
УДК 616/618
ББК 53.55
П 27

Анисимова Н.Ю.

Кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточного иммунитета НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва, тел. (495) 324-27-94, 89262642036, e-mail: n.u.anisimova@gmail.com

Даванков В.А.

Доктор химических наук, профессор, зав. лабораторией стереохимии сорбционных процессов института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, г. Москва, тел. 84991356471

Будник М.И.

Кандидат медицинских наук, стажер лаборатории клеточного иммунитета НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва, тел. (495) 324-27-94

Доненко Ф.В.

Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточного иммунитета НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва, тел. (495) 324-27-94

Тугуз А.Р.

Доктор биологических наук, профессор кафедры ботаники факультета естествознания Адыгейского государственного университета, тел. 89184384418, e-mail: artuguz52@gmail.com

Киселевский М.В.

Доктор медицинских наук, профессор, зав. лабораторией клеточного иммунитета НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва, тел. (495) 324-27-94

**Перспективность использования нанопористого сорбента
Стиросорб 514 для экстракорпоральной детоксикации
при системной воспалительной реакции и сепсисе
(Рецензирована)**

Аннотация

Гемосорбция (ГС), как разновидность экстракорпоральных методов детоксикации (ЭКМДТ) с использованием неселективного сверхсшитого нанопористого сорбента Стиросорб 514, в условиях экспериментального эндотоксического шока позволяет эффективно удалять из системного кровотока бактериальные липополисахариды (ЛПС) и человеческий фактор некроза опухоли (hTNF β), запускающих синдром системной воспалительной реакции (ССВР) и индуцирующих сепсис, полиорганную недостаточность (ПОН). Применение неселективных гемосорбентов типа Стиросорб 514 может влиять на выраженность ССВР и предупредить развитие сепсиса, ПОН. Проведение исследований по использованию неселективного нанопористого сверхсшитого Стиросорб 514 в качестве гемосорбента при ГС перспективно и обусловлено его высокой удельной емкостью.

Ключевые слова: Стиросорб 514, липополисахарид, цитокины, синдром системной воспалительной реакции (ССВР), сепсис, полиорганная недостаточность (ПОН).

Anisimova N.Yu.

Candidate of Biology, Senior Scientist of the Cellular Immunity Laboratory of Research Institute of Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors, N.N. Blokhin Russian Oncological Research Center of the Russian Academy of Medical Science, Moscow, ph. (495) 324-27-94, 89262642036, e-mail: n.u.anisimova@gmail.com

Davankov V.A.

Doctor of Chemistry, Professor, Head of the Laboratory of Stereochemistry of Sorption Processes, A.N. Nesmeyanov Institute of Element Organic Compounds, the Russian Academy of Sciences, Moscow, ph. 84991356471

Budnik M.I.

Candidate of Medicine, Trainee of the Cellular Immunity Laboratory of Research Institute of Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors, N.N. Blokhin Russian Oncological Research Center of the Russian Academy of Medical Science, Moscow, ph. (495) 324-27-94

Donenko F.V.

Doctor of Medicine, Leading Scientist of the Cellular Immunity Laboratory of Research Institute of Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors, N.N. Blokhin Russian Oncological Research Center of the Russian Academy of Medical Science, Moscow, ph. (495) 324-27-94

Tuguz A.R.

Doctor of Biology, Professor of Botany Department of Natural Science Faculty, the Adyge State University, ph. 89184384418, e-mail: artuguz52@gmail.com

Kiselevskiy M.V.

Doctor of Medicine, Professor, Head of the Cellular Immunity Laboratory of Research Institute of Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors, N.N. Blokhin Russian Oncological Research Center of the Russian Academy of Medical Science, Moscow, ph. (495) 324-27-94

Prospects of the use of nanoporous sorbent Stirosorb 514 for extracorporeal detoxification at system inflammatory reaction and sepsis

Abstract

Hemosorption (HS) as the version of extracorporeal detoxification methods (ECDM) with the use of a nonselective supersewed nanoporous sorbent Stirosorb 514, in conditions of experimental endotoxic shock, allows effective removal of bacterial lipopolysaccharides (LPS) from a system blood-groove and the human tumor necrosis factor (hTNF β), starting a syndrome of system inflammatory reaction (SSIR) and multiple organ failure (MOF) inducing a sepsis. Application of nonselective hemosorbents of the Stirosorb 514 type can influence expressiveness of SSIR and warn sepsis development and MOF. Implementation of researches on the use of nonselective nanoporous supersewed Stirosorb 514 as a hemosorbent at HS is promising and is caused by its high specific capacity.

