

===== ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ НА МЕЖФАЗНЫХ ГРАНИЦАХ =====

УДК 661.183.2:544.723.212:544.723.3:547–32:54–438

ГЕМОСОРБЕНТЫ: МАТЕРИАЛЫ, СТРУКТУРА И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. ОБЗОР

© 2024 г. А. В. Седанова^а, Н. В. Корниенко^а, Л. Г. Пьянова^а,
М. С. Делягина^{а, *}, А. В. Лавренов^а

^аЦентр новых химических технологий ИК СО РАН, Институт катализа СО РАН,
ул. Нефтезаводская, 54, Омск – 40, 644040 Россия

*e-mail: medugli@ihcp.ru; medugli@mail.ru

Поступила в редакцию 30.05.2024 г.

После доработки 20.10.2024 г.

Принята к публикации 03.12.2024 г.

В обзоре обобщены физико-химические свойства, характеристики селективных, неселективных и мультимодальных гемосорбентов и систем для сорбции, разрешенных к применению в РФ в сравнении с другими применяемыми в медицинской практике материалами. Основную долю среди исследуемых материалов для экстракорпоральной очистки крови занимают сорбенты на основе углерода, природных и синтетических полимеров. Продолжаются исследования по расширению видов материалов для гемосорбции, методик синтеза, улучшению их физико-химических свойств и структуры, повышению адсорбционных характеристик, селективности и биосовместимости. Среди способов синтеза новых сорбентов выделяют методы функционализации поверхности различными специфическими веществами (лигандами) уже известных гемосорбентов или новых разработанных матриц различной природы. В обзоре представлены литературные данные по созданию новых материалов для гемосорбции за последние 5 лет в России и за рубежом. Показан опыт успешного применения методов экстракорпорального очищения крови с помощью сорбентов как отдельно, так и в сочетании с другими методами для лечения пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: гемосорбенты, углеродные материалы, физико-химические свойства, функционализация поверхности, COVID-19

DOI: 10.31857/S0044185624060014, EDN: MQXQKI

1. ВВЕДЕНИЕ

Интерес к сорбционной терапии, как эффективному методу с использованием сорбентов различной природы, основанному на выведении из организма токсичных, балластных веществ экзо- и эндогенной природы, актуален до сих пор. Среди широко применяемых в медицинской практике сорбционных методов в зависимости от способа и принципов выведения токсических агентов различают гемо-, лимфо-, плазмо-, ликворо-, энтеросорбцию, иммуносорбцию, аппликационную сорбцию [1]. Сорбенты в различных формах применяются для лечения интоксикаций при различных видах

воспалительных состояний, симптомах хронической уремии, аутоиммунных заболеваний и др., которые считались классическим показанием к адсорбционной терапии. Перечень заболеваний, при которых возможно и рекомендовано применение сорбционных технологий, растет с каждым годом. В настоящее время возникают новые заболевания, и расширяется перечень требований к применяемым сорбционным материалам. Это приводит к необходимости разработки и создания новых сорбентов или модифицированных различными методами уже применяемых на практике материалов [2, 3].

Гемосорбция – метод сорбционной терапии (экстракорпоральной детоксикации крови),

направленный на прямое удаление из крови различных токсических компонентов путем контакта крови с сорбентом вне организма. При контакте с сорбентом, содержащим поверхностно-активные структуры (функциональные группы), токсичные вещества способны адсорбироваться (фиксироваться на поверхности сорбента) или абсорбироваться (фиксироваться в объеме сорбента) на них [4, 5].

В качестве гемосорбентов применяются углеродные сорбенты, ионообменные смолы, иммуносорбенты. По специфичности своего действия гемосорбенты можно разделить на две группы: неселективные (неспецифические) и селективные (специфические). Основные группы и виды сорбентов представлены в табл. 1 [6, 7].

Наиболее широко используются неселективные сорбенты на основе ископаемого углеродного сырья (БАУ, СКТ-6А и др.), скорлупы орехов (КАУ), карбонизованных полимеров (СКН, СУГС, ФАС и др.) [8]. Гемосорбенты на полимерной основе применяются для сорбции определенных веществ, которые плохо или совсем не элиминируются углеродными сорбентами, например билирубин (Plasorba BR-350, Medisorba BL-300, Япония и др.) [9, 10]. Специфические гемосорбенты направлены извлекают циркулирующие в крови вещества определенной структуры (белки, пептиды, липиды и их производные) и используются в комплексной терапии целого ряда заболеваний [11, 12].

2. ГЕМОСОРБЕНТЫ

2.1 Физико-химические свойства, характеристики и требования к материалам для гемосорбции

Применимость и эффективность процесса очистки крови определяется типом, структурой, адсорбционными свойствами, биосовместимостью, стабильностью, механической прочностью используемого сорбента. В истории применения гемосорбции можно выделить три основных типов материалов: углеродные материалы (активированный уголь), неорганические пористые материалы и полимерные материалы [7, 13].

В качестве первого гемосорбента использовали активированный уголь, полученный из природного сырья (древесина, каменный уголь, битумный уголь, скорлупа орехов и др.), для удаления креатинина, фенолов, салицилатов, барбитуратов и глютетимида. Активированный уголь имеет такие преимущества, как низкая стоимость, широкий спектр применения и высокую степень детоксикации за счет высокой удельной поверхности до 2500 м²/г. Но он имеет низкую селективность, низкую эффективность удаления, побочные эффекты, плохую биосовместимость из-за шероховатой поверхности при контакте с кровью и возможность отложения углерода в органах, что препятствует дальнейшему применению при гемоперфузии.

Таблица 1. Основные группы и виды гемосорбентов

Группа сорбентов	Наименование видов	Принцип действия
Неспецифические	активированные угли ионообменные сорбенты окислительные сорбенты	физическая адсорбция и абсорбция, хемосорбция ионный обмен и окисление
Специфические	аффинные сорбенты ферментные сорбенты иммуносорбенты рецепторные (биоспецифические) сорбенты	специфическое связывание: лиганд-вещество модификация: фермент-субстрат комплементарное связывание: антиген-антитело комплементарное связывание: рецептор-вещество

При контакте с кровью углеродные гемосорбенты должны обладать высокой механической прочностью, проявлять сорбционную активность, минимально травмировать элементы крови, обеспечивать приемлемую гидродинамику и кинетику процессов гемокарбоперфузии, а также не проявлять токсичных и аллергических свойств [14]. Выполнение вышеуказанных медико-биологических требований определяется сырьем и методом получения углеродных гемосорбентов. Выбор условий синтеза влияет на формирование структуры углеродного скелета сорбента. Таким образом, эффективность гемосорбции углеродными материалами заключается в том, что вследствие прямого контакта сорбента с кровью из организма наряду с гидрофильными соединениями могут частично удаляться водонерастворимые вещества гидрофобной природы (порядка 4%). Клинический дезинтоксикационный эффект гемосорбции и ее селективность во многом определяются видом и качеством сорбента [15].

Применение других видов сырья (смола, отходы различных производств) и внедрение технологии капсулирования активированного угля способствуют уменьшению шероховатости поверхности сорбента, но так же и ухудшают адсорбционные свойства материала из-за частично закрытия микро- и мезопор [16].

В настоящее время интересны материалы на основе графена и его оксида. Они привлекают внимание в биомедицинской области благодаря своей пористой структуре, высокой механической прочности и биосовместимости. Исследования *in vivo* показали хорошую адсорбционную способность сорбента в отношении билирубина [17].

Неорганические пористые материалы также широко применяются в области гемоперфузии. Это сорбенты на основе кремнезема, диоксида титана. Мезопористый диоксид кремния характеризуется большой площадью поверхности, однородным размером пор и большим количеством функциональных групп Si-OH на поверхности. Исходный и модифицированный кремнезем обладает хорошей способностью к адсорбции билирубина и мочевой кислоты, но не может адсорбировать ни креатинин, ни фенобарбитал [18]. Диоксид титана TiO_2 является неорганическим биомедицинским материалом с хорошей биосовместимостью, имеет развитую мезопористую структуру и обеспечивает высокие уровни адсорбции гемоглобина [19]. Неорганические пористые материалы имеют ряд недостатков,

а именно высокая стоимость производства, невысокая эффективность удаления патогенных веществ и низкая биосовместимость.

В настоящее время для процедур очистки крови применяют природные и синтетические смолы и полимерные материалы, механизм действия которых в основном основан на полярных и неполярных взаимодействиях. К природным полимерам относятся полисахариды, целлюлоза и их производные. Эти материалы демонстрируют высокую биосовместимость, благодаря сходству компонентов и структуры с удаляемыми веществами. Среди природных полимерных материалов наиболее изучены и доступны материалы на основе целлюлозы. Их основной недостаток — низкая селективность, повысить которую можно различными методами модификации поверхности. Во время синтеза вводят определенные адсорбционные группы путем молекулярного дизайна или модификации поверхности. Синтетические полимерные материалы в связи с их большим разнообразием и простотой крупносерийного производства представляют большой интерес. Основные синтетические полимерные адсорбенты производят из углеродородных полимеров (полиэтилена, полипропилена и полиакрилонитрила), ароматических сополимеров (полисульфона и полиэфирсульфона), алифатических полиамидов (нейлон-6 и нейлон-6), а также некоторые специальные полимеры, такие как поливиниловый спирт и полиметилметакрилат. Среди них на первый план выходят модифицированные ароматические полимеры и полиамиды благодаря возможности варьирования функциональных концевых групп. Они демонстрируют высокую специфическую связывающую способность, предположительно из-за сильной гидрофобности. Единственный синтетический гидрофильный поливиниловый спирт не показал хорошей гемосовместимости из-за своей растворимости в крови [20, 21].

Общим недостатком известных гемосорбентов на основе углерода, неорганических пористых материалов и большинства полимеров является их внутренняя инертность, которая связана с гидрофобностью поверхности. Повышение гидрофильности и биосовместимости сорбентов может быть достигнуто различными методами модификации и прививки лигандов.

С другой стороны улучшение гемосовместимости путем покрытия поверхности гидрофильными и/или антиадгезионными материалами приводит к снижению адсорбционной

способности и селективности сорбентов [11]. Антиадгезионные свойства поверхности материала гемосорбента определяют его биосовместимость, поскольку контакт крови с искусственной поверхностью запускает ряд процессов, включая адсорбцию, адгезию белков и клеток. Таким образом, антиадгезионные модификации и покрытие поверхности с использованием, например, цвиттер-ионных групп вызывают все больший интерес. Сорбенты с цвиттер-ионами обладают высокой устойчивостью к неспецифической адсорбции белков, бактериальной адгезии и образованию биопленок [22].

Исходные сорбенты, имеющие на своей поверхности реакционноспособные группы, можно модифицировать путем одноэтапной поверхностной прививки. По типу взаимодействия между привитыми лигандами и сорбентом лиганды можно условно разделить на два вида: биологические аффинные лиганды и физико-химические аффинные лиганды.

Биологические аффинные лиганды относятся к биомолекулам с хорошей селективностью и высокой биосовместимостью, они представляют собой белки, пептиды, аминокислоты и некоторые другие биомиметические молекулы. Обычно взаимодействие биологических лигандов включает несколько видов межмолекулярных сил. Примеры биологических лигандов для лечения конкретных заболеваний: полимиксин В для связывания эндотоксина при лечении сепсиса и белок А для связывания токсина сибирской язвы. Физико-химические аффинные лиганды относятся к синтетическим лигандам с хорошей стабильностью и низкой стоимостью (полиакрилонитрил, полиэтиленимин и т.д.). Они демонстрируют хорошую устойчивость к биологическому разложению и могут быть легко иммобилизованы для создания адсорбентов с высокоселективным сродством к комплементарным молекулам. Физико-химические аффинные лиганды связываются посредством электростатических и гидрофобных взаимодействий. Когда размеры лигандов или токсичных молекул большие, становятся необходимыми спейсеры (в переводе с английского *“spacer”* означает прокладку, разделитель, заполнитель). Спейсеры могут уменьшить стерические препятствия между лигандами и токсичными молекулами, что приводит к увеличению адсорбционной способности сорбента [23].

Наиболее полно всем требованиям к гемосорбентам отвечают углеродные материалы и материалы на полимерной основе. Они

характеризуются стабильностью в условиях физиологической среды, бифункциональностью и биосовместимостью для применения в гемоперфузии.

Форма сорбентов, применяемых для экстракорпоральной очистки крови, определяется свойствами очищаемой среды, распределением потока крови между частицами материала и требованиями к конструкции адсорбционного устройства (картриджа, колонки и т.д.). Форма и упаковка частиц сорбента в картридж должна обеспечить хорошие транспортные свойства материала и кинетику процесса.

Механизмы адсорбции токсичного вещества в пористых материалах следующие: 1) внешний (межфазный) массоперенос растворенного вещества путем конвекции из объемной жидкости (кровь) и диффузии на внешнюю поверхность сорбента; 2) внутренний (внутрифазный) массоперенос вещества путем конвекции из внешней фазы сорбента во внутреннюю пористую структуру; 3) поверхностная диффузия по поверхности внутренних пор и адсорбция вещества на пористую поверхность [24].

Механизм адсорбции удаляемых из крови веществ определяется материалом, формой, физико-химическими свойствами сорбента, его плотностью упаковки в колонке, а так же свойствами удаляемого токсина. Гидрофобное взаимодействие является основным механизмом удаления растворенных веществ из крови, адсорбция токсических веществ так же происходит за счет Ван-дер-Ваальсовых сил и ионной связи. В данном случае адсорбция носит обратимый характер.

