



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/695 (2019.08); B01J 20/103 (2019.08); A61M 1/3613 (2019.08)

(21)(22) Заявка: 2019120307, 27.06.2019

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
27.06.2019

Дата регистрации:
30.01.2020

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 27.06.2019

(45) Опубликовано: 30.01.2020 Бюл. № 4

Адрес для переписки:

197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2,
ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" Минздрава
России, отдел трансфера технологий,
инноваций и интеллектуальной собственности,
Меньшиковой Л.С.

(72) Автор(ы):

Кузнецов Сергей Иванович (RU),
Киричук Оксана Петровна (RU),
Буркова Наталья Владимировна (RU),
Постнов Виктор Николаевич (RU),
Юрьев Глеб Олегович (RU),
Романчук Елизавета Вячеславовна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

федеральное государственное бюджетное
учреждение "Национальный медицинский
исследовательский центр имени В.А.
Алмазова" Министерства здравоохранения
Российской Федерации (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: Кузнецов С.И. и др. Реакция
клеточных элементов крови на контакт с
гранулированными сверхшитым
полистиролом и кремнеземами.
Трансляционная медицина, 2017, 4 (4), с.43-55.
Буркова Н.В. и др. Изменения спектральных
характеристик плазмы при контакте венозной
крови человека с гранулированными
сорбентами in vitro. Альманах клинической
медицины, (см. прод.)

(54) Применение гранул кремнеземного сорбента марки "Силохром С-120" в качестве контактного
гемоактиватора клеточных элементов крови

(57) Реферат:

Изобретение относится к области
биологических и медицинских исследований.
Предложено применение гранул кремнеземного
сорбента марки "Силохром С-120" в качестве

контактного гемоактиватора клеточных
элементов крови. Технический результат –
усиление активационных процессов в клетках
крови. 4 ил., 4 пр.

(56) (продолжение):

2018, 46 (8), с.772-777. Кузнецов С.И. и др. Влияние контакта венозной крови человека с сорбентами in vitro на ее некоторые физико-химические параметры. Регионарное кровообращение и микроциркуляция, 2018, 17 (1), с.50-60. SU 1116396 A1, 30.09.1984.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 31/695 (2019.08); *B01J 20/103* (2019.08); *A61M 1/3613* (2019.08)(21)(22) Application: **2019120307, 27.06.2019**(24) Effective date for property rights:
27.06.2019Registration date:
30.01.2020

Priority:

(22) Date of filing: **27.06.2019**(45) Date of publication: **30.01.2020 Bull. № 4**

Mail address:

197341, Sankt-Peterburg, ul. Akkuratova, 2, FGBU
"NMITS im. V.A. Almazova" Minzdrava Rossii,
otdel transfera tekhnologij, innovatsij i
intellektualnoj sobstvennosti, Menshchikovo L.S.

(72) Inventor(s):

**Kuznetsov Sergej Ivanovich (RU),
Kirichuk Oksana Petrovna (RU),
Burkova Natalya Vladimirovna (RU),
Postnov Viktor Nikolaevich (RU),
Yurev Gleb Olegovich (RU),
Romanchuk Elizaveta Vyacheslavovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**federalnoe gosudarstvennoe byudzhetnoe
uchrezhdenie "Natsionalnyj meditsinskij
issledovatel'skij tsentr imeni V.A. Almazova"
Ministerstva zdravookhraneniya Rossijskoj
Federatsii (RU)**

(54) **USE OF SILICA SORBENT "SILOCHROM S-120" GRANULES AS A BLOOD CELL ELEMENTS CONTACT HEMOACTIVATOR**

(57) Abstract:

FIELD: biology.

SUBSTANCE: invention relates to biological and
medical research. Disclosed is the use of Silochrom S-
120 silica sorbent granules as a blood cell elements

hemoactivator.

EFFECT: intensification of activation processes in
blood cells.

1 cl, 4 dwg, 4 ex

Изобретение относится к области биологических и медицинских исследований и может быть использовано в клинической практике для лечения различных заболеваний методом малообъемной гемоперфузии (МОГ), при котором гемосорбенты используются в качестве активирующих агентов клеточных компонентов крови.

5 Известно, что лечебное действие гемосорбции обусловлено в основном двумя механизмами - удалением (сорбцией) из крови агрессивных агентов экзогенного и эндогенного происхождения и активацией различных компонентов крови с образованием в ней большого разнообразия физиологически активных структур, что обеспечивает изменение общего эффекторно-регуляторного потенциала крови.