Key words: *Stirosorb 514, lipopolysaccharide, cytokines, a syndrome of system inflammatory reaction (SSIR), a sepsis, multiple organ failure (MOF).*

Актуальность. Сепсис и септический шок являются основными причинами развития полиорганной недостаточности (ПОН) и летальности в отделениях интенсивной терапии. Несмотря на реанимационные мероприятия, уровень смертности при СПОН не снижается, составляя в среднем 16–38%, а при сепсисе достигает 60% [1–3].

Развитие сепсиса может быть обусловлено бактериальными липополисахаридами (ЛПС) и эндогенными биорегуляторами различной природы, которые опосредуют структурные и функциональные изменения, приводящие к системным воспалительным реакциям: септическому шоку, острой почечной, печеночной и полиорганной недостаточности. Особая роль в патогенезе заболеваний отводится медиаторам иммунной системы – цитокинам. Высокая биологическая активность цитокинов наряду с их токсичностью и незначительным разрывом между терапевтической и токсической дозами обуславливает их участие не только в жизненно важных физиологических, но и в патологических процессах [4–7].

Медиаторы воспаления в избыточных количествах при длительной циркуляции в крови могут обуславливать метаболические изменения и эндотоксемию. Незначительное повышение ИЛ-1 вызывает повреждение эндотелиальных клеток жизненно важных органов и приводит к необратимым изменениям. Цитокины могут оказывать как прямое повреждающее действие, так и опосредованное. В сочетании с другими провоспалительными цитокинами этот эффект может быть более выраженным. При экспериментальном введении ФНО, ИЛ-1 у животных развивается гипотензия, тромбоцитоз и лейкопения, коагулопатия, периферическая вазоконстрикция и выброс острофазных белков – типичные проявления медиаторного и септического шока. Основным доказательством, под-

тверждающим участие медиаторов в развитии системных воспалительных реакций является воспроизведение клиники бактериального шока инъекцией рекомбинантного ФНО в отсутствие грам-отрицательных бактерий. В то же время, инъекции инфицированным животным моноклональных антител к ФНО предотвращало фатальное развитие септического шока. Исследование влияния эндотоксинов *in vitro* на животных и *in vivo* на добровольцах доказали высокий выброс цитокинов. Однако до сих пор не доказано, является ли выброс цитокинов в плазму при сепсисе результатом повышения их продукции или снижения катаболизма/инактивации или того и другого [6, 8].

В ряде исследований показано, что избыток основных провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ФНО, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и их антагонистов (R α II-1a, R α TNF I,II), приводит к клинике септического шока и у людей (снижение артериального давления, лихорадка, тромбоз сосудов и т.д.) развитию и прогрессированию острой почечной недостаточности. Повышенный уровень секреции воспалительных цитокинов является непосредственной причиной септического шока [2–4, 7–10].

Есть данные о хороших клинических эффектах у тяжелых больных при удалении цитокинов из циркуляции и снижении смертности инфицированных больных с 45% до 16% инъекцией рекомбинантного рецептора к ИЛ-1b (R α II-1b). Эндотоксический шок в экспериментальных условиях может быть вызван внутривенным введением ЛПС и ФНО [3, 8, 11].

В настоящее время для лечения сепсиса вне зависимости от почечной функции активно применяют методы экстракорпоральной детоксикации (ЭКД). Для удаления медиаторов воспаления из кровотока чаще всего используют гемосорбцию (ГС). Однако после этой процедуры отмечается как снижение циркулирующих цитокинов, так и увеличение их концентрации, что не позволяет однозначно рассматривать ГС как «золотой стандарт» очистки крови для пациентов с сепсисом [7–9, 12]. В последние годы для лечения сепсиса предлагается использовать гемосорбцию с применением различных сорбентов, прежде всего позволяющих селективно удалять бактериальный липополисахарид (ЛПС). Есть данные, свидетельствующие о целесообразности разработки для терапии сепсиса неселективных сорбционных колонок, способных элиминировать избыток различных медиаторов воспаления из организма больного [13, 14]. Одним из перспективных направлений в этом плане представляется использование в качестве гемосорбентов сверхсшитых полистиролов, которые, как показано ранее, могут элиминировать из биологических жидкостей соединения с самыми различными физико-химическими свойствами за счет развитой внутренней структуры и мезо-, микро и нанопористой поверхности [5, 13–15].