Например, билирубин является наиболее важным токсином, вырабатываемым при печеночной недостаточности, несвязанный билирубин имеет диаметр ≈ 2 нм (гидратированный диаметр ≈ 7 нм) и является липофильным и гидрофобным в среде организма ($\text{pH} = 7.2\text{--}7.4$). Связывание билирубина при гемосорбции может протекать за счет:

1) электростатических взаимодействий между отрицательно заряженными молекулами билирубина и положительно заряженными функциональными группами используемого сорбента (имидазольная группа, аминогруппа);

2) водородных связей между гидроксильными, карбоксильными группами и пиррольным азотом в молекуле билирубина и кислород- или азотсодержащими группами на адсорбенте.

3) гидрофобного взаимодействия между пиррольным кольцом в билирубине

и гидрофобными структурами сорбента, такими как бензольное и пиррольное кольца, а также длинноцепочечные атомы углерода посредством π – π взаимодействий.

Исходя из свойств, структуры и размеров молекулы билирубина, а так же механизмов его связывания можно спрогнозировать характеристики сорбента для его удаления из крови. Адсорбент должен иметь большую площадь поверхности и высокоразвитую структуру пор с широким распределением. Подходящий размер пор должен быть в ≈ 2 – 6 раз больше диаметра молекулы токсина и соответствует размеру мезопор в диапазоне 2 – 50 нм для свободного транспорта в порах сорбента. Следовательно, введение аминогруппы с положительным ионом, увеличение гидрофобной структуры и удельной поверхности, регулирование размера пор и прививка активных лигандов могут эффективно улучшить способность адсорбирующих материалов связывать билирубин [21, 25].

В целом, применяемые для очистки крови сорбенты имеют различную форму: гранулы, волокна, цилиндрические таблетки. Они представляют собой твердые частицы диаметром от 50 мкм до 1.2 см, характеризуются удельной поверхностью от 300 до 1200 м²/г и преимущественным размером пор от 2 до 50 нм.

На 2024 г. согласно данным Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения на территории РФ в государственном реестре медицинских изделий и организаций (индивидуальных предпринимателей), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий зарегистрированы и разрешены к применению следующие медицинские изделия для различных видов сорбционной терапии (табл. 2) [26].

В данном обзоре представлены характеристики гемосорбентов и систем для сорбции, разрешенные к применению в РФ в сравнении с другими известными и применяемыми в медицинской практике материалами.

2.2. Гемосорбенты неселективного действия

В зависимости от природы среди неспецифических гемосорбентов выделяют углеродные и сорбенты на полимерной основе. С помощью углеродных сорбентов из крови удаляются гидрофобные, гидрофильные метаболиты, токсины различной молекулярной массы и разной химической природы. Данные материалы проявляют сорбционную активность по отношению

к “средним молекулам” (пептиды молекулярной массы от 500 до 5000 Да и к более крупным белковым молекулам, молекулярные массы которых могут достигать 10000 – 50000 Да [27].

Неселективные гемосорбенты представлены углеродным гемосорбентом ВНИИТУ-1, СКН, “Симплекс”, сорбентами на основе ископаемого углеродного сырья (БАУ, СКТ-6А и др.), скорлупы орехов (КАУ), карбонизованных полимеров (СУГС, ФАС), а так же сорбентами на полимерной основе (табл. 3) [28–30].

Углеродный гемосорбент ВНИИТУ-1 представляет собой пористый нанодисперсный углеродный материал в виде шлифованных гранул псевдосферической формы с преимущественным размером гранул 0.5 – 1.0 мм и содержанием углерода не менее 99.5% (рис. 1а).

Гемосорбент обладает высокой химической чистотой, высокой механической прочностью гранул, шлифованной поверхностью гранул и отсутствием пыли, что придает ему повышенную кровесовместимость и инертность по отношению к форменным элементам крови и обеспечивает хорошую динамику сорбционной очистки, а наличие преобладающих мезопор способствует высокой степени очистки крови от низко- и среднемолекулярных токсинов (рис. 1б, табл. 4).

Гемосорбент имеет высокую стойкость к стерилизации, нетоксичен, апирогенен. Сорбент эффективен при заболеваниях, сопровождающихся накоплением среднемолекулярных токсических веществ. Используется для детоксикации при сепсисе, гнойных перитонитах, панкреатитах, ожоговой болезни [55].

Медицинские испытания гемосорбента ВНИИТУ-1 были проведены под руководством к.м.н. В.Т. Долгих, в то время заведующего Центральной научно-исследовательской лабораторией ОмГМИ (в настоящее время ОмГМУ, г. Омск) [55].

На первом этапе осуществлена комплексная оценка, анализ эффективности гемосорбции при остром перитоните на разных уровнях интеграции в эксперименте на собаках: организменном, системном, органном, клеточном и ультраструктурном. Моделирование разлитого гнойного перитонита в эксперименте сопровождалось выраженной эндотоксемией, обусловленной накоплением в сыворотке крови веществ средней молекулярной массы (500 – 5000 Да). Они обуславливали: шунтирование кровотока в малом круге кровообращения; централизацию кровообращения; артериальную гипотензию и повышение центрального венозного давления (ЦВД);

Таблица 2. Медицинские изделия, зарегистрированные на территории РФ

Наименование изделия	Регистрационный номер/дата регистрации/срок действия	Производитель
Гемосорбент углеродный в физиологическом растворе стерильный ВНИИТУ-1 (ТУ 32.50.13.190—002—36704515—2004)	ФСР 2008/03492 от 16.09.2019 бессрочно	ЦНХТ ИК СО РАН, Россия
Гемосорбент “ЛПС-ГЕМО” (ТУ ВУ 600050184.005—2014)	РЗН 2023/20826 от 15.08.2023 бессрочно	НП ОДО “Фармавит”, Беларусь
Колонка гемосорбционная однократного применения с гемосорбентом углеродным “Гемос-КС” (ТУ 9444—005—17669405—2008)	ФСР 2009/04135 от 06.02.2009 бессрочно	ООО “НПП Биотех-М”, Россия
Колонка гемосорбционная “Гемос-ДС” (“Десепта”) (ТУ 9444—006—17669405—2012)	РЗН 2013/714 от 03.04.2017 бессрочно	
Колонка иммуносорбционная для афереза атерогенных липопротеидов Липопак® (ТУ 32.50.50—015—17343678—19)	ФСР 2009/05784 от 16.11.2020 бессрочно	ООО НПФ “ПОКАРД” Россия
Колонка иммуносорбционная для афереза атерогенных липопротеидов Липопак®300 (ТУ 32.50.50—016—34694356—23)	РЗН 2023/21177 от 25.09.2023 бессрочно	
Колонка сорбционная для удаления эндотоксинов Токсипак® (ТУ 9444—008—17343678—13)	РЗН 2015/3100 от 27.11.2023 бессрочно	
Колонка сорбционная многоразовая, стерильная, для удаления аутоантител, иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов “Иммуно-Адсопак®” (ТУ 9444—009—17343678—14)	РЗН 2016/4991 от 05.03.2024 бессрочно	
Колонка НуклеоКор для селективной плазмасорбции ДНК (ТУ 32.50.50—012—17343678—180)	РЗН 2022/18982 от 30.11.2022 бессрочно	
Колонка АВО Адсопак® для селективной плазмасорбции антител к антигенам групп крови человека (ТУ 32.50.50—013—17343678—18)	РЗН 2021/14964 от 05.08.2021 бессрочно	
Устройство для экстракорпорального очищения крови Efferon® (ТУ 32.50.50—001—12264678—2018)	РЗН 2019/8886 от 31.03.2023 бессрочно	АО “Эфферон”, Россия
Колонка экстракорпоральная для удаления эндотоксина Toraymuixin	РЗН 2023/20300 от 30.05.2023 бессрочно	Toray Industries, Inc., Япония
Колонка экстракорпоральная для удаления эндотоксина Toraymuixin PMX-20R	РЗН 2017/5534 от 21.03.2017 бессрочно	
Система на основе полимеров для адсорбции цитокинов CytoSorb стерильная, однократного применения	РЗН 2016/4028 от 17.04.2023 бессрочно	CytoSorbents Inc., США
Колонка сорбционная для плазмафереза Plasorba BR-350	ФСЗ 2009/05124 от 18.02.2019 бессрочно	Asahi Kasei Medical Co., Ltd., Япония
Колонка плазмасорбционная для удаления билирубина, одноразовая, стерильная BS330	РЗН 2022/19232 от 23.12.2022 бессрочно	Jafron Biomedical Co., Ltd, Китай
Адсорбирующий картридж Mediasorb для обработки плазмы	РЗН 2021/13703 от 11.03.2021 бессрочно	Bellco S.r.l., Италия

Таблица 3. Неселективные гемосорбенты

Наименование	Производитель	Основа	Ссылка
Гемосорбент СКН	Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого, Украина	на основе полимеров и полимерных смол	[31–32]
Гемосорбент СУГС	Институт физической химии АН, Украина		[33]
Гемосорбент углеродный ФАС	ОАО “ЭНПО “Неорганика”, Россия		[34]
Гемосорбент СКС	Институт сорбции и проблем эндоэкологии АН, Украина		[35]
Гемосорбент Симплекс	НПО “Симлекс”, Россия		[36]
Гемосорбент ИГИ	Института сорбции и проблем эндоэкологии АН, Украина	каменноугольное происхождение	[37]
Гемосорбент КАУ		растительного происхождения	[38]
Гемосорбент БАУ			[39]
Гемосорбент СКТ-6А	ООО НПК “Катюша”, Россия		[40]
Гемосорбент СУМС – 1	Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН, ООО “БиоСорб” АОЗТ “Сорби”, Россия	на минеральной основе – γ -оксиде алюминия	[41]
Гемосорбент углеродный в физиологическом растворе стерильный ВНИИТУ-1	ЦНХТ ИК СО РАН, Россия	синтетического происхождения	[42]
BioLogic-DT, BioLogicDTPF	Hemocleanse, Hemo Therapies, США	активированный уголь + катионообменная смола	[43]
Recirculating Dialysis (REDY)	Renal Solutions, США	активированный уголь+ неорганическая ионообменная смола	[44]
BetaSorb	RenalTech International, США	гидрофильный сополимер стирола и дивинила с бензолом	[45]
Hemosorba CH-350	Asahi Medical, Япония	активированный уголь	[46]
Adsorba 150C, Adsorba 300C	Gambro, Швеция	активированный уголь+целлюлоза	[47]
Biocompatible hemoperfusion system Clark	Clark R&D, Inc., США	гепаринизированный полимер + активированный уголь	[48]
Системы детоксикации на микросферах MSD	University of Krems, Австрия	ионообменная смола + активированный уголь + целлюлоза	[49, 50]
BAC-MU, BAC-LG	Япония	синтетические сорбенты из нефтяного пека	[51]
AMBESORB XE-336, AMBESORB XE-344	США	Синтетические сорбенты на основе полимерных материалов	[52]
Adacolumn	Asahi Medical, Япония	плазмсорбент на основе целлюлозы	[53]
Immunosorba PH-350	Asahi Medical, Япония	плазмсорбент на основе агарозы	[54]

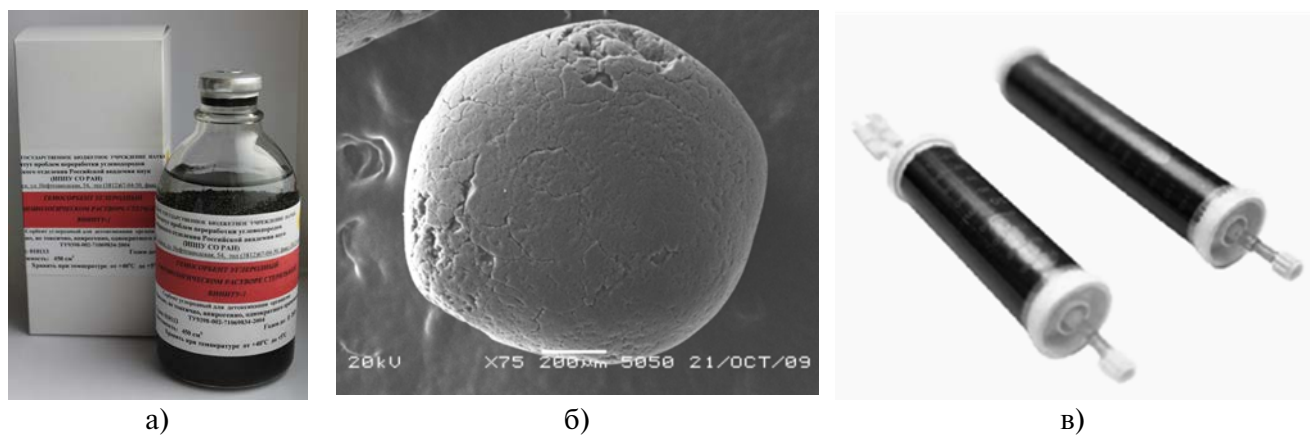


Рис. 1. Вид готового медицинского изделия “Гемосорбент углеродный в физиологическом растворе стерильный ВНИИТУ-1” (а), электронно-микроскопический снимок гранулы сорбента сферической формы (б) и колонка для гемосорбции “Гемос-КС”, содержащая гемосорбент ВНИИТУ-1 (в).

