

Ровдо Игорь Михайлович, Кирковский Валерий Васильевич
**БИОСПЕЦИФИЧЕСКАЯ СОРБЦИЯ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И
ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ**

Изложены современные данные о методике биоспецифической сорбции и перспективах ее развития в мире и в Республике Беларусь. Показано, что биоспецифическая сорбция является широко используемой и активно разрабатываемой перспективной методикой.

Ключевые слова: гемокарбоперфузия, биоспецифическая сорбция, биоспецифические сорбенты, иммуносорбция, лиганд, матрица, олиакриламидный гель.

I.M.Rovdo, V.V.Kirkovsky, professor

**BIOSPECIFIC SORPTION: THE PROBLEM AND PERSPECTIVES OF
DEVELOPMENT**

The modern data about the biospecific sorption and perspectives of its development in the world and Republic of Belarus were submitted. It was shown, that the biospecific sorption is widely used and active developing perspective method. Key words: hemocarbo-perfusion, biospecific sorption, biospecific sorbents, immunosorption, ligand, matrix, polyacrylamid gel.

В последнее время широкое распространение в клинической медицине получили методы экстракорпоральной коррекции гомеостаза (МЭКГ). С одной стороны этому благоприятствовало развитие смежных наук - химии полимерных биосовместимых материалов, разработка современной аферезной аппаратуры и сорбционных технологий. С другой стороны целая группа заболеваний, трудно поддающихся даже самой современной традиционной, медикаментозной терапии.

Одним из широко используемых в клинической практике МЭКГ является гемосорбция на угольных сорбентах - гемокарбоперфузия (ГКП). Вышеуказанный метод в настоящее время находит свое применение при лечении широкого спектра заболеваний. Гемокарбоперфузию применяют при лечении эндотоксикозов на почве тяжелых гнойно-септических заболеваний, в случае острых интоксикаций, в терапии больных с диффузными болезнями соединительной ткани, бронхиальной астмой и болезнями обмена веществ, а также в психиатрической и неврологической практике. Использование современных угольных гемосорбентов позволяет удалять из крови не только широкий спектр гидрофобных и гидрофильных метаболитов, но и делигандизировать основные транспортные системы крови [2,3,5,6,7,8].

Однако, метод ГКП имеет некоторые недостатки. Так, в процессе проведения гемокарбоперфузии происходит частичная травматизация и гибель форменных элементов крови. Кроме того, в процессе проведения ГКП, наряду с патологическими компонентами удаляется часть физиологически значимых метаболитов [2,5,7,11].

Учитывая вышесказанное, весьма перспективным направлением является разработка сорбционных технологий, основанных на принципе аффинной хроматографии - биоспецифическая (селективная) гемосорбция. Для ее проведения используются биоспецифические сорбенты, способные извлекать из крови

конкретные метаболиты, а также находящиеся в ней белки, пептиды, липиды и их производные [1,2,7,9,10,11,12].

Схематически экстракорпоральная специфическая иммуносорбция, основанная на принципе аффинной хроматографии, заключается в следующем. Вещества, способные специфически взаимодействовать с патогенными компонентами крови или плазмы крови, иммобилизируются на твердофазном носителе. Через такой сорбент пропускается кровь или плазма, в процессе чего и достигается эффект очищения от конкретного патогенетически значимого агента. Процесс взаимодействия между сорбентом и извлекаемыми из биологических жидкостей субстанциями может быть специфическим по типу антиген-антитело, либо селективным -неиммунохимическим[2, 7,9,10,11,12].

Таким образом, методика биоспецифической сорбции позволяет осуществлять строго специфичное воздействие на организм и практически полностью исключает необходимость заместительной терапии и возникновение связанных с ней осложнений.

В настоящее время биоспецифическая сорбция применяется как компонент в комплексной терапии широкого круга заболеваний, в патогенезе которых важную роль играет гиперпродукция и накопление патологически значимых субстанций [1,2,4, 7,9,10,11,12,13,14,15,16,17].

В частности, биоспецифические сорбенты используются для лечения заболеваний, сопровождающихся нарушениями жирового обмена. Созданы сорбенты для избирательного удаления липоротейнов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП). Так, известны сорбционные системы HELP-LDL (“Braun”) и DALI (“Fresenius”), где в качестве лиганда для связывания ЛПНП и ЛПНОП используется гепарин [9,10,11]. Фирмой “Kanekafuchi” разработан сорбент “Liposorber”, где с вышеуказанной целью применяется декстран-сульфат [9,11]. Существует сорбент “Thresorb”, механизм действия которого основан на иммуносорбции ЛПНП [10,11]. В Российской Федерации разработан биоспецифический гемосорбент «Липопак» для селективной сорбции ЛПНП [4].