Цель работы – исследование эффективности элиминации ЛПС и фактора некроза опухоли (TNF β) при гемосорбции с использованием сверхсшитого полистирольного сорбента Стиросорб 514 в условиях экспериментального эндотоксического шока, индуцированного внутривенным введением ЛПС и TNF β лабораторным животным.

Материалы и методы

Тестируемый сорбент представлен гранулами диаметром 0,3-1,0 мм с развитой внутренней структурой. Подготовка сорбента к исследованию включает 3-х кратное промывание этанолом, стерильными водой и физиологическим раствором хлорида натрия. Подготовленным сорбентом (10 г набухших в воде гранул) заполнены макеты гемосорбционных колонок. Перед началом гемоперфузии колонка с гемосорбентом Стиросорб 514 промыта десятью объемами стерильного физиологического раствора.

Экспериментальные исследования проведены на 10 кроликах породы шиншилла с весом 3–3,5 кг каждый, после двухнедельного карантина, во время которого контролировалось здоровье лабораторных животных в соответствии с РД 64-126-91. Контроль-

ная и опытная группы включали по 5 животных. Для наркоза был использован 5% хлоралгидрат (0,4 г/кг).

Кроликам опытной группы катетеризировали сонную артерию и яремную вену и по артерио-венозному контуру подключали колонку с гемосорбентом Стиросорб 514 (объем колонки 10 мл). Животным обеих групп для моделирования эндотоксического шока внутривенно вводили раствор ЛПС *Klebsiella pneumoniae* (Sigma, USA) – 5 мг и раствор человеческого hTNF β – 1000 МЕ (Biosource, USA). Через 3 минуты начинали процедуру гемосорбции кроликам опытной группы. Скорость перфузии составляла 4 мл/мин, при длительности процедуры 1 час. Доза гепарина – 500 ед/кг. Кроликам контрольной группы гемосорбцию не проводили. Пробы крови брали из ушной вены животных до начала эксперимента, после введения растворов ЛПС и цитокина через 3 минуты и через 1 час.

Подсчет лейкоцитов и лимфоцитов крови был осуществлен общелабораторными методами.

Концентрации ЛПС определяли с использованием ЛАЛ-теста на коммерческих тест-системах фирмы NuClon (USA). Измерение концентрации hTNF β осуществлялось иммуноферментным анализом с использованием коммерческих тест-систем фирмы ВекторБест (Россия).

Статистический анализ проводился с использованием непараметрических критериев. Результаты представлены в виде медианы с указанием размаха значений. Уровень достоверности различий показателей опытной и контрольной групп определялся по значению критерия Даннета. Отличия считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Динамика ЛПС и hTNF β в сыворотке крови при проведении гемофильтрации экспериментальным животным с эндотоксическим шоком, индуцированным ЛПС и hTNF β . Внутривенное введение ЛПС в дозе 5 мг/животное приводило к значительному увеличению концентрации эндотоксина в системном кровотоке. Повышение сывороточной концентрации эндотоксина в контрольной группе животных отмечалось, по крайней мере, в течение 1 часа после инъекции, при этом концентрация ЛПС в сыворотке крови через 1 час после введения была в 11,7 раз выше, чем у животных опытной группы (рис. 1).