Таблица 4. Физико-химические характеристики гемосорбента углеродного ВНИИТУ-1

Наименование показателя	Норма по ТУ 32.50.13.190-002-36704515-2004
Массовая доля золы, %, не более	0.15
Массовая доля общей серы, %, не более	0.30
Удельная поверхность по адсорбции азота, м ² /г	300–400
Удельная поверхность по адсорбции ЦТАБ, м ² /г	65–125
Йодное число, мг/г	175–245
Количество гранул диаметром (0.5–1.0) мм, %, не менее	90
Количество гранул диаметром менее 0.5 мм, %, не более	10
Прочность гранул при истирании, %/мин, не более	0.30
Концентрация раствора хлорида натрия, равновесного с гемосорбентом, моль/дм ³	0.14–0.15
рН раствора хлорида натрия, равновесного с гемосорбентом	6.0–7.8

разобшение окисления, сопряженного с фосфо-рированием; активацию анаэробного гликоли-за и накопление лактата; угнетение сократимости миокарда и коронарораспзм; снижение синте-за белка в печени; вторичный иммунодефицит и снижение резистентности организма.

Использование сеансов гемосорбента углерод-ного ВНИИТУ-1 у животных с разлитым гнойным перитонитом давало положительный эффект. В частности, возрастала сатурация крови в малом круге кровообращения, свидетельствуя об умень-шении шунтирования кровотока. А также умень-шилась тяжесть централизации кровообращения, повысилось артериальное давление. Улучшилось энергетическое обеспечение органов и тканей, снизилось содержание лактата в сыворотке крови, уменьшилась депрессия сократительной функции

сердца. В сыворотке крови возросло содержание альбуминов, как следствие активации синтеза белка в печени, уменьшилась тяжесть анемии и содержание лейкоцитов в крови.

Особое внимание было обращено изучению влияния новых сорбентов по отношению к клет-кам крови. Испытания гемосорбента ВНИИТУ-1 проводили в сопоставлении с используемыми в клинической практике углеродными материала-ми КАУ-1, КАУ-1, СКС. Данные сорбенты пред-ставляют собой активные угли: КАУ получены на основе скорлупы орехов, СКС – на основе карбонизованных полимеров. Установлено, что по уровню наименьшего прироста свободного гемоглобина в плазме крови гемосорбент ВНИ-ИТУ-1 превосходит все известные гемосорбенты (табл. 5).

Таблица 5. Сравнительные данные по разрушению форменных элементов крови в зависимости от состояния углеродной контактной поверхности

Гематологические изменения	Гемосорбент		
	ВНИИТУ-1	КАУ-1, КАУ-2	СКС
Уменьшение содержания в 1 литре крови:			
тромбоцитов не более, %	10	20	15
лейкоцитов не более, %	6	15	10
Увеличение содержания гемоглобина в плазме крови не более, мг/л	75	150	100

Сопоставление полученных данных и результатов микрофотографий поверхности гранул исследуемых сорбентов наглядно показали: чем больше на поверхности гранул сколов, острых граней, шероховатостей и неоднородное их рельеф, тем больше разрушается клеток крови и приводит к повышению содержания в плазме свободного гемоглобина. Относительно гладкая поверхность гемосорбента ВНИИТУ-1 обеспечивает прирост свободного гемоглобина в плазме крови не более 75 мг/л, в то время как поверхность гемосорбентов КАУ-1 и КАУ-2, имеющих острые грани, обуславливают прирост концентрации свободного гемоглобина в плазме крови до 150 мг/л. Промежуточное положение занимает углеродный сорбент СКС, имеющий меньшее количество острых граней, чем КАУ-1 и КАУ-2, что обеспечивает прирост концентрации свободного гемоглобина в плазме крови не более 100 мг/л.

Стеновые медицинские испытания, а затем и клиническое применение показало, что количество травмированных лейкоцитов и тромбоцитов после контакта с сорбентом не превышает 10–15% [55]. Гемосорбент ВНИИТУ-1 выгодно отличается от других углеродных материалов меньшей способностью травмировать клетки крови.

Пористая структура поверхности углеродных сорбентов представлена в табл. 6. Анализ данных показал, что гемосорбент СКН-1К, имеющий объем мезопор 0.46 см³/г (мезопоры составляют 29% от общего объема пор), величину адсорбционной удельной поверхности 1000–1200 м²/г, коэффициент извлечения молекул средней молекулярной массы достигает 55–70%. Гемосорбент ВНИИТУ-1 позволяет извлечь до 95% молекул средней молекулярной массы при объеме мезопор 0.33 см³/г (объем мезопор составляет 97% от общего объема пор) и величине адсорбционной поверхности 300–400 м²/г.

Клинические испытания гемосорбента углеродного в физиологическом растворе стерильного ВНИИТУ-1 проходили в нескольких медицинских учреждениях г. Москвы [55].

Фирмой ООО “НПП “Биотех-М” (г. Москва) под руководством д.б.н., профессора И. Ю. Саркисова разработана и зарегистрирована колонка гемосорбционная “Гемос-КС” (Патенты РФ № 2422160, № 89131) представляющая собой полимерное устройство, содержащее углеродный гемосорбент ВНИИТУ-1. Колонка предназначена для детоксикации крови, плазмы и лимфы от экзогенных и эндогенных токсических веществ при сепсисе, гнойных

Таблица 6. Пористая структура поверхности углеродных сорбентов

Гемосорбент	Удельная поверхность по адсорбции азота, м ² /г	Массовая доля золы, %	Объем пор, см ³ /г			
			общий	микро, %	мезо, %	макро, %
ВНИИТУ-1	350	0.15	0.36	3.3	90.5	6.0
СКС	1300	—	0.90	—	—	—
СКН-1К	1200	0.14	1.59	32.0	28.8	39.0
СКН-4М	1100	0.03	1.36	33,8	35.7	40.2

перитонитах, панкреатитах, ожоговой болезни, абстинентном синдроме, травмах, независимо от этиологии [56]. Область применения: токсикология, наркология, реаниматология, хирургия, дерматология, экстремальная медицина, медицина катастроф.

Медико-технические характеристики: колонка обладает небольшим объемом заполнения кровью и низким гидродинамическим сопротивлением (табл. 7). Объемный фильтр с 96% пористостью удерживает микрогранулы сорбента от 180 мкм, что обеспечивает высокую сорбционную емкость при малом объеме колонки. Предельное рабочее давление 300 мм рт. ст. Перепад давлений на входе и выходе колонки при скорости перфузии крови 120 мл/мин не превышает 80 мм рт. ст. Направление кровотока через сорбент – сверху вниз, обеспечивается конструкцией колонки. Вход и выход крови находятся внизу колонки.

Колонка снабжена воздухоотводом, инъекционным узлом, гибкими винтовыми коннекторами Луер-Лок и универсальными переходниками для присоединения к трансфузионным или диализным магистралям. Работает в составе экстракорпорального контура любых перфузионных аппаратов. Стерильна, апиrogenна, нетоксична, однократного применения. Выполнена из гипоаллергенных медицинских полимеров и эластомеров. Стерилизована – β/γ радиацией. Срок годности – 2 года. Конструкция колонки позволяет использовать в 2 раза меньшую фракцию сорбента ВНИИТУ-1. Колонка “Гемос-КС.2” 100 мл с таким сорбентом эквивалентна по своей эффективности обычной 200 мл колонке, например, КСО-200, содержащей большегабаритную фракцию гемосорбента СКН.

Показания к применению колонки “Гемос-КС”: колонку используют для детоксикации больных с эндотоксикозе, развивающемся при сепсисе, гнойных перитонитах, панкреатитах, ожоговой болезни и травмах независимо

от этиологии. Колонка эффективна также при заболеваниях, сопровождающихся накоплением среднелекулярных токсических веществ при острой, хронической почечной и печеночной недостаточности, синдроме длительного сдавливания, в постреанимационном периоде, при лечении некоторых кожных и психоневрологических заболеваний, а также при экзотоксикозах, связанных с отравлением фосфорорганическими соединениями и барбитуратами.

К аппаратам для гемосорбции “Гемос” и многофункциональным универсальным аппаратам “Гемос-ПФ” выпускается расходный комплект “Гемосет”, состоящий из магистрали кровопроводящей для гемосорбции “Гемос-МН”, коммутируемой перед процедурой с колонками “Гемос-КС.2” (100 мл) или “Гемос-КС.3” (150 мл). Объем заполнения кровью экстракорпорального контура комплекта “Гемосет” 80 мл (с колонкой “Гемос-КС.2”) и 95 мл (с колонкой “Гемос-КС.3”).

Аппараты серии “Гемос” для оказания высокотехнологичной медицинской помощи в области эфферентной терапии и детоксикации используют в перинатальных центрах, роддомах, наркологических и противотуберкулезных диспансерах, инфекционных больницах, педиатрических клиниках, городских и центральных районных больницах, госпиталях и других медицинских организациях. Всего свыше 1200 лечебно-профилактических учреждений. Накоплен опыт успешного лечения многих заболеваний, в том числе трудно поддающихся медикаментозной терапии.

Клиническая практика показала, что медицинская техника серии “Гемос”:

– успешно применяется при детоксикации в реаниматологии и интенсивной терапии критических состояний;

– эффективна при острых воспалительных заболеваниях органов грудной и брюшной полости, тяжелых травмах, ожогах, отравлениях и инфекционных заболеваниях;

Таблица 7. Медико-технические характеристики колонок “Гемос-КС”

Наименование колонки	Габариты, $\varnothing \times L$ мм	Масса, г	Объем заполнения кровью, мл	Средний объем детокс. крови, л
“Гемос-КС.2” (100 мл)	40 × 240	180	40	5–6
“Гемос-КС.3”(150 мл)	40 × 290	250	55	8–10

- способна удалять аллергены, аутоантитела и иммунные комплексы при аллергиях и аутоиммунных заболеваниях;

- улучшает показатели и реологические свойства крови при постинфарктных состояниях, ишемической болезни сердца, стенокардии;

- выводит продукты нарушенного липидного обмена, нормализует содержание холестерина в крови, что позволяет контролировать течение атеросклероза и его осложнений;

- в состоянии ликвидировать тяжелые последствия лучевой и химиотерапии в онкологии;

- используется для лечения токсикозов у беременных, резус конфликтов, что предупреждает нарушения развития плода и снижает уровень перинатальной смертности.

Аппараты серии “Гемос” доказали свою эффективность при профилактике и лечении хронических интоксикаций, острых отравлениях, профзаболеваний, связанных с вредными условиями труда.

Так же выпускаются гемосорбционные колонки “Гемос-ДС” в различных исполнениях “Десепта” и “Десепта-ЛПС”. Колонка “Десепта” отечественный аналог колонки CytoSorb (США) применяется для удаления из крови и других физиологических жидкостей избытка цитокинов, медиаторов воспаления и снижения уровня эндотоксинов. Колонка “Десепта-ЛПС” отечественный аналог, замещающий колонки Toraymixin-PMX-20R (Япония) и Alteco-LPS (Швеция), применяется для селективного удаления из крови и других физиологических жидкостей эндотоксинов и снижения концентрации цитокинов.

Сорбент в колонках (“Гемос-ДС”) представляет собой наноразмерные “молекулярные сита” из гидрофобного полимера нового поколения сверхсшитой структуры полистирол Стиросорб-514. Изготавливается в виде сферических гранул светло-коричневого цвета диаметром 0.3–0.8 мм преимущественно с двумя группами пор, распределенных в интервалах: 1.5–3.0 нм и 80–100 нм, удельной поверхностью не менее 700–800 м²/г и пористостью 40–50%. Сорбент характеризуется большим количеством микро- и мезо пор по сравнению с угольными сорбентами, не “пылит”, не набухает в изотоническом растворе. При контактом взаимодействии с кровью активирует несколько механизмов санации организма: непосредственно удаляет целевые субстраты за счет их абсорбции в пористой структуре, воздействует на клеточную систему крови. Пористая структура гранул сорбента и гидрофобные свойства материала способствуют тому, что клетки крови не проникают внутрь пор и не фиксируются гранулами сорбента. Малые молекулы электролитов проходят, не задерживаясь, сквозь поры, а “средние” биомолекулы, к которым относится большинство цитокинов, токсинов и других медиаторов воспаления, прочно адсорбируются внутренней поверхностью пор за счет полярных и гидрофобных взаимодействий и удаляются из крови [57–59].

Физико-химические характеристики и внешний вид гранул углеродного гемосорбента ВНИИТУ-1, сорбента Стиросорб-514 в сравнении с другими гемосорбентами представлены на рис. 2 и в табл. 8 [60].