Биоспецифическая сорбция так же активно применяется для лечения заболевания сопровождающихся нарушениями иммунитета – гиперпродукции антител (АТ), ауто-АТ и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Наиболее широко известной и общепризнанной сорбционной системой для связывания IgG, при заболеваниях сопровождающихся его избыточным уровнем, является иммуносорбент фирмы “Excoqium”, Швеция [11,12]. Лигандом в данном сорбенте выступает протеин А, матрицей сефароза. Отличительной особенностью и важным преимуществом этого сорбента является возможность использования его многократно у одного пациента, недостатком – плохая гемосовместимость и поэтому на вышеуказанном сорбенте можно осуществлять только плазмсорбцию, что значительно технически усложняет методику проведения манипуляции и увеличивает стоимость лечения. Известен так же сорбент для избирательной сорбции IgG –«Ig-Thresorb” (Германия) [122]. Фирмой “Asachi” (Япония) разработаны сорбенты IMPH-350 на основе фенилаланина и IMTR-350, лигандом в котором выступает триптофан[11,12,14,17]. Вышеуказанные сорбенты способны адсорбировать ЦИК, антифосфолипидные антитела при антифосфолипидном синдроме, анти-ДНК антитела при СКВ и антиацетилхолиновые антитела у

больных с миастенией. Общим для всех вышеуказанных сорбентов недостатком является низкая гемосовместимость и высокая стоимость.

Известны сорбенты, способные специфически связывать IgE. С этой целью в качестве лигандов используются ковалентно пришитые к матрице такие антигены, как бытовая пыль [10,11,12,13], анти IgE-антигены белковой природы [10,11,12,13,14], нуклеотиды[16]. Эти сорбенты созданы, в основном, для лабораторных исследований и не находят широкого применения в клинической практике из-за сложности их получения, невозможности стандартизации и высокой стоимости. Кроме того, большинство из имеющихся биоспецифических сорбентов имеют низкую гемосовместимость и часто вызывают пирогенные и аллергические реакции. [10,11,12,13].

Идея использования биоспецифической сорбции в лечении больных получила широкое распространение и в Республике Беларусь. Началом развития биоспецифической сорбции в нашей стране послужило создание биоспецифического антипротеиназного гемосорбента Овосорб. Данный гемосорбент был синтезирован благодаря совместным исследованиям проведенным в лаборатории гемо - и лимфосорбции ЦНИЛ МГМИ, ИНФС РАН РФ и БелНИИ ГПК МЗ РБ. Овосорб был получен путем иммобилизации в объеме полиакриамидного гидрогеля белка овомукоида, выделенного из утиных яиц, который является природным ингибитором сериновых протеиназ. Гидрогель на основе полиакриламида не растворяется в воде, но, будучи по природе гидрофильным соединением, сильно набухает. По физико-химическим свойствам данное соединение имеет некоторое сходство с живыми тканями: оно эластично, легко проницаемо для многих молекул и содержит в своем объеме большое количество воды. В процессе перфузии крови через такой гемосорбент она взаимодействует с более «привычной» биосовместимой поверхностью. В полиакриламидном геле имеются поры, которые обеспечивают эффективный транспорт извлекаемых субстратов в объем полимера с дальнейшим их связыванием лигандом [5].

Гемосорбент Овосорб уже более 15 лет успешно применяется в клинической практике ЛПУ Республики Беларусь для лечения широкого круга заболеваний, сопровождающихся нарушениями протеиназно-ингибиторного баланса.

В плане развития идеи биоспецифической гемосорбции в лаборатории гемо - и лимфосорбции ЦНИЛ БГМУ, совместно с ИБОХ НАН РБ разработан биоафинный сорбент для избирательного извлечения аутоиммунных антител к ДНК при СКВ.

Сотрудниками лаборатории гемо-и лимфосорбции ЦНИЛ БГМУ, совместно с ИБОХ НАН РБ и Бел НИИ ГПК так же разрабатывается гемосорбент для избирательного извлечения ЛПНП и ЛПОНП из биологических жидкостей. Лигандом в данном гемосорбенте является гепарин, а матрицей полиакриамидный гель. Проведены стендовые испытания этого гемосорбента, в которых выявлена его высокая сорбционная емкость и хорошая гемосовместимость. Этим же коллективом авторов ведутся исследования по созданию биоспецифического сорбента, способного селективно связывать липополисахарид грамм-отрицательной микрофлоры. Матрицей в этом сорбенте планируется использовать полиакриламидный гель, а лигандом – Полимиксин Б.