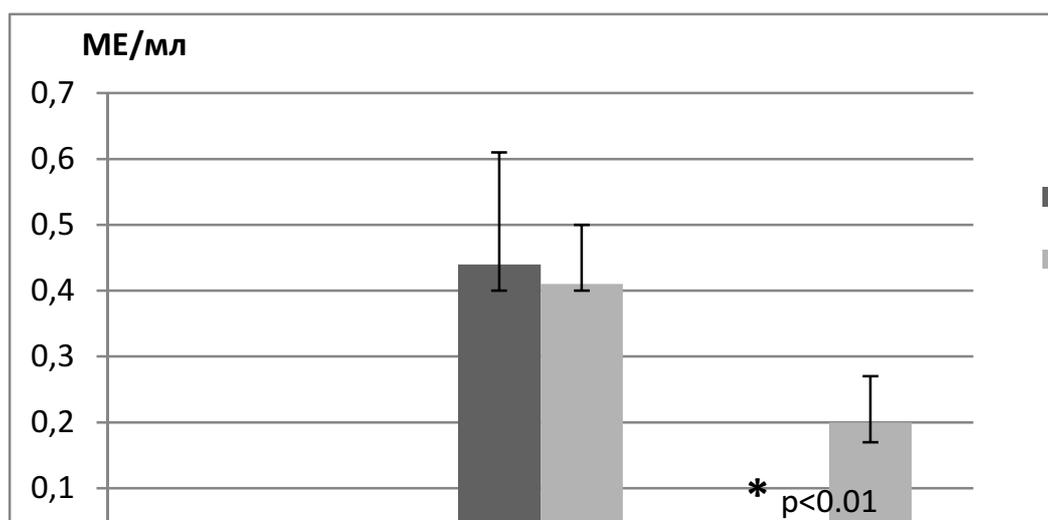


Рис. 1. Изменение концентрации ЛПС в крови в процессе гемосорбции: по оси ординат – концентрация ЛПС в сыворотке крови, МЕ/мл; по оси абсцисс – время после введения ЛПС;

* – достоверное отличие значений опытной и контрольной групп

Применение гемосорбции с нанопористым Стиросорб 514 в опытной группе кроликов привело к практически полной элиминации из кровотока свободного ЛПС.

Внутривенное введение TNF β кроликам обеих групп уже через 3 минуты после инъекции приводило к достоверному десятикратному повышению этого цитокина в сыворотке крови. У животных контрольной группы содержание в крови TNF β оставалось повышенным до конца периода наблюдения. Применение экстракорпоральной детоксикации в течение 1 часа с использованием колонки с испытуемым сорбентом приводило к снижению сывороточного уровня провоспалительного цитокина TNF β в 2,3 раза в сравнении с контрольной группой. При этом у 3 особей опытной группы после процедуры гемофильтрации TNF β не детектировался в сыворотке крови (рис. 2).

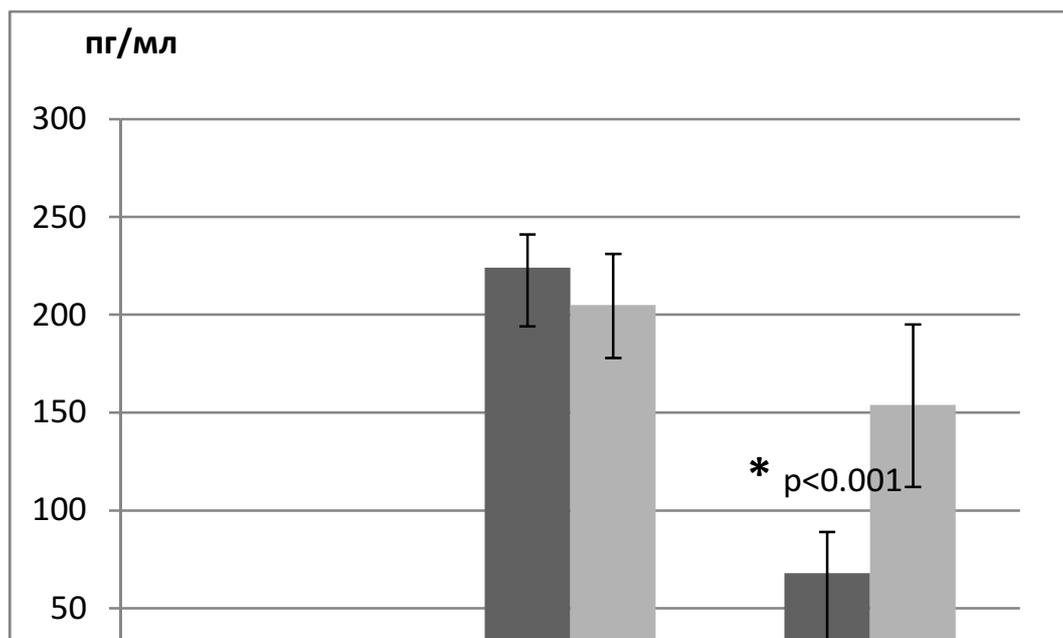


Рис. 2. Изменение концентрации hTNF β в процессе гемосорбции: по оси ординат – концентрация hTNF β в сыворотке крови, пг/мл; по оси абсцисс – время после введения hTNF β ;

