9.3 (100%)	54.2 ± 7.0 (100%)	6.3 ± 1.0 (100%)	23.9 ± 0.5 (100%)	2.1 ± 0.2 (100%)
ВКД + хитозан (опыт) <i>n</i> = 15 HCD + chitosan (experiment)	25.8 ± 0.8 (104%)	17.0 ± 0.2 (106%)	8.6 ± 0.5 (99%)	50.0 ± 3.5 (88%)	41.8 ± 3.9 (77%)	35.3 ± 5.2 (565%)**	30.8 ± 2.4 (129%)**	1.8 ± 0.1 (86%)
Норма (здоровые крысы) <i>n</i> = 15 Norma (healthy rats)	33.0 ± 0.9 (140%)**	22.6 ± 0.5 (141%)**	10.6 ± 0.5 (122%)*	71.3 ± 1.2 (126%)*	69.0 ± 3.6 (127%)*	18.6 ± 2.3 (295%)**	21.5 ± 0.5 (105%)	1.6 ± 0.3 (76%)*

Согласно данным литературы хитозан является эффективным индуктором адгезии и агрегации тромбоцитов и механизмы его агрегационного действия с мобилизацией Ca⁽²⁺⁾ и активацией интегринов IIb/IIIa на поверхностях мембран тромбоцитов, причем эти эффекты зависят от используемых доз [12]. Возможно, полученные нами данные по влиянию хитозана на первичный гемостаз объясняются выбранными нами дозами препарата, что требует в дальнейшем изучения дозозависимости эффектов хитозана.

Таким образом, на основании проведенного исследования следует, что хитозан при непосредственном попадании в кровоток создает в организме крыс с метаболическими нарушениями коагулянтный фон как за счет выявленного нами взаимодействия с фибриногеном и фибрином путем усиления степени фибринполимеризационных процессов, так и вследствие значительного снижения фибринолитического потенциала крови. Продемонстрированные нами разнонаправленные эффекты хитозана (снижение фибринолиза при одновременном повышении АЧТВ и неизменной агрегации тромбоцитов) в условиях гемостатической дисфункции организма обеспечивают его защитную реакцию в ответ на кровоостанавливающие свойства хитозана.

Выводы:

1. Установлена способность хитозана проявлять в крови крыс с метаболическими нарушениями одновременное значительное снижение активности плаз-

мина и суммарной фибринолитической активности, обусловленной ферментативным и неферментативным фибринолизом.

2. Показано участие хитозана в процессах усиления полимеризации фибрина в присутствии ингибиторов ферментативного фибринолиза в крови крыс с нарушениями жирового обмена, вызванными высококалорийной диетой.

3. Установлено сохранение свертывающих свойств хитозана через 7 сут после отмены его применения, что свидетельствует о долговременном действии исследованного препарата на процессы свертывания крови в условиях гемостатической дисфункции организма, обусловленной метаболическими изменениями в жировом обмене.

4. У животных с метаболическими нарушениями выявлены разнонаправленные изменения в системе гемостаза (снижение фибринолиза и активности плазмина в присутствии ингибиторов фибринолиза при одновременном повышении АЧТВ и неизменной агрегации тромбоцитов), что свидетельствует о защитной реакции организма в ответ на кровоостанавливающие свойства хитозана.

Литература

(п.п. 1; 3; 4; 6; 10; 11 см. References)

2. Варламов В.П., Ильина А.В., Шагдарова Б.Ц., Луньков А.П., Мысякин И.С. Хитин/хитозан и его производные: фундаментальные и прикладные аспекты. *Успехи биологической химии*. 2020; 60: 317-68.