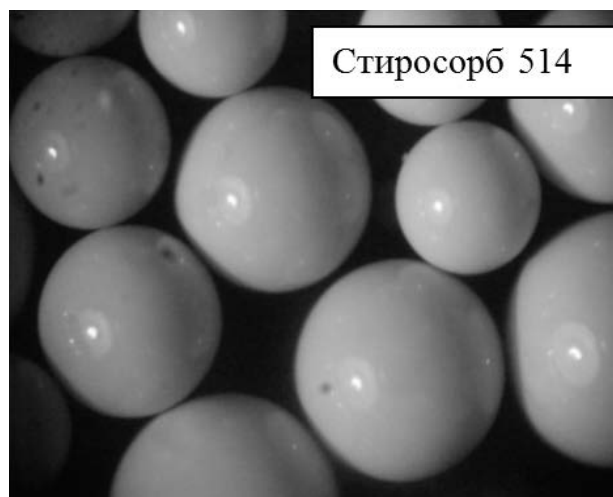
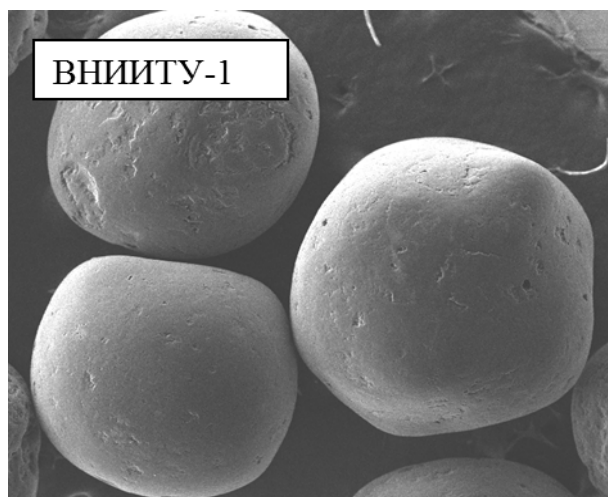


Рис. 2. Внешний вид гранул углеродного сорбента ВНИИТУ-1 (увеличение в 30 раз, (а)) и сорбента Стиросорб-514 (б).

Таблица 8. Основные физико-химические характеристики гемосорбентов

Сорбент (производитель/разработчик)	Основа	Форма и размер гранул, мм	Зола, %	Насыпная плотность, г/см ³	Прочность, %	Структура, поверхность, м ² /г	Суммарный объем пор, см ³ /г
ВНИИТУ-1 (ЦНХТ ИК СО РАН, г.Омск)	дисперсный углерод	сферическая 0.5–1.0	не более 0.15	–	80–90	мезопористая 300–400	0.4–0.6
“Гемос-ДС” НПП “Биотех-М”	сверхсшитый полистирол Стиросорб-514	сферическая 0.3–0.8	–	–		микро- мезопористая 700–800	0.4–0.5
СУМС-1 (Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН, ООО “БиоСорб” АОЗТ “Сорби”, г. Новосибирск)	пористый силикагель, покрытый пиролитическим углеродом	сферическая 0.5–1.0	–	0.80	95	200–300	0.4
СКН-2М(3М) СКН-1К (Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого)	азотсодержащие полимерные смолы	0.3–1.0	не более 0.5	не более 0.50 не более 0.42	не менее 90 не менее 80	мезопористая не менее 600 не менее 1200	0.93 1.59
СУТС (Институт физической химии НАН, Украина)	стиролдивинбензольная смола	0.2–0.8	не более 0.1	0,65	не менее 90	мезопористая 750	1.35
ФАС (НПО “Неорганика”, г. Электросталь)	смола фурфуролового спирта	сфероидальная 1.5–2.0	не более 0.1	менее 0.55	не менее 90	микропористая 1020	0.85–1.22
КАУ (Институт сорбции и проблем эндозологии НАН Украины)	углеродный гемосорбент на основе скорлупы фруктовых косточек	0.5–1.8	не более 0.8	0.57	не менее 80	микропористая 500	1.1

Таблица 8. Окончание.

Сорбент (производитель/разработчик)	Основа	Форма и размер гранул, мм	Зола, %	Насыпная плотность, г/см ³	Прочность, %	Структура, поверхность, м ² /г	Суммарный объем пор, см ³ /г
СКТ-6А ВЧ ООО НПК “Катюша” (С.-Петербург)	торф	0.5–2.0	не более 7.0	не менее 0.40	не менее 70	микропористая 600–650	1.1
СКС (Институт сорбции и проблем эндоекологии НАН Украины)	хлорметилированный сополимер стирола и дивинилбензола	0.5–1.0	не более 0.1	0.36	не менее 90	1380	1,2
АР-3	каменный уголь	1.0–5.5	до 13.4	0.55	65	400–500	0.70
БАУ (Институт сорбции и проблем эндоекологии НАН Украины)	березовый уголь	1.0–3.2	до 8.0	не менее 0.22	50	660	1.5
ИГИ-40	коксуемый уголь	1.0–3.0	до 22.0	0.44	не менее 80	680	0.7
КАРБОН (Институт сорбции и проблем эндоекологии НАН Украины)	пиролизованная скорлупа кокосового ореха	0.5–1.0	–	–	–	1200–1400	0.92
ТЭТРА (ООО “НТЦ Тэтра”, Московская обл.)	торфяной уголь	0.5–1.0	–	0.35	–	–	0.47
УВГ ОАО “Медполимер, С. Петербург	гидратцеллюлозное волокно	волокна длиной 5.0–15.0				мезопористая 2000–2800	0.9–1.0
Adsorba 300C (Gambro, Швеция)	гранулы активированного угля, покрытые целлюлозой	0.5–1.0	1.5–3.0	–	–	320	–

2.3 Селективные гемосорбенты

Селективные гемосорбенты способны удалять определенные биологически активные вещества (липопротеины, антитела, билирубин и др.) из тока крови. Действие данных гемосорбентов основано на селективном взаимодействии лиганда и удаляемой молекулы либо на менее специфичных, но достаточно разнообразных физико-химических взаимодействиях (“полуселективная сорбция”) [61].

В настоящее время фирмой НП ОДО “Фармавит” (Беларусь) зарегистрировано и реализуется несколько видов специфических гемосорбентов: “Гемо-протеазсорб”, “ЛПС-ГЕМО”, “Анти-IgE-гемо”, “Антилипопротеид” [62]. Продолжаются разработки новых сорбентов из активированных гемосовместимых матриц на основе полипропилена и полиэтилена. Эти матрицы получены в форме шариков диаметром от 0.5 до 3.0 мм, после активации образуют слой реакционных групп, к которым присоединяется лиганд. Получаемые гемосорбенты обладают более высокой емкостью [63]. Селективные сорбенты часто разрабатывают на основе существующих гемосорбентов путем их модифицирования. На основе гемосорбентов, состоящих из полимерных матриц (“Овосорб”, “Нуклеосорб” и др.), получен целый ряд новых биоспецифических сорбентов путем прививки различных лигандов “Протеазсорб-Гемо”, “ЛПС-ГЕМО” и др.

На территории РФ зарегистрирован и разрешен к применению гемосорбент “ЛПС-ГЕМО”, биоспецифический антилиполисахаридный гемосорбент. Липополисахарид (ЛПС) – эндотоксин, компонент стенки грамотрицательных бактерий. В кровотоке эндотоксин находится в виде ассоциатов размером около 1000 кДа, в связи с чем его оптимальное удаление достигается при селективной гемосорбции липополисахаридов и может рассматриваться частью комплексной терапии сепсиса. Сорбент представляет собой полимерную матрицу (полиакриламидный гель, сшитый N,N'-метиленабисакриламидом), с иммобилизованным в нем аффинным лигандом – антибиотиком полимиксинового ряда (полимиксин В, полимиксин Е/колистин, полимиксин М).

Полимиксин представляет собой циклический декапептид, который за счет наличия гидрофобных групп в сочетании с положительно заряженными гидрофильными остатками диаминомасляной кислоты способен связываться со специфическими участками

липолисахаридов и нейтрализовывать их токсический эффект. Биоспецифический лиганд полимиксин избирательно связывает липополисахарид, соединяясь с его липидной частью, блокирует активные химические группировки, что приводит к необратимому разрушению структуры липосахаарида. Сорбент предназначен для детоксикации организма при септических состояниях, особенно в случае развития эндотоксического шока, путем избирательного удаления из крови, плазмы и других биологических жидкостей липополисахарида грамотрицательных микроорганизмов. Гемосорбент имеет форму волокон диаметром 0.1–3.0 мм и длиной 5–25 см или гранул различной формы диаметром 0.5–5.0 мм в растворе натрия хлорида изотонического 0.9% [64, 65].

В табл. 9 представлены другие известные и используемые в медицинской практике специфические гемосорбенты для удаления липопротеинов, антител при лечении аутоиммунных заболеваний [66, 67].

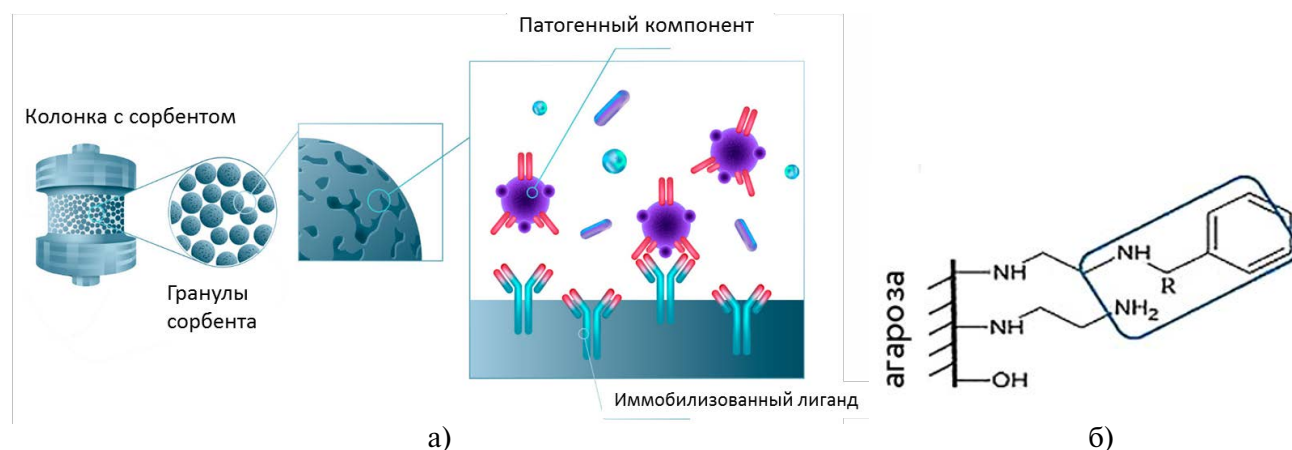
Научно-производственной фирмой Покард (ООО НПФ “Покард”, Россия) разработаны и реализуются несколько видов сорбционных колонок. Колонка представляет собой устройство, предназначенное для специфического связывания и удаления определенных патогенных компонентов, циркулирующих в системном кровотоке. Они предназначены для процедур плазмасорбции, а так же могут быть использованы для работы с цельной кровью, для процедур гемосорбции. Активный компонент колонки сорбент, состоит из инертной матрицы и иммобилизованного на ней лиганда, уникального для каждого вида колонки. Лигандом может быть белок (антитело, фермент), пептид, химическое соединение, олигосахарид, аптамер (рис. 3а) [73].

Разработанный сорбент представляет собой полимерную агарозную матрицу, к которой посредством молекулярного спейсера ковалентно присоединен синтетический лиганд, содержащий ароматическую группу. Сорбент характеризуется высокой удельной поверхностью и развитыми порами. Размер гранул матрицы составляет от 40 до 180 мкм, размер пор позволяет сорбировать вещества с молекулярной массой до 6.3×10^5 кДа.

На поверхности синтезированного сорбента находятся гидроксильные группы моносахаридных остатков агарозы, первичные и вторичные аминогруппы спейсера и бензольные функциональные группы лиганда (рис. 3б). Адсорбция

Таблица 9. Селективные гемосорбенты

Наименование	Производитель	Матрица	Лиганд
Гемосорбенты для удаления липопротеинов			
Liposorber L Liposorber D	Kaneka, Япония	целлюлоза	сульфат декстрана [68]
LDL 300	Государственный НИИ особо чистых биопрепаратов, Россия	целлюлоза	поликлональные антитела к липопротеинам низкой плотности [69]
DALI	Fresenius, Германия	полиакриламид	Полиакрилаты [72]
Гемосорбенты для удаления антител			
Selesorb	Kaneka, Япония	целлюлозный гель	декстрансульфат [70]
Immusorba	Asahi Medical, Япония	поливиниловый спирт	триптофан, фенилаланин [71]
Ig-Therasorb	Plasmaselect Teterow, Германия	сефароза	поликлональные антитела к Ig человека [69]
Miro	Fresenius, St. Wendel, Германия	полиакрилат	C1q-лиганд [72]

**Рис. 3.** Устройство сорбционной колонки: а) строение сорбента; б) структурные компоненты сорбента [73].

компонентов плазмы осуществляется посредством ионообменных, ароматических и гидрофобных взаимодействий [74].

Колонки Липопак® применяется для удаления липопротеинов в процедурах селективной плазмасорбции и иммуносорбции. Повышенный уровень липопротеинов вследствие нарушения липидного обмена один из основных факторов риска развития коронарного атеросклероза, ишемической болезни сердца, инфаркта и инсульта. Основным и наиболее эффективным подходом к коррекции их уровня в настоящее

время являются методы эфферентной терапии, позволяющие удалять до 90% липопротеинов, циркулирующих в плазме крови.

Активный компонент колонки сорбент. Он представлен макрогранулированной агарозной матрицей с иммобилизованным синтетическим лигандом (производным гепарина), специфично связывающего липопротеины [75, 76].