* – достоверное отличие значений опытной и контрольной групп

Влияние гемофильтрации с неселективным наносорбентом Стиросорбом 514 на содержание лейкоцитов и лимфоцитов периферической крови у животных с индуцированным эндотоксическим шоком. Через 1 час после введения ЛПС и hTNF β у кроликов контрольной группы наблюдалось снижение относительного количества нейтрофилов в периферической крови с 32 (29÷38)% до 23(20÷24)%, сопряженное с увеличением доли лимфоцитов с 60(56÷66)% до 75(73÷85)%. Вероятно, этот эффект обусловлен усилением адгезии нейтрофилов к стенкам сосудов с последующим выходом в межтканевое пространство. Это свидетельствует о нарастании каскада воспалительной реакции организма, обусловленного ЛПС и провоспалительным цитокином TNF β . В то же время у кроликов опытной группы, подвергавшихся экстракорпоральной детоксикации с помощью гемосорбции, не наблюдалось достоверного изменения содержания фракций лейкоцитов. С высокой степенью вероятности, этот факт можно расценивать как следствие ингибирования развития воспалительной реакции за счет масштабной и быстрой элиминации из крови животного, как эндотоксина, так и цитокинов, инициирующих системный воспалительный ответ.

В результате исследований на кроликах, на модели эндотоксического шока, индуцированного бактериальным эндотоксином и фактором некроза опухоли, было установлено, что экстракорпоральная детоксикация с использованием сорбента Стиро-

сорб 514 позволяет эффективно удалять из системного кровотока ЛПС и TNF β . Поскольку рассматриваемые молекулы играют ключевую роль в патогенезе сепсиса и ПОН, возникает необходимость их быстрой и эффективной элиминации из системного кровотока [1–3, 8–10]. В отличие от существующих аналогов, применяемых в клинической практике, предлагаемый сорбент позволяет удалять из крови не только бактериальный эндотоксин, но и цитокины, что продемонстрировано на примере TNF β . Вероятно, что своевременное применение подобных неселективных гемосорбентов, особенно на ранних этапах развития сепсиса, может позволить нивелировать выраженность системной воспалительной реакции и предупредить развитие органной и полиорганной недостаточности.

В связи с противоречивыми результатами клинических исследований методы экстракорпоральной детоксикации до настоящего времени не являются стандартом интенсивной терапии сепсиса. Вероятно, препятствием к широкому клиническому применению ГС при сепсисе, является не оптимальная гемосовместимость традиционных угольных сорбентов, истощение альбуминовой фракции сыворотки крови или высокая избирательность сорбируемых молекул инновационными ЛПС-адсорберами, нацеленных только на удаление эндотоксина грамотрицательных бактерий [13, 14]. Полученные нами данные свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований неселективного сорбента Стиросорб 514, отличающегося огромной удельной емкостью, с целью его внедрения в клиническую практику для комплексной интенсивной терапии больных сепсисом с использованием метода гемосорбции [5, 15].

Выводы

1. Применение нанопористого неселективного сверхсшитого сорбента Стиросорб 514 для гемосорбции способствует практически полной элиминации из кровотока экспериментальных животных бактериального ЛПС, индуцирующего экспериментальный эндотоксический шок.

2. Экстракорпоральная детоксикация с использованием сорбента Стиросорб 514 приводит к снижению в сыворотке кроликов уровня провоспалительного человеческого цитокина hTNF β .

Резюме

В настоящее время многие специалисты считают целесообразным применение для лечения сепсиса таких методов экстракорпоральной детоксикации как неспецифическая гемосорбция. Это обуславливает необходимость разработки неселективных сорбционных колонок, позволяющих удалять избыток медиаторов воспаления из организма больного. Поэтому, целью настоящего исследования было изучение эффективности применения пористого полистирольного сорбента Стиросорб 514 для экстракорпоральной детоксикации при системной воспалительной реакции, индуцированной ЛПС и фактором некроза опухоли в опытах *in vivo*. Исследование динамики изменения в крови цитокина human TNF β и ЛПС показало, что экстракорпоральная детоксикация в течение 1 часа с использованием колонки с испытуемым сорбентом приводила к более выраженному снижению (в 2,3 раза) в крови уровня провоспалительного цитокина TNF β в сравнении с контрольной группой и практически полной элиминации из кровотока ЛПС. Эти данные свидетельствуют о целесообразности применения сорбента Стиросорб 514 для комплексной интенсивной терапии больных сепсисом с использованием метода гемосорбции.