Вышеуказанным коллективом авторов путем ковалентной пришивки к полиакриламиду аминокислоты триптофана создан биоспецифический гемосорбент

«Аниглобулин-Е», способный эффективно и избирательно элиминировать из крови и биологических жидкостей важнейший компонент аллергической реакции – иммуноглобулин Е[1]. Санитарно-гигиенические, технические и медицинские испытания этого гемосорбента показали, что он обладает высоким сорбционным потенциалом и гемосовместимостью, что обеспечивает его клиническую эффективность и безопасность для пациента. Данный гемосорбент планируется использовать в комплексном лечении таких аллергозависимых заболеваний как бронхиальная астма, аллергический риноконъюнктивит, атопический дерматит, нейродермит и др.

Исходя из вышеизложенного, биоспецифическая сорбция является широко используемой в мировой медицинской практике, активно разрабатываемой перспективной методикой, что безусловно подтверждает тезис о том, что прогресс медицинской науки может быть достигнут за счет создания современных лечебных технологий, находящихся на стыке наук.

Литература

1. Возможности биоспецифической сорбции в лечении больных с бронхиальной астмой// И.М.Ровдо, В.В.Кирковский, И.Е.Гурманчук, В.П.Царев. Европейский конгресс по астме: Научные труды под редакцией Р.И. Сепиашвили.-М.-2001. - С. 127 - 128.
2. Горчаков В.Д., Сергиенко В.И. Селективные гемосорбенты.-М.: Медицина, 1989. с.139-147.
3. Дерябин.И.И., Шашков Б.В., Трусков А.А. и соавт. Гемосорбция в комплексном лечении больных // Организация и оказание неотложной медицинской помощи, интенсивная терапия при острых заболеваниях, травмах и отравлениях. М., 1981.С. 146.
4. Коновалов Г.А., Чебышев А.Н., Смольников В.С. и соавт.Аферез липидов с использованием колонок «ЛНП ЛИПОПАК» в лечении больных ИБС с нарушениями липидного обмена. //Сборник материалов первого объединенного конгресса « Актуальные проблемы экстракорпорального очищения крови, нефрологии и гемафереза»ю.- М.,2002.С.164-165.
5. Кирковский В.В.Детоксикационная терапия при перитоните: Метод.рук.для врачей и студентов.-Мн.: «Полифакт-Альфа», 1997 С.134.
6. Лопухин Ю.М., Молоденков М.Н. Гемосорбция.-2-е издание, перераб. и доп. – М.: Медицина,1985.-287 с.
7. Лопухин Ю.М., Кулаев Д.В.,Ковальчук Л.В. Экстракорпоральная иммунокоррекция // Клиническая медицина.1986.№ 3.-С.11-17
8. Остапенко В.А. Гемосорбция в коррекции нарушений транспортной функции эритроцитов при заболеваниях органов дыхания // Вестник хирургии.1989. №2. С.85-87.
9. Покровский С.Н. Технология терапевтического афереза – обзор возможностей. //Сборник материалов первого объединенного конгресса « Актуальные проблемы экстракорпорального очищения крови, нефрологии и гемафереза».- М.,2002.С.173.
10. Чучалин А.Г., Лебедин Ю.С., Раудла Л.А. Клиническое применение иммуносорбции: проблемы и перспективы.// Вест. Акад. Мед. Наук. СССР 1990;(3):44-48.
11. Чучалин А.Г. Новые методы лечения: экстракорпоральная специфическая иммуносорбция.// Итоги науки и техники; С. Иммунология.1987.т.16 с.146-178.

12. Чучалин А.Г., Лебедин Ю.С., Горчаков В.Д. и др. Клинические иммуноадсорбенты на основе полимерных матриц// Биорган. Хим.- 1988.-N 14.-С. 154-159.
13. Чучалин А.Г., Раудла Л.А. Иммуносорбция в лечении больных с бронхиальной астмой. Отдаленные результаты 5-летних исследований.// Тер.архив. 1990; 62(3) с.78-82..
14. Behm E., Kuroda T., Yamawaki N. et. Al. In vitro investigations with selective adsorbents for IgE and IgM // Biomater. Artif. Cells Artif. Organs. 1997.V.15.N 1. P. 101-111.
15. Gorchakov V.D. Sakodynskii K.I. Immunoabsorbents for clinical use : ex vivo IgE removal in allergy //J Chromatogr 1991 Jan 18; 563(1) 166-171.
16. High affinity oligonucleotide ligands to immunoglobuline E. //Пат. США N 5686592.Опубл.11.11.1997.
17. Sato H.,Watanabe K.,Azuma. Specific removal of IgE by therapeutic immunoabsorbtion system // J. Immunol. Met.-1989.-V.118.-P.161-168.