5. Камская В.Е. Хитозан: структура, свойства и использование. *Биол. науки*. 2016; 6: 36-42.
7. Киваева И.Ф., Головачева В.Д., Яцкова М.А., Добряков Е.Ю., Крыжановский С.П., Музалева О.Ю. и др. *Биологически активная добавка «Хитозан приморский» в комплексной терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (методические рекомендации)*. Владивосток; 2008.
8. Оберган Т.Ю., Григорьева М.Е. Исследование параметров гемостаза, липидного и углеводного обмена у крыс с модифицированной моделью экспериментального метаболического синдрома. *Современные технологии в медицине*. 2016; 8(4): 303-5.
9. Ляпина Л.А., Григорьева М.Е., Оберган Т.Ю., Шубина Т.А. Теоретические и практические вопросы изучения функционального состояния противосвертывающей системы крови. М.; Аванс-Сед Солюшнз; 2012.
12. Кузник Б.И. *Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии*. Чита; Экспресс издательство; 2010.
5. Kamskaya V.E. Chitosan: structure, properties and use. *Biologicheskie nauki*. 2016; 6: 36-42. (In Russian)
6. Lestari W., Yusry W., Haris M.S., Jaswir I., Idrus E. A glimpse on the function of chitosan as a dental hemostatic agent. *Jpn. Dent. Sci. Rev.* 2020; 56(1): 147-54. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2020.09.001>
7. Kivaeva I.F., Golovacheva V.D., Yatskova M.A., Dobryakov E.Yu., Kryzhanovsky S.P., Muzaleva O.Yu., et al. *Biologically active additive "Chitosan primorskiy" in the complex therapy of peptic ulcer of the stomach and duodenum (guidelines)*. [Biologicheski aktivnaya dobavka "Hitozan primorskiy" v kompleksnoy terapii yazvennoy bolezni zheludka i dvenadtsatiperstnoy kishki (metodicheskie rekomendatsii)]. Vladivostok; 2008. (In Russian)
8. Obergan T.Y., Grigorjeva M.E. Evaluation of hemostasis, lipid and carbohydrate metabolism parameters in rats with modified model of experimental metabolic syndrome. *Sovremennye tekhnologii v meditsine*. 2016; 8(4): 303-5. (In Russian)
9. Lyapina L.A., Grigorjeva M.E., Obergan T.Y., Shubina T.A. *Theoretical and practical issues of studying the functional state of the blood anticoagulation system*. [Teoreticheskie i prakticheskie voprosy izucheniya funktsional'nogo sostoyaniya protivosvertvyayushchey sistemy krovi]. Moscow; Advanced Solutions; 2012. (In Russian)
10. Torres A.L., Santos S.G., Oliveira M.I., Barbosa M.A. Fibrinogen promotes resorption of chitosan by human osteoclasts. *Acta Biomater.* 2013; 9(5): 6553-62. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.01.015>
11. Zhang W., Zhong D., Liu Q., Zhang Y., Li N., Wang Q., et al. Effect of chitosan and carboxymethyl chitosan on fibrinogen structure and blood coagulation. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 2013; 24(13): 1549-63. <https://doi.org/10.1080/09205063.2013.777229>
12. Kuznik B.I. *Cellular and molecular mechanisms of hemostatic system regulation in norm and pathology*. [Kletochnye i molekulyarnye mekhanizmy regulyatsii sistemy gemostaza v norme i patologii]. Chita; Express publishing; 2010. (In Russian)

References

1. Hu Z., Lu S., Cheng Y., Kong S., Li S., Li C., et al. Investigation of the effects of molecular parameters on the hemostatic properties of chitosan. *Molecules*. 2018; 23(12): 3147. <https://doi.org/10.3390/molecules23123147>. PMID: 30513622
2. Varlamov V.P., Pyina A.V., Shagdarova B.Ts., Lunkov A.P., Mysyakin I.S. Chitin/Chitosan and its derivatives: fundamental and applied aspects. *Uspekhi biologicheskoy khimii*. 2020; 60: 317-68. (In Russian)
3. Laidmäe I., Ērglis K., Cēbers A., Janmey P.A., Uibo R. Salmon fibrinogen and chitosan scaffold for tissue engineering: in vitro and in vivo evaluation. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2018; 29(12): 182. <https://doi.org/10.1007/s10856-018-6192-8>
4. Cassano M., Di Gioia M.L., Mellace S., Picci N., Trombino S. Hemostatic gauze based on chitosan and hydroquinone: preparation, characterization and blood coagulation evaluation. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2017; 28(12): 190. <https://doi.org/10.1007/s10856-017-6000-x>

Сведения об авторах:

Григорьева Марина Евгеньевна, вед. науч. сотр., канд. биол. наук, лаб. защитных систем крови им. проф.

Б.А. Кудряшова каф. физиологии человека и животных биологического факультета МГУ, e-mail: mgrigorjeva@mail.ru;

Оберган Тамара Юрьевна, ст. науч. сотр., канд. биол. наук, лаб. защитных систем крови им. проф. Б.А. Кудряшова каф. физиологии человека и животных биологического факультета МГУ, e-mail: tobergan@mail.ru;

Ляпина Людмила Анисимовна, проф., доктор биол. наук, гл. науч. сотр., зав. лаб. защитных систем крови им.

проф. Б.А. Кудряшова каф. физиологии человека и животных биологического факультета МГУ, e-mail: lyapinal@mail.ru;

Шубина Татьяна Александровна, ст. науч. сотр., канд. биол. наук, лаб. защитных систем крови им. проф.

Б.А. Кудряшова каф. физиологии человека и животных биологического факультета МГУ, e-mail: shubina.74@mail.ru