Примечания:

1. Громова Е.Г. Экстракорпоральные методы детоксикации в комплексной интенсивной терапии онкологических больных: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2004. 271 с.
2. Элиминация TNF- α , IL-1 β , IL-6 и IL-8 в процессе вено-венозной гемофильтрации в раннем послеоперационном периоде у онкологических больных / Е.Г. Громова, А.Р. Тугуз, М.В. Киселевский, Н.В. Малахова // Актуальные проблемы экстракорпорального очищения крови, нефрологии и гемифареза: сб. материалов конф., 29-31 мая 2002. М., 2002. С. 195-196.
3. Громова Е.Г., Тугуз А.Р., Киселевский М.В. Почасовой мониторинг TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-6 и IL-4 в сыворотке крови и фильтрате при проведении артериовенозной гемофильтрации у онкологических больных // Актуальные проблемы экстракорпорального очищения крови, нефрологии и гемифареза: сб. материалов конф., 29-31 мая 2002. М., 2002. С. 51-52.
4. Кинетика цитокинов в сыворотке крови, моче и отделяемом из дренажей в периоперационном периоде у больных раком почки / Е.Г. Громова, А.Р. Тугуз, М.В. Киселевский, В.Б. Матвеев // Иммунология. 2002. Т. 23, № 4. С. 232-235.
5. Экспериментальное изучение сорбционной активности распространенных адсорбентов / Д.П. Елизаров, А.И. Елькин, В.А. Даванков [и др.] // Эфферентная терапия. 2003. № 9(3). С. 58-61.
6. Киселевский М.В., Тугуз А.Р. Патобиохимические и патоиммунологические механизмы послеоперационных осложнений у онкологических больных // Новое в онкологии: сб. науч. тр. 2001. Вып. 5. С. 553-569.
7. Динамика цитокинов у больных с хронической почечной недостаточностью / О.Б. Рыбакова, А.Ю. Денисов, Е.Г. Громова, А.Р. Тугуз // Актуальные проблемы экстракорпорального очищения крови, нефрологии и гемифареза: сб. материалов конф., 29-31 мая 2002. М., 2000. С. 51-52.
8. Значение соотношения основных провоспалительных цитокинов в крови, моче, отделяемом из дренажей и фильтрате в процессе артериовенозной гемофильтрации

References:

1. Gromova E.G. The extracorporeal detoxication methods in complex intensive therapy of oncological patients // Dissertation for the Doctor of Medicine degree. M., 2004. 271 pp.
2. The elimination of TNF- α , IL-1 β , IL-6 and IL-8 in the course of a venovenous hemofiltration in the early postoperative period of oncological patients / E.G. Gromova, A.R. Tuguz, M.V. Kiselevskiy, N.V. Malakhova // The actual problems of extracorporeal blood clearance, nephrology and hemapheresis: col. of conf. materials. May 29-31, 2002. M. 2002. P. 195-196.
3. Gromova E.G., Tuguz A.R., Kiselevskiy M.V. Hourly monitoring of TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-6 and IL-4 in blood serum and in the filtrate at carrying out artery-venous hemofiltration of oncological patients // The actual problems of extracorporeal blood clearance, nephrology and hemapheresis: col. of conf. materials. May 29-31, 2002. M. 2002. P. 51-52.
4. The kinetiks of cytokines in blood serum, urine and in fecal drainages of a kidney cancer patient in postoperative period / E.G. Gromova, A.R. Tuguz, M.V. Kiselevskiy, V.B. Matveev // Immunology. 2002. Vol. 23, No. 4. P. 232-235.
5. Experimental analysis of sorption activity of diffused adsorbents / D.P. Elizarov, A.I. Elkin, V.A. Davankov [etc.] // Efferent therapy. 2003. No. 9(3). P. 58-61.
6. Kiselevskiy M.V., Tuguz A.R. Patobiochemical and patoimmunological mechanisms of postoperative complications of oncological patients // New in oncology: col. of scientific works. 2001. Iss. 5. P. 553-569.
7. The dynamics of cytokines of patients with chronic nephrism / O.B. Rybakova, A.Yu. Denisov, E.G. Gromova, A.R. Tuguz // The actual problems of extracorporeal blood clearance, nephrology and hemapheresis: col. of conf. materials. May 29-31, 2002. M. 2002. P. 51-52.
8. The meaning of the ratio of the main proinflammatory cytokines in blood, urine, fecal drainage and filtrate in the process of artery-venous hemofiltrations (HF) of the operated