Сорбционная колонка Токсипак® предназначена для селективной сорбции эндотоксинов (липолисахаридов) бактерий в процедурах сорбции при лечении сепсиса и септического шока

процедурами гемо- и плазмасорбции. Специфичность колонки по отношению к эндотоксинам обеспечивает активный ингредиент колонки сорбент. Сорбент синтезирован на основе инертной полисахаридной матрицы и синтетического лиганда, специфичного к липополисахариду грамотрицательных бактерий [77].

Иммуносорбционные колонки Иммуно-Адсопак® используются для удаления аутоантител, иммуноглобулинов всех классов и иммунных комплексов из плазмы крови. Показаниями к применению являются аутоиммунные заболевания и состояния, характеризующиеся наличием аутоантител. Колонка заполнена сорбентом, который представляет собой макрогранулированную агарозную матрицу с иммобилизованным синтетическим лигандом, способным селективно связывать иммуноглобулины G человека, в том числе аутоантитела и иммунные комплексы [78, 79].

Сорбционная колонка НуклеоКор® – это инновационный продукт, обеспечивающий принципиально новый подход к лечению тяжелых заболеваний. Селективная плазмасорбция ДНК с использованием колонки НуклеоКор® применяется для лечения пациентов при прогнозе развития острого почечного повреждения любой стадии с целью уменьшения избыточного образования нейтрофильных ловушек в крови и почечной ткани, предотвращения вторичного повреждения нефронов, запускаемого внеклеточной ДНК плазмы. Активный ингредиент колонки инертная матрица, на которую иммобилизован рекомбинантный белок Гистон H1.3, специфически связывающий внеклеточную ДНК.

Колонки АВО Адсопак® предназначены для удаления антител к антигенам групп крови из плазмы крови пациентов в терапевтической экстракорпоральной процедуре афереза до и после несовместимой трансплантации органов. Колонки заполнены сорбентом, который представляет собой нерастворимую инертную полисахаридную матрицу, на которую иммобилизованы синтетические конъюгаты олигосахаридов (трисахаридные лиганды А или В), имитирующие антигены групп крови. Сорбент получают химическим синтезом, проводимым в специальных условиях, гарантирующих прочную связь лиганда с матрицей и стабильность сорбента [80].

Основоположником колонок для экстракорпоральной терапии сепсиса является колонка Toraymyxin (Toray Medical Co., Ltd Япония). Колонки выпускают в двух исполнениях

Toraymyxin-PMX-20R и Toraymyxin-PMX-05R в зависимости от массы тела пациента. Основа колонки гемосорбент, представляет собой полимиксин В, который ковалентно иммобилизован на поверхности полученных из полистирола и армированных полипропиленом сопряженных волокон-носителей (рис. 4а) [81].

Полимиксин В антибиотик, который оказывает разрушающее действие на мембрану бактерий. Он представляет собой катионный амфифильный циклический декапептид, который за счет наличия гидрофобных групп, совместно с положительно заряженными гидрофильными остатками диаминомасляной кислоты, способен связываться со специфическими участками липосахаридов и нейтрализовать их токсическое действие (рис. 4б). Сорбент позволяет селективно удалять эндотоксины, и при этом не происходит вымывания лиганда. Иммобилизация осуществляется благодаря реакции между аминогруппами фрагментов диаминомасляной кислоты, при этом содержание полимиксина В составляет 5 мг на 1 г полистирола [82–85].

Гемоабсорбционная колонка CytoSorb (CytoSorbents Corporation, США) представляет собой апиrogenную, стерильную, одноразовую адсорбционную систему на основе полимеров, предназначенную для экстракорпорального очищения цельной крови. Показания к применению: наличие повышенного уровня цитокинов, билирубина, миоглобина, ингибитора P2Y₁₂ тикагрелора и (или) ингибитора фактора Ха ривароксабана. Система CytoSorb показана для адсорбции субстанций молекулярным весом до 55 кДа [86–88].

Основа колонки CytoSorb, сорбент в виде гранул специально модифицированного, химически инертного полистирольного сополимера (полистирол-дивинилбензол) с биосовместимым поливинилпирролидоновым покрытием.

Гранулы имеют диаметр 300–600 мкм, плотность 1.02 г/см³, удельную площадь поверхности 850 м²/г и пористость 67.7%. Поры сорбента характеризуются размером 0.8–5.0 нм, что позволяет адсорбировать более мелкие молекулы (<50 кДа) и исключать более крупные белки, например альбумин (70 кДа) или фибриноген (340 кДа). На рис. 5 показан внешний вид гранул сорбента и его внутренняя структура по данным электронной микроскопии [89].

При печеночной недостаточности различной этиологии для удаления билирубина и желчных кислот из крови применяют сорбционную колонку для плазмасорбции Plasorba BR-350 (Asahi Kasei Medical Co., Ltd.). Принцип действия

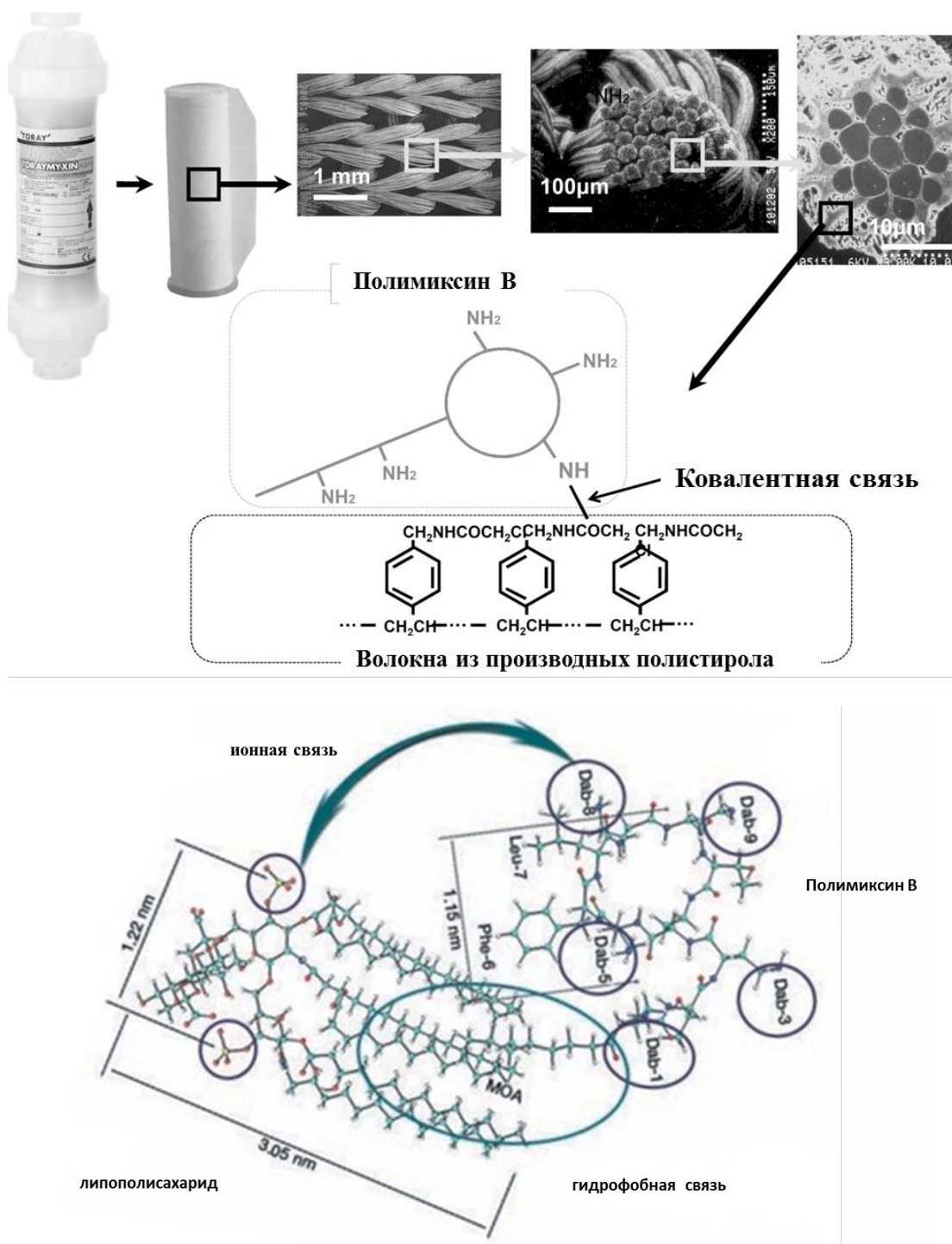


Рис. 4. Конструкция (а) и принцип действия (б) колонки Toraymyxin™.

колонки основан на ионном обмене. Основным компонентом выступает сополимер стирола и дивинилбензола, а лигандом билирубина является четвертичная аммониевая соль. Поскольку поверхность Plasorba BR350 имеет положительный заряд благодаря лиганду, отрицательно

заряженный билирубин может быть удален из плазмы крови. Сорбционная способность колонки Plasorba BR-350 основана на принципе ионного обмена для удаления билирубина и желчных кислот из крови при печеночной недостаточности различной этиологии [90].

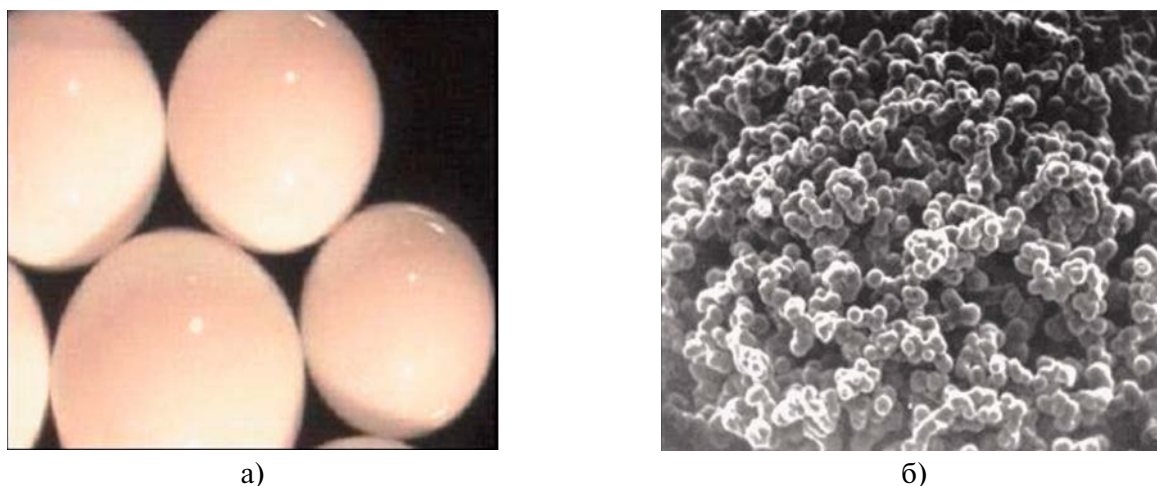


Рис. 5. Внешний вид (а) и внутренняя структура (б) гранул сорбента CytoSorb [89].

На рис. 6 представлены электронно-микроскопические фотографии сорбента Plasorba BR-350. Диаметр гранул составляет около 400 мкм, сорбент имеет пористую структуру. Поскольку поверхность Plasorba BR350 имеет положительный заряд благодаря лиганду, отрицательно заряженный билирубин может быть удален из плазмы крови [91–94].

Колонка плазмсорбционная BS330 (Китай, Jafron Biomedical Co., Ltd.) предназначена для использования в экстракорпоральных процедурах для удаления билирубина и желчных кислот из плазмы крови пациента. В качестве сорбента используют анионообменную смолу Diaion HPA25L (Mitsubishi Chemical Corporation, Япония) с адсорбционной емкостью 0.50 мг-экв/мл, удельной поверхностью 500 м²/г, размер пор 30–60 нм и размером частиц 250 мкм. Diaion HPA25L

представляет собой сильноосновную анионообменную смолу высокопористого типа, матрицей выступает сополимер стирола с дивинилбензолом. Поверхность сорбента имеет функциональные группы триметиламмониевые. Смола находится в ионной форме Cl[–] (рис. 7) [95].

При перфузии крови через сорбент, заполняющий картридж, целевые молекулы проникают в поры гранул и адсорбируются за счет гидрофобного и ионного взаимодействия. Форменные элементы крови при этом не взаимодействуют с сорбентом [96–98].