10 До настоящего времени в качестве активирующего клетки крови гемоконтактного препарата при малообъемной гемоперфузии (МОГ), является углеродный гемосорбент СКТ-6А ВЧ, (Знаменский Г.М., Буркова Н.В., Эйсмонт Ю.А. и др. Механизмы развития контактной активации крови в стендовых условиях // Конф. «Механизмы типовых патологических процессов» СПб, 2003. Медицинский академический журнал. - 2003. -

15 Т.3, №3 (прилож. 4). - с. 91-92. Углеродный гемосорбент СКТ-6А ВЧ хорошо проявил себя в качестве активатора клеточных элементов крови как в стендовых условиях, так и при клиническом применении (Буркова Н.В. Эффекты малообъемной перфузии крови, активированной гемосорбентами. Автореф. дис. док. биол. наук. СПб, 2010. - 41 с.).

Использование этого сорбента при включении различных вариантов малообъемной гемоперфузии в стандартные схемы лечения больных с тяжелыми заболеваниями конечностей приводило к выраженному лечебному эффекту. Так у больных с критической ишемией нижних конечностей включение артериального варианта МОГ в схему лечения этих больных увеличивало линейную скорость дистального кровотока, лодыжечно-плечевой индекс и индекс микроциркуляции, что приводило к снижению

25 ишемии и способствовало заживлению трофических язв. В следствие этого удалось снизить количество ампутаций у этих пациентов по сравнению с контрольной группой больных почти в 2 раза (с 67,5% до 34,1%) в течение шести месяцев наблюдения (Нохрин С.П. Оптимизация диагностики и лечения критической ишемии нижних конечностей у больных с высоким хирургическим риском. Автореф. дисс. док. мед. наук. - СПб, 2007. - 48 с.).

30 Сходные результаты были получены и при лечении больных, страдающих диабетической макроангиопатией. Использование малообъемной гемоперфузии у пациентов с ожогами нижних конечностей приводило к улучшению их общего состояния. Местно наблюдалась положительная динамика в течении раневого процесса (ускорение отторжения некротических тканей, появление и рост мелкозернистых грануляций, активная эпителизация ран). Бактериологически отмечалось снижение микробной контаминации ран на несколько порядков (с 10 в восьмой до единичных КОЕ).

35 Цитологическое исследование мазков раневого отделяемого показало положительные изменения в развитии репаративного процесса, что было связано с сокращением сроков прохождения всех стадий от некротической до регенеративной (Знаменский Г.М., Буркова Н.В., Эйсмонт Ю.А. и др. Современные вопросы лечения термических поражений и их последствий. Междунар. конф., посвященная 4-летию Донецкого ожогового центра. - Донецк, 2005. - с. 60-62). Апробация технологии венозного варианта малообъемной гемоперфузии у больных с воспалительными и гнойно-некротическими заболеваниями пальцев и кисти также выявила значительный положительный эффект.

45 Клинически у пациентов отмечали купирование воспалительных явлений, очищение ран и формирование полноценных грануляций в более ранние сроки по сравнению с контрольной группой больных. Это давало возможность уменьшить сроки до проведения повторных (реконструктивно-восстановительных) операций, значительно

снизить процент осложнений и сократить период реабилитации больных. В качестве положительного клинического и экономического эффектов можно отметить сокращение количества выполняемых инвалидизирующих операций и общей продолжительности пребывания пациентов в стационаре (сокращение койко-дней) (Рутенбург Д.Г. Гнойные

заболевания верхних конечностей. Автореф. дисс. док. мед. наук. - СПб, 2011. - 45 с.).

Однако, использование СКТ-6А ВЧ в качестве гемоконтактного активатора клеток крови при МОГ имеет ряд существенных недостатков. СКТ-6А ВЧ как угольный гемосорбент весьма хрупок и поэтому «пылит», то есть в результате обработки и использования сорбента от него могут откалываться микрочастицы угля и, попадая с

10 током крови в сосудистое русло, будут фиксироваться в любых тканях организма. Следующий негативный момент угля - это его низкая реакционная способность, что делает затруднительным химическую модификацию его поверхности и, следовательно, получение специфических гемоконтактных препаратов с заданными активационными свойствами.

15 Сегодня одной из главных причин невозможности использования гемосорбента СКТ-6А ВЧ является то, что прекращен выпуск его в промышленных масштабах и, следовательно, отсутствие его на рынке. Поэтому актуально встал вопрос о поиске заменителя гемосорбента СКТ-6А ВЧ.