-
- (ГФ) у оперированных онкологических больных с синдромом полиорганной недостаточности (СПОН) / А.Р. Тугуз, Е.Г. Громова, М.В. Киселевский, Л.С. Кузнецова // Актуальные проблемы экстракорпорального очищения крови, нефрологии и гемифареза: сб. материалов конф., 29-31 мая 2002. М., 2002. С. 51-52.
9. Динамика цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-4 и IL-8) у онкологических больных при применении экстракорпоральных методов детоксикации в раннем послеоперационном периоде / А.Р. Тугуз, Е.Г. Громова, Н.В. Малахова [и др.] // Иммунология. 2001. № 5. С. 56-58.
10. Спонтанная и стимулированная интерлейкином-2 и гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором продукция цитокинов нейтрофильными гранулоцитами здоровых доноров / А.Р. Тугуз, Д.В. Данилина, Е.Г. Громова [и др.] // Иммунология. 2002. Т. 23, № 3. С. 156-158.
11. Polymeric adsorbent for removing toxic proteins from blood of patients with kidney failure / V. Davankov, L. Pavlova, M. Tsyurupa [et al.] // J Chromatogr. 2000. Vol. 739. P. 73-80.
12. Pulse high volume hemofiltration / A. Brendolan, V. D'Intini, Z. Ricci [et al.] // Int. J. Artif. Organs. 2004. Vol. 27. P. 398-403.
13. Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: a randomized controlled trial / D. Payen, J. Mateo, J.M. Cavaillon [et al.] // Crit. Care Med. 2009. Vol. 37(3). P. 803-810.
14. De Pont A.C. Hemofiltration in the early phase of sepsis: friend or foe? // Crit. Care Med. 2009. Vol. 37(3). P. 1125-1126.
15. Изучение сорбционной активности адсорбентов в эксперименте / Д.П. Елизаров, А.И. Елькин, В.А. Даванков [и др.] // Токсикологический вестник. 2003. № 2. С. 18-21.
- oncological patients with a syndrome of multiple organ failure (SMOF) / A.R. Tuguz, E.G. Gromova, M.V. Kiselevskiy, L.S. Kuznetsova // The actual problems of extracorporeal blood clearance, nephrology and hemapheresis: col.of conf. materials. May 29-31, 2002. M. 2002. P. 51-52.
9. The dynamics of cytokines (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-4 and IL-8) of oncological patients while using the extracorporeal detoxication methods in the early postoperative period / A.R. Tuguz, E.G. Gromova, N.V. Malakhova [etc.] // Immunology. 2001. No. 5. P. 56-58.
10. Spontaneous and stimulated by interleukine-2 and granulocyte and macrophage colony-stimulating factor production of cytokines by neutrophilic granulocytes of healthy donors / A.R. Tuguz, D.V. Danilina, E.G. Gromova [etc.] // Immunology. 2002. Vol. 23, No. 3. P. 156-158.
11. Polymeric adsorbent for removing toxic proteins from blood of patients with kidney failure / V. Davankov, L. Pavlova, M. Tsyurupa [et al.] // J Chromatogr. 2000. Vol. 739. P. 73-80.
12. Pulse high volume hemofiltration / A. Brendolan, V. D'Intini, Z. Ricci [et al.] // Int. J. Artif. Organs. 2004. Vol. 27. P. 398-403.
13. Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: a randomized controlled trial / D. Payen, J. Mateo, J.M. Cavaillon [et al.] // Crit. Care Med. 2009. Vol. 37(3). P. 803-810.
14. De Pont A.C. Hemofiltration in the early phase of sepsis: friend or foe? // Crit. Care Med. 2009. Vol. 37(3). P. 1125-1126.
15. The analysis of the sorption activity of adsorbents in experiment / D.P. Elizarov, A.I. Elkin, V.A. Davankov [etc.] // The toxicological bulletin. 2003. No. 2. P. 18-21.