Адсорбирующий картридж Mediasorb (Bellco S.r.l. Италия) применяется в процедурах CPFA. Это комбинированная процедура, позволяющая проводить одномоментно плазмофильтрацию, плазмоадсорбцию и гемофильтрацию. CPFA, метод экстракорпоральной терапии для

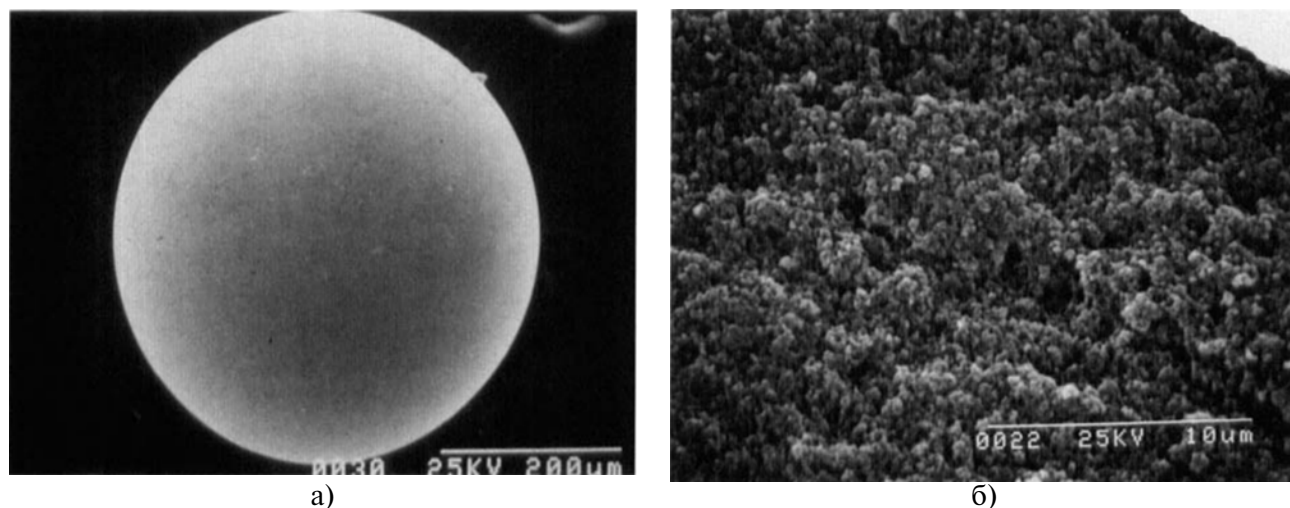


Рис. 6. Электронно-микроскопические снимки гранулы (а) и поверхности (б) сорбента Plasorba BR-350.

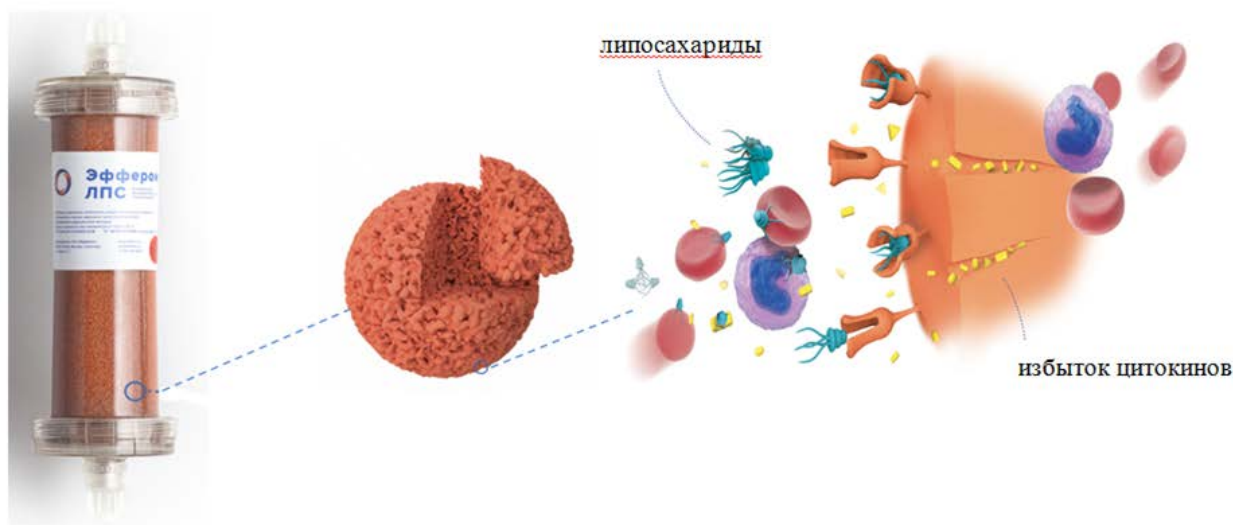


Рис. 8. Устройство и принцип действия колонки Efferon®.

3. РАЗРАБОТКА И СИНТЕЗ НОВЫХ ГЕМОСОРБЕНТОВ

Разработка и синтез новых гемосорбентов остается актуальным направлением для медицины и продолжается в настоящее время. Основную долю среди исследуемых материалов для экстракорпоральной очистки крови занимают сорбенты на основе углерода, природных и синтетических полимеров. Среди способов синтеза новых сорбентов выделяют методы функционализации поверхности различными специфическими веществами (лигандами) уже известных гемосорбентов или новых разработанных матриц различной природы. Представлены литературные данные по созданию новых материалов для очистки крови за последние 5 лет в России и за рубежом [109, 110].

Коллективом авторов из Ташкентского научно-исследовательского института химической технологии синтезирован новый сорбент со специфическими свойствами: химическая чистота, низкая зольность, высокая совместимость и инертность к клеткам крови. В ходе исследования были получены гемосорбенты сферической формы размером 1 мм путем химической и термохимической обработки синтетических ионитов (смола ионообменная, катионит КУ 2–8 Na^+ форма) в водном растворе серной кислоты. Микропоры сорбента объемом $0.44 \text{ см}^3/\text{г}$ обеспечивают эффективное поглощение токсичных веществ с низкой или средней

молекулярной массой. Обработка серной кислотой существенно влияет на объем, прочность и пористость продукта, получаемого в процессе получения гемосорбента. Серная кислота взаимодействует с функциональными группами синтетического ионита и придает специфическую структуру. Были синтезированы образцы сорбентов с высокой химической активностью путем обработки серной кислотой синтетических ионообменных смол с ароматическим кольцом, продукты которых нетоксичны по своим свойствам. Сорбирующие материалы могут быть использованы в биологии и медицине [111].

Ученые из Казахстана разработали гемосорбент, представляющий собой углеродные блоки сотовой структуры: диаметр — 7 мм, длина — 10 см. Сорбенты были получены путем смешения измельченной фракции рисовой шелухи с лигнином в качестве связующего, последующей экструзии тестообразной массы через фильеры желаемого диаметра, провяливания, карбонизации, активации и выщелачивания темплатов, с последующей отмывкой дистиллированной водой от силиката натрия и сушкой [112].

В Институте нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева РАН синтезирован модифицированный антипротеиназный гемосорбент для селективного удаления из крови активированных протеолитических ферментов путем сополимеризации акриламида, акриловой кислоты и N,N'-метиленабисакриламида с макромономером ингибитора протеиназ

овомукоида. Модификация гемосорбента “Ово-сорб” введением в его состав звеньев акриловой кислоты позволяет повысить сорбционную способность иммобилизованного овомукоида и его тромборезистентность, а также существенно упростить технологию получения гемосорбента [113].

В Узбекистане разработан способ получения гемосорбента посредством химической и физической модификации натурального шелка и волокнистых отходов, получаемых при переработке коконов шелкопряда *Bombyx Mori*. Путем модификации гидролизованного фиброина под воздействием физических факторов были получены полифункциональные волокнистые гемосорбенты с длиной волокон 5–7 мм и высокими сорбционными свойствами. Их сорбционная активность по отношению к витамину B_{12} составляла 95% мас. [114].

Группой ученых из Санкт-Петербурга (ФГБОУ “Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова” Министерства здравоохранения Российской Федерации) проводятся исследования *in vitro* возможности применения в качестве гемосорбентов разработанных авторами материалов СПС и Силохром. Сорбент СПС на полимерной основе представлен гранулами темно-коричневого цвета размером 0.3–1.2 мм, удельная поверхность 800–1000 м²/г, суммарный объем пор 1.0–1.1 см³/г. Гемосорбент нейтрален, не содержит функциональных групп, обладает гидрофобной поверхностью. Минерально-углеродный сорбент Силохром С-120 имеет гранулы белого цвета неправильной формы размером 0.3–0.5 мм с удельной поверхностью 130 м²/г и средним размером пор 28 нм. Разработан в качестве контактного гемоактиватора клеточных компонентов крови для лечения больных с различными заболеваниями методом малообъемной гемоперфузии [115].

Новосибирскими учеными запатентован способ получения гемосорбента с нормотимическими свойствами, на основе матрицы оксида алюминия и последующей иммобилизации активной молекулы лития цитрата четырехводного и кремнийорганического полимера полидиметилсилоксана. Включение в структуру сорбента препарата лития обеспечивает его дозированное поступление в кровь при процедурах гемосорбции с одновременной сорбцией из крови токсических агентов разной молекулярной массы. Сорбент характеризуется удельной поверхностью 180 м²/г, объемом пор 0.32 см³/г, адсорбция

красителя метиленового голубого составила 32 мг/г [116].

Авторами Белорусского государственного медицинского университета (г. Минск, Республика Беларусь) проведена оценка сорбции белков крови гемосорбентом на основе полимерной матрицы полисульфона. Полисульфон, аморфный термопласт, состоящий из ароматических соединений (фениленов), дополненный сульфоновыми, изопропилиденовыми или эфирными фрагментами. Медицинский полисульфон отвечает основным требованиям, применяемым к изделиям медицинского назначения: стерилизуемость, гидролитическая стабильность, нетоксичность, химическая и биологическая инертность. Он обладает высокой удельной поверхностью и микропористой структурой (размер пор от 15 до 100 мкм), и может быть использован для разработки специфических гемосорбентов. Функционализация полисульфона может осуществляться введением активных группировок на стадии полимеризации или после образования полимера. После функционализации полисульфона возможно проведение иммобилизации различных лигандов [117]. Так же авторами изучено применение олигопептидов как перспективных молекул для использования их в качестве лигандов в гемосорбентах из-за их высокой специфичности, низкой иммуногенности и недорогого метода получения. Рассмотрена возможность использования компьютерных технологий для моделирования и химической модификации с целью повышения эффективности олигопептидов. Экспериментально оценено взаимодействие олигопептида Ser-Phe-Tyr-Arg с ИЛ-6 и его удаление из плазмы крови с помощью иммобилизованного в гель олигопептида. Полученные результаты подтвердили высокую связывающую активность олигопептида Ser-Phe-Tyr-Arg по отношению к ИЛ-6 [118].

В Институте химии силикатов имени И. В. Гребенщикова РАН (Санкт-Петербург, Россия) с целью разработки новых эффективных медицинских сорбентов синтезированы алюмосиликаты подгруппы каолинита с заданной морфологией частиц: пластинчатой, сферической, губчатой и трубчатой, которая определяет их сорбционные свойства. Впервые была показана возможность одностадийного получения без применения органических и иных модификаторов, соединений со структурой галлуазита ($Al_2Si_2O_5(OH)_4 \cdot nH_2O$) с удельной поверхностью 350–470 м²/г и выше, с наногубчатой морфологией. По своим сорбционным характеристикам,

в том числе к белковым молекулам, синтезированный сорбент превосходит не только природные структурные аналоги и синтетические алюмосиликаты другой морфологии, но и ряд известных промышленных сорбентов. Характеристики данных материалов позволяют предполагать их перспективность для получения универсальных сорбентов широкого назначения, в том числе гемосорбентов [119].

Китайскими учеными создан новый класс нанокомпозитных адсорбентов на основе винилтриэтоксисилана, функционализированного частицами гидроксиапатита и неионными стирол-дивинилбензольными смолами с использованием суспензионной полимеризации. Сорбент имеет развитую мезопористую структуру (удельная площадь поверхности $770 \text{ м}^2/\text{г}$, объем пор $2.2 \text{ см}^3/\text{г}$, средний размер пор 11 нм) и показал высокую адсорбционную емкость 40.3 мг/г в отношении билирубина в модельных условиях. Полученные гранулы средним диаметром $300\text{--}500 \text{ мкм}$ характеризуются превосходной биосовместимостью. Экстракорпоральная гемоперфузия *in vivo* подтвердила эффективность и безопасность адсорбента для прямого удаления билирубина из цельной крови животных, данный материал потенциально может быть использован в коммерческих адсорбционных колонках для гемоперфузии [120]. Также для удаления билирубина предложен сорбент в форме композитных волокон или гранул из пористого ароматического каркаса (ПАК), и полиэфирсульфон в качестве полимерной матрицы. Пористые органические каркасы получены органическим синтезом и характеризуется удельной поверхностью $150\text{--}200 \text{ м}^2/\text{г}$, объемом пор $0.12\text{--}0.16 \text{ см}^3/\text{г}$. Высокая адсорбционная емкость по билирубину в модельных условиях для гранул и волокон гемосорбента составляет 448.8 и 562.2 мг/г , обусловлена электростатическим взаимодействием между бензольными кольцами ПАК и пиррольными кольцами билирубина [121]. Синтезирован новый адсорбент из сверхсшитого полистирола, модифицированный пиридинилом, посредством реакции пост-сшивки Фриделя-Крафтса с использованием низкомолекулярного сшивающего агента. Результаты физико-химических исследований показали, что сорбент имеет высокопористую структуру с удельной площадью поверхности $761 \text{ м}^2/\text{г}$, объемом пор $0.74 \text{ см}^3/\text{г}$ и средним размером пор 8 нм . В экспериментах *in vitro* адсорбент продемонстрировал отличные адсорбционные свойства, как по отношению к белковым токсинам

(билирубин), так и к средне- и крупномолекулярным токсинам (гормоны, интерлейкины), и хорошую гемосовместимость. В совокупности это недорогой и экологически чистый метод изготовления. Эффективность адсорбции широкого спектра и гемосовместимость делают данный материал перспективным для перфузии цельной крови в клинической практике [122].