Имеющиеся небольшие запасы, позволили заявителю данного изобретения провести

20 исследовательские работы по поиску заменителя гемосорбента СКТ-6А ВЧ, сравнивая характеристики предполагаемых заменителей с СКТ-6А ВЧ, являющемся единственным препаратом, который был использован в качестве гемоактиватора в клинических условиях, и с эффективностью действия которого можно сравнивать и оценивать эффективность действия других контактных гемомодуляторов в стендовых, а затем и

25 в клинических условиях. То есть СКТ-6А ВЧ можно рассматривать как некий активационный «эталон» или «стандарт» при исследовании других контактных активаторов крови.

Во избежание перечисленных выше недостатков углеродного сорбента СКТ-6А ВЧ были проведены исследования на возможность использования в качестве

30 гемоконтактного препарата гранулированный кремнезем, в частности, сорбент марки «Силохром С-120». Как сорбционный препарат для биологических жидкостей он был апробирован достаточно давно. Однако, об использовании его в качестве гемосорбента, информации нет.

Известно, например, применение силикатного сорбента КСК-2 в процессе

35 гемоперфузии крови, через который выполнены прямые эксперименты по оценке их гемосовместимости (Белов Н.И., Кирьянов Н.А., Моргунов В.А. Тромборезистентные и сорбционные свойства силикатного сорбента. Труды 2-го Московского медицинского института им. Н.И. Пирогова, 1981. - Т. 158, №32. - с. 136-140). В частности, показано, что гемосорбция с использованием силикатного сорбента КСК-2 у собак через 60 мин

40 перфузии существенно не меняет количество эритроцитов и тромбоцитов в общем кровотоке, но снижает количество лейкоцитов, число которых, однако, быстро восстанавливается через сутки до исходного уровня. Отсутствие повреждающего действия на белки и форменные элементы крови было зафиксировано при гемоперфузии через полиметилсилоксан (Войтенко Г.Н. Некоторые гематологические сдвиги при

45 гемосорбции на неорганических адсорбентах // Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. Харьков, 1982. - с. 27-31) и через другие производные силикагелей, которые проявляли ценные свойства совместимости с кровью (Ягодин Г.А., Горчаков В.Д., Кирьянов Н.А. Способ извлечения катионов из биологических

жидкостей. А.с. №1197670 (СССР). - 1985. - Б.И., №46). Таким образом, использование силикагеля марки КСК-2 в качестве гемосорбента свидетельствует о высокой биологической гемосовместимости этих препаратов и не приводит к

некомпенсированным сдвигам в гуморальных и клеточных системах крови.

Заявляемое изобретение направлено на применение гранул кремнеземного сорбента марки «Силохром С-120» в качестве контактного гемоактиватора клеточных элементов крови при лечении различных заболеваний методом малообъемной гемоперфузии.

Получаемый при использовании заявленного изобретения технический результат состоит в повышении выраженной активации клеточных элементов крови, которые инициируют изменение спектра биоактивных молекул в плазме крови, усиливая ее эффекторно-регуляторный потенциал, что в конечном итоге существенно влияет на результаты лечения больных с различными заболеваниями методом МОГ, ускоряя процессы саногенеза. Помимо усиления активационных процессов в клетках крови и регенеративных в перфузируемой ткани, использование кремнеземного сорбента марки «Силохром С-120» позволит исключить ряд недостатков, развивающихся на углеродном сорбенте СКТ-6А ВЧ.

Этот эффект достигается применением гранул кремнеземного сорбента марки «Силохром С-120» в качестве контактного гемоактиватора клеточных элементов крови, изменяющего ее эффекторно-регуляторный потенциал при лечении различных заболеваний методом малообъемной гемоперфузии.

Исследования проводились следующим образом

Эксперименты по оценке активационных свойств кремнеземного сорбента марки «Силохрома С-120» для прилипающих клеток крови проводили в сравнении с угольным сорбентом СКТ-6А ВЧ в условиях *in vitro*. Донорскую кровь получали на станции переливания крови в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», которую забирали у здоровых волонтеров из локтевой вены в вакуумную пробирку с гепарином лития в объеме 9,0 мл.

Используемый в качестве гемоактиватора кремнеземного сорбент марки «Силохрома С-120» представляет собой кремнезем с гранулами белого цвета неправильной формы размером 0,3-0,5 мм. Удельная поверхность гранул - 130 м²/г, размер пор - 28 нм. Удельную поверхность определяли по низкотемпературной адсорбции методом ВЕТ, анализ пористой структуры проводили методом ВЖН. Измерения осуществляли на приборе ASAP 2020MP.

Стендовые эксперименты проводили в гемоконтактных одноразовых колонках, изготовленных из шприцов объемом 20 мл. В шприц-колонку помещали фильтр из