В последние годы в Центре новых химических технологий ИК СО РАН (ранее Институте проблем переработки углеводородов СО РАН, г. Омск, Россия) на основе разработанных углеродных сорбентов медицинского назначения созданы полимермодифицированные сорбенты биоспецифического действия для различных целей сорбционной терапии:

- избирательного извлечения провоспалительных цитокинов из плазмы крови;
- снижения вирусной нагрузки при гепатите В;
- антибактериального и противогрибкового действия;
- противовоспалительного и иммунокорригирующего действия для животных.

Данные материалы получены путем химического модифицирования углеродной поверхности азот- и кислородсодержащими модификаторами с целью придания сорбентам биоспецифических свойств. Для этого используются различные способы модифицирования: окисление, фторирование, функционализация полимерами аминокислот и гидроксикислот, иммобилизация аминокислот и т.д. [55]. Используемые в процессе синтеза модификаторы должны соответствовать медицинским требованиям. Они нетоксичны, имеют в своем составе реакционноспособные функциональные группы ($-\text{COOH}$, NH_2 -, $-\text{N}-\text{CO}-$ и др.), проявляющие биологическую активность (антибактериальные, противогрибковые свойства) при взаимодействии с патогенными белками, с патогенной микрофлорой.

Основные направления синтеза модифицированных углеродных сорбентов медицинского назначения ЦНХТ ИК СО РАН представлены в табл. 10.

Модифицированные сорбенты для медицины были получены на основе мезопористого углеродного гемосорбента ВНИИТУ-1. При химическом модифицировании углеродных сорбентов одна из главных задач, это определение параметров модифицирования и условий, позволяющих получить на поверхности полимер, не содержащий токсичные примеси мономера, или

Таблица 10. Направления синтеза модифицированных углеродных сорбентов медицинского назначения с биоспецифическими свойствами

На- прав- ление	Исходный углеродный сорбент	Модификаторы	Способ химического модифици- рования	Получаемый материал	Биоспецифические свойства	Наблюдаемая эффективность
I	Гемосорбент углеродный ВНИИТУ-1	аминокапроновая кислота	поликонденсация	изделие ме- дицинского назначения, гемосорбент	иммуно- корригирующие	снижение концентрации провоспалительных цитокинов
II		фтор, этилендиамин, полиальбумин	фторирование с последующим замещением фтора на аминогруппы и иммобилизацией биоплиганды		противовирусные	связывание вирусных частиц гепатита В (снижение содержания поверхностного антигена вируса гепатита В - HBsAg)
III		винилпирролидон	полимеризация	изделие ме- дицинского назначения, ап- пликационный материал	детоксикационные, антибактериальные	удаление токсинов, антибактериальное действие
IV		гидроксикислоты	поликонденсация		детоксикационные, антибактериальные, противогрибковые	удаление токсинов, антибактериальное, противогрибковое действие
V		аргинин	поликонденсация		противовоспалительные	противовоспалительное действие

внесение в поры сорбента модификатора, установление его наличия и количества на сорбенте. Использование физико-химических методов является необходимым условием для получения образцов высокого качества, соответствующих медицинским и ветеринарным требованиям.

Исследование рельефа углеродных материалов методом растровой электронной микроскопии позволяет в целом представить характер распределения модификатора на поверхности сорбента, оценить влияние способа нанесения модифицирующего агента и его количества на морфологию получаемого образца. В зависимости от поставленной задачи и используемого направления синтеза модификатор наносится на углеродный сорбент, либо неравномерно и локально в виде “островков” (например, при синтезе гемосорбентов избирательного назначения), либо по всей поверхности с заполнением пор при создании аппликационных материалов, энтеросорбентов.

Определение текстурных характеристик, в том числе определение удельной площади поверхности, и проведение термического анализа синтезированных углеродных материалов позволяют оценить влияние процесса модифицирования и определить количество модификатора, заполнившего поры сорбента. При модифицировании углеродной поверхности наблюдается закономерное уменьшение удельной площади поверхности и объема пор, что связано с заполнением пористого пространства сорбента биологически активными веществами, олиго/полимерами.

Выбранные направления модифицирования углеродной поверхности позволяют получить широкий спектр эффективных специфических углеродных материалов медицинского назначения нового поколения.

На основе клинико-лабораторных инструментальных методов исследования и стендовых, экспериментальных испытаний, в Омском государственном медицинском университете при ряде заболеваний (разлитом гнойном перитоните с онкопатологией, хроническом эндоперитоните) отмечена высокая эффективность углеродных сорбентов, разработанных в ЦНХТ ИК СО РАН. Установлено, что разработанные модифицированные материалы обладают высокой сорбционной активностью и выраженными биоспецифическими свойствами по отношению к противовоспалительным цитокинам, вирусным частицам гепатита В, патогенным микроорганизмам и дрожжеподобным грибам.

4. ГЕМОСОРБЕНТЫ ДЛЯ “БОРЬБЫ” С COVID-19

Успешное применение методов экстракорпорального очищения крови с помощью сорбентов как отдельно, так и в сочетании с другими методами неоднократно упоминается в литературе, посвященной лечению пациентов с COVID-19 [123–126].

Методика сорбции цитокинов с помощью отечественного гемосорбента Efferon® (АО “Эфферон”, Россия) показала свою клиническую эффективность у больных с тяжелым течением COVID-19 при раннем (до 10 суток) начале терапии, снижая летальность и уменьшая длительность лечения [127].

Проведены исследования, подтверждающие, что проведение гемосорбции с сорбентом “Гемо-Протеазосорб” (НП ОДО “Фармавит”, Беларусь) у пациентов с тяжелым течением COVID-19 приводит к значительному снижению уровня провоспалительных цитокинов и снижению выраженности “цитокиновой бури” либо ее предотвращении. Это позволяет сделать вывод о существенном вкладе гемосорбции при лечении пациентов с тяжелым течением COVID-19 с развившейся “цитокиновой бурей” путем ее непосредственного подавления [128].

Известны исследования применения колонки Toraymixin PMX-20R в комплексном лечении пациентов с тяжелой формой COVID-19. Показано, что количество лимфоцитов улучшалось на ранних стадиях терапии с применением гемосорбента с иммобилизованным полимиксином В в дополнение к стероидам и иммуномодуляторам, улучшилась оксигенация и снизились уровни различных медиаторов. Это указывает на положительный клинический результат [129–130].

Несмотря на отсутствие крупных клинических исследований, во всем мире наблюдается значительный интерес к использованию CytoSorb у пациентов с COVID-19 в критическом состоянии, и число вылеченных пациентов постоянно растет. Адсорбционная технология очистки крови с применением CytoSorb, разработанная для устранения повышенных уровней цитокинов и других медиаторов воспаления из крови, используется в качестве дополнительной терапии при COVID-19 путем модуляции цитокинового шторма [131–133].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние десятилетия были достигнуты значительные успехи в разработке и применении углеродных, полимерных и модифицированных материалов в гемоперфузии для лечения различных заболеваний.

В настоящее время продолжают исследования по расширению видов материалов для гемосорбции, методик синтеза, улучшению их физико-химических свойств и структуры, повышению адсорбционных характеристик, селективности и биосовместимости.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания Института катализа СО РАН (проект FWUR-2024–0039).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mott V.L., Finley V., Truslow J. et al. // *Artif. Organs*. 2020. V. 44. № 7. P. 753–763.
2. Kasimov N.A., Sadikov R.A., Khakimov D.M. et al. // *New Day in Medicine*. 2021. № 1(33). P. 243–250.
3. Рачковская Л.Н., Летягин А.Ю., Бурмистров В.А. и др. // *Сибирский научный медицинский журнал*. 2015. Т. 35. № 2. С. 47–54.
4. Фомин А.М. // *Токсикологический вестник*. 2020. № 3. С. 14–18.
5. Kirichuk O.P., Mayevskaya E.N., Burkova N.V. et al. // *Cell and Tissue Biology*. 2020. V. 14. № 3. P. 202–208.
6. Афанасьева М.И., Дмитриева О.А., Афанасьева О.И. и др. // *Кардиологический вестник*. 2019. № 3. С. 26–32.
7. Nuruly A., Akhnazarov S., Apaydin-Varol E. et al. // *Revista Materia*. 2020. V. 25. № 4. P. 1–7.
8. Lykov A.P., Opoku M., Rachkovskaya L.N. et al. // *Nanotechnol. Russia*. 2022. № 17. P. 219–226.
9. Baranwal J., Barse B., Fais A. et al. // *Polymers*. 2022. № 14. P. 983–1005.
10. Dworak A., Utrata-Wesołek A., Otulakowski Ł. et al. // *Polymers*. 2019. V. 64. № 10. P. 645–655.
11. Dou W., Wang J., Yao Z. et al. // *Mater. Adv.* 2022. № 3. P. 918–930.
12. Касимов Н.А. // *Журнал теоретической и клинической медицины*. 2021. № 2. С. 9–12.
13. Ankawi G., Fan W., Pomarè Montin D. et al. // *Blood Purif.* 2019. V. 47. № 1–3. P. 94–100.
14. Snezhkova E., Redl H., Grillari J. et al. // *Journal of Carbon Research*. 2023. V. 9. № 3. Art. 72.
15. Жандосов Ж.М., Хоуэлл К.А., Байменов А.Ж. и др. // *Вестн. Казахского национального мед. унив-та*. 2020. № 4. С. 429–433.
16. Li Z., Huang X., Wu K. et al. // *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* 2020. V. 106. Art. 110282.
17. Kim Y., Patel R., Kulkarni C.V. et al. // *Gels*. 2023. V. 9. № 12. P. 967–988.
18. Tang T., Li X., Xu Y. et al. // *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2011. V. 84. № 2. P. 571–578.
19. Kang J.H., Super M., Yung C.W. et al. // *Nat. Med.* 2014. V. 20. № 10. P.1211–1216.
20. Li Q., Zhang L. // *CIESC Journal*. 2020. V. 71 (S2). P.12–23.
21. Wu S., Yue P., Ma Y. et al. // *Adv. Mater.* 2023. V. 11. Art. 2305152.
22. Cai N., Li Q., Zhang J. et al. // *J. Colloid Interface Sci.* 2017. V. 503. P. 168–177.
23. Ingavle G.C., Baillie L.W., Zheng Y. et al. // *Biomaterials*. 2015. V. 50. P. 140–153.
24. Damianaki A., Stambolliu E., Alexakou Z. et al. // *Kidney Res. Clin. Pract.* 2023. V. 42. P. 298–311.
25. Ronco C., Bellomo R. // *Crit Care*. 2022. V. 26. № 1. P. 135–147.
26. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://roszdravnadzor.gov.ru/services/misearch>.
27. Комов В.В., Каблашова Н.А., Компанец И.А. и др. // *Вестн. Российской академии медицинских наук*. 2010. № 1. С.12–18.
28. Anisimova N.Y., Spirina T.S., Titov K.S. et al. // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2011. V. 151. № 2. P. 273–274.
29. Valueva T.A., Valuev I.L., Vanchugova L.V. et al. // *Prikl. Biokhim. Mikrobiol.* 2014. V. 50. № 1. P. 108–111.
30. Бакалинская О.Н., Коваль Н.М., Картель Н.Т. // *Эфферентная терапия*. 2005. Т. 11. № 1. С. 33–39.
31. Сергиенко В.И., Петросян Э.А., Оноприев В.И. и др. // *Общая реаниматология*. 2007. Т. 3. № 2. С. 39–42.
32. Петросян Э.А., Оноприев В.И., Лайпанов Х.И. и др. // *Кубанский науч. мед. вестн.* 2006. № 3–4. С. 97–100.
33. Нуралиев М.А., Исмаилов Е.Л., Ералина С.Н. и др. // *Вестник*. 2016. № 1. С. 44–49.
34. Бородин Ю.И., Коненков В.И., Пармон В.Н. и др. // *Успехи совр. биол.* 2014. Т. 134. № 3. С. 236–248.
35. Морозова А.А., Ананьева Н.В., Масько А.А. // *Химико-фарм. журнал*. 2000. № 5. С.44–46.
36. Якубевич Р.Э., Предко В.А., Снас В.В. и др. // *Анестезиол. и реаним.* 2015. Т. 60. № 5. С. 67–70.

37. Кильдебекова Р.Н. Методы детоксикации в клинической токсикологии: учеб.-метод. пособие. 2012. 88 с.
38. Zheng Y. Activated carbon & carbon-cryogel composites for haemoperfusion based applications. 2013. 283 p.
39. Рудковский А.В., Еремина А.О., Таран О.П. // Вестн. Томского гос.унив-та. Химия. 2021. № 22. С. 24–37.
40. Кузнецов С.И., Киричук О.П., Буркова Н.В. и др. // Трансляционная медицина. 2021. Т. 8. № 5. С. 57–66.
41. Королев М.А., Рачковская Л.Н., Коненков В.И. и др. // Сибирский науч. мед. журнал. 2020. Т. 40. № 2. С. 40–46.
42. Суровикин В.Ф., Пьянова Л.Г., Лузянина Л.С. // Российский хим. журн. 2007. Т. LI. № 5. С. 159–165.
43. Ash S.R. // Artif Organs. 2022. V. 46. № 4. P. 715–719.
44. Van Gelder M.K., Mihaila S.M., Jansen J. // Expert Rev. Med. Devices. 2018. V. 15. P. 323–336.
45. Reiter K., Bordoni V., Galloni E. et al. // Blood Purification. 2002. V. 20. № 4. P. 380–388.
46. Segev G, Cowgill L.D. // J. Vet. Emerg. Crit. Care. 2018. V. 28. № 2. P. 163–167.
47. Wang L.J., Eric N., Yu M.M. et al. // World J. Emerg. Med. 2013. V. 4. № 4. P. 290–293.
48. Mikhailovsky S.V. // Perfusion. 2003. V. 18. P. 47–54.
49. Weber C., Rajnoch C., Loth F., et al. // Int. J. Artif. Organs. 1994. V. 17. № 11. P. 595–602.
50. Brandl M., Hartmann J., Posniecek T. et al. // International Conference on Biocomputation, Bioinformatics, and Biomedical Technologies. Bucharest. Romania. 2008. P. 120–124.
51. Ghosh U., Weber A.S., Jensen J.N. et al. // Water Environ. Res. 1999. V. 71. № 2. P. 232–240.
52. Bobeck J.D., Cipoletti J.J., Wexler M. // Kidney Int. Suppl. 1978. V. 8. P. 163–169.
53. Okuno T., Yoshida Y., Takaki Y. et al. // Ther Apher Dial. 2019. V. 23. № 3. P. 210–216.
54. Ikononov V., Samtleben W., Schmidt B. et al. // Int. J. Artif. Organs. 1992. V. 15. P. 312–319.
55. Долгих В.Т., Лихолобов В.А., Пьянова Л.Г. и др. Углеродные сорбенты: технология получения и применения их в медицинской практике. Монография: Издательство ИП Макшеевой Е. А. 2018. 156 с.
56. Научно-производственное предприятие БИО-ТЕХ-М [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.gemos.ru/>.
57. Громов М.И., Пивоварова Л.П., Шляпников С.А. и др. // Журнал инфекции в хирургии. 2015. Т. 13. № 3. С. 15–18.
58. Анисимова Н.Ю., Даванков В.А., Будник М.И. и др. // Вестн. Адыгейского унив-та. Серия 4: естественно-математические и технические науки. 2011. № 1. С. 93–100.
59. Morozov A.S., Kopitsyna M.N., Bessonov I.V. et al. // Russian Journal of Physical Chemistry A. 2016. V. 90. № 12. P. 2465–2470.
60. Анисимова Н.Ю., Должикова Ю.И., Даванков В.А. и др. // Российский биотерапевтический журнал. 2012. Т. 11. № 1. С. 23–27.
61. Кирковский В.В., Колесникова И.Г., Лобачева Г.А. и др. // Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н. В. Склифосовского. 2016. № 2. С. 16–19.
62. НП ОДО ФАРМАВИТ [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://farmavit.by/>.
63. Введенский Д.В., Кирковский В.В., Голубович В.П. и др. // Вестн. Российской академии медицинских наук. 2009. № 10. С. 40–43.
64. Белявский Н.В., Якубцевич Р.Э., Курбат М.Н. // Журн. Гродненского гос. мед. унив-та. 2022. Т. 20. № 3. С. 330–334.
65. Кирковский В.В., Дзядзько А.М., Гапанович В.Н. и др. // Здравоохранение (Минск). 2019. № 5. С. 51–55.
66. Griskevicius A., Audzijonienė J., Griskevicius L. et al. // Transfus. Apher. Sci. 2013. V. 48. № 2. P. 183.
67. Гендель Л.Л., Соколов А.А., Губанова С.Н. и др. // Вестн. анестезиол. и реаним. 2017. Т. 14. № 5. С. 42–50.
68. Otto C., Kern P., Bambauer R. et al. // Artif. Organs. 2003. V. 27. P. 1116–1122.
69. Афанасьева О.К., Алтынова Е.В., Болдырев А.Г. и др. // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2006. Т. 142. № 11. С. 532–536.
70. Asahi T, Yamamoto T, Kutsuki H. // Ther. Apher. Dial. 2003. V. 7. № 1. P. 73–77.
71. Hirata N, Kuriyama T, Yamawaki N. // Ther. Apher. Dial. 2003. V. 7 № 1. P. 85–90.
72. Рябцева Т.В., Макаревич Д.А., Старостин А.В. // Сорбционные и хроматографические процессы. 2021. Т. 21. № 4. С. 577–583.
73. Научно-производственная фирма ПОКАРД [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://rosocard.ru/>.
74. Дмитриева О.А., Овчинникова Е.Д., Уткина Е.А. и др. // Acta Naturae. 2021. Т. 13. № 4. С. 47–52.
75. Уткина Е.А., Афанасьева О.И., Ежов М.В. и др. // Клиническая лабораторная диагностика. 2016. Т. 61. № 8. С. 461–466.
76. Карандин В.И., Рожков А.Г., Шкловский Б.Л. и др. // Госпитальная медицина: наука и практика. 2018. Т. 1. № 3. С. 45–52.

77. Gendel L.L., Sokolov A.A., Gubanova S.N. et al. // Messenger of anesthesiology and resuscitation. 2017. V. 14. № 5. P. 42–50.
78. Malard B., Lambert C., Kellum J.A. // Intensive Care Medicine Experimental. 2018. V. 6. P. 1–13.
79. Krenn C.G., Steltzer H. // Med. Klin. Intensivmed Notfmed. 2021. V.116. № 5. P. 449–453.
80. Рубцов М.С., Шукевич Д.Л. // Анестезиология и реаниматология. 2019. №4. С. 20–30.
81. Tomoharu S., Toru M., Naomi Kitamura et al. // Transfus. Apher. Sci. 2017. V. 56. № 5. P. 682–688.
82. Ken-ichi S., Ryotaro T., Kumiko T. et al. // Colloids Surf. B. 2012. V. 90. P. 58–61.
83. Shimizu T., Miyake T., Tani M. // Ann. Gastroenterol. Surg. 2017. V. 1. № 2. P. 105–113.
84. Chew C.H., Cheng L.W., W. T. Huang et al. // J. Biomed. Mater. Res. Part B. Appl. Biomater. 2020. V. 108. P. 2903–2911.
85. De Rosa S., Samoni S., Ronco C. // Blood Purif. 2020. V. 49. № 4. P. 502–508.
86. Mehta Y, Mehta C, Kumar A. et al. // World J. Crit. Care Med. 2020. V. 9. № 1. P. 1–12.
87. Köhler T, Schwier E, Praxenthaler J. et al. // Int. J. Mol. Sci. 2021. V. 22. № 23. Art. 12786.
88. Gong A, Li Y, Yang M. et al. // J Clin. Med. 2024. V.13, No 3. P. 763.
89. Morris C, Gray L, Giovannelli M. // J. Intensive Care Soc. 2015. V. 16. № 3. P.257–264.
90. Фомин А.М., Лобаков А.И., Титова Г.В. и др. // Альманах клинич. мед. 2015. № 40. С. 101–108.
91. Takenaka Y. // Therapeutic Apheresis. 1998. V. 2. № 2. P. 129–133.
92. Adani G.L., Lorenzin D., Currò G. et al. // Transplant Proc. 2007. V. 39. № 6. P. 1904–1906.
93. Фомин А.М. // Вестник анестезиол. и реаним. 2021. Т. 18. № 5. С. 40–46.
94. Holz R., Christidis G., Walther J. et al. // Zeitschrift Für Gastroenterologie. 2016. V. 54. P. 8–15.
95. Dos Santos MMO, de Menezes LHS, do Espirito Santo EL et al. // Food Sci Biotechnol. 2022 . V. 32. № 5. P. 689–696.
96. Marcello M., Lorenzin A., De Cal M. et al. //Blood Purif. 2023. V. 52. № 4. P. 345–351.
97. Li M., Wang Z., Wang Y. et al. // Exp. Ther. Med. 2016. V. 12. № 4. P. 2582–2584.
98. Lei Y., Liang Y., Zhang X. et al. // Clinical Case Reports. 2021. V. 9. № 12. P. 05220–05225.
99. Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Кротенко Н.П. и др. // Анестезиол. и реаним. 2015. Т. 60. № 5. С. 75–80.
100. Donati G, Angeletti A, Gasperoni L. et al. //J. Nephrol. 2021. V. 34. № 1. P. 77–88.
101. Сорбционные технологии очищения крови АО Эфферон [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://efferon.ru/>.
102. Бессонов И. В., Морозов А. С., Копицына М. Н. Патент РФ 2653125, 2018.
103. Ушакова Н.Д., Тихонова С.Н., Розенко Д.А. // Обшая реаниматология. 2020. Т. 16. № 4. С. 14–20.
104. Бабаев М.А., Дымова О.В., Матвеева Н.А. и др. // Анестезиол. и реаним. (Медиа Сфера). 2021. № 5. С. 40–47.
105. Магомедов М.А., Ким Т.Г., Масолитин С.В. и др. //Обшая реаниматология. 2020. Т. 16. № 6. С. 31–53.
106. Рей С.И., Кулабухов В.В., Попов А.Ю. и др. // Вестн. интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. 2023. № 4. С. 60–71.
107. Громов М.И., Пивоварова Л.П., Осипова И.В. и др. // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. 2022. Т. 181. № 2. С. 76–81.
108. Полушин Ю.С., Соколов Д.В., Древаль Р.О. и др. // Вестн. анестезиол. и реаним. 2023. Т. 20. № 1. С. 6–16.
109. Dou W., Wang J., Yao Z. et al. // Materials Advances. 2022. V. 3. P. 918–930.
110. Damianaki A., Stambolliu E., Alexakou Z. et al. // Kidney Res. Clin. Pract. 2023. V. 42. P. 298–311.
111. Ортиков Н.Т., Джалилов А.Т., Каримов М.У. // Universum: технические науки : электрон. научн. журн. 2020. Т. 12. № 81.
112. Жандосов Ж.М., Хоуэлл К.А., Байменов А.Ж. и др. // Вестн. Казахского национального мед. унив-та. 2020. № 4. С. 429–433
113. Валуев И.Л., Ванчугова Л.В., Обыденнова И.В. и др. // Высокомол. соедин. Сер. Б. 2022. Т. 64. № 3. С. 234–237.
114. Сарымсаков А.А., Ярматов С.С., Юнусов Х.Э. // Журнал прикладной химии. 2022. Т. 95. № 7. С. 894–901.
115. Кузнецов С.И., Киричук О.П., Буркова Н.В. и др. // Трансляционная медицина. 2021. Т. 8, № 5. С. 57–66.
116. Рачковская Л. Н., Момот А. П., Рачковский Э. Э. и др. Патент РФ 2797212, 2023.
117. Макаревич Д.А., Рябцева Т.В., Дусь Д. Д. // Биохимические исследования в медицине : сборник материалов Международной научной конференции, посвященной 100-летию кафедры биологической химии БГМУ. Минск. 06 октября 2023 года. Минск: Белорусский гос. мед. унив-т. 2023. С. 157–161.
118. Рябцева Т.В., Таганович А.Д., Макаревич Д.А. // Медико-биол. пробл. жизнед. 2022. № 2(28). С. 99–104

119. Голубева О.Ю., Аликина Ю.А., Бразовская Е.Ю. // Труды Кольского науч.центра РАН. Сер.: Технические науки. 2023. Т. 14. № 1. С. 74–80.
120. Chai Y., Liu Z., Du Y. et al. // Bioact. Mater. 2021. V. 6. № 12. P. 4772–4785.
121. Zhao R., Ma T., Cui F. et al. // Adv. Sci. (Weinh). 2020. V. 7. № 23. Art. 2001899.
122. Liu Y., Peng X. // Front Chem. 2022. V. 9. P. 789814–789828.
123. Якубцевич Р.Э., Ракашевич Д.Н., Невгень И.Н. // Изв. Национальной АН Беларуси. Сер. мед. наук. 2022. Т. 19. № 1. С. 112–119.
124. Ракашевич Д.Н., Якубцевич Р.Э., Парфинович И.А. и др. // Журн. Гродненского гос. мед. ун-та. 2023. Т. 21. № 3. С. 250–261.
125. Соколов А.А., Соколов Д.В., Певзнер Д.В. и др. // Вестн. анестезиол. и реаним. 2020. Т. 17. № 4. С. 31–40.
126. Якубцевич Р.Э., Ракашевич Д.Н. // Общая реаним. 2022. Т. 18. № 5. С. 10–17.
127. Ратников В.А., Щеглов А.Н., Абрамовский С.В. и др. // Общая реаним. 2023. Т. 19. № 1. С. 20–26.
128. Якубцевич Р.Э., Ракашевич Д.Н., Протасевич П.П. и др. // Журн. Гродненского гос. мед. ун-та. 2021. Т. 19. № 2. С. 159–165.
129. Kuwana T., Kinoshita K., Ihara S. et al. // Infect. Drug Resist. 2022. V. 15. P. 4819–4828.
130. Katagiri D., Ishikane M., Asai Y. et al. // J. Clin. Apher. 2021. V. 36. № 3. P. 313–321.
131. Ruiz-Rodríguez J.C., Molnar Z., Deliargyris E.N. et al. // Crit Care Res Pract. 2021. V. 17. Art. 7769516.
132. Wei S., Zhang Y., Zhai K. et al. // Front Immunol. 2023. V. 14. Art. 1067214.
133. Stockmann H., Thelen P., Stroben F. et al. // Crit. Care Med. 2022. V. 50. № 6. P. 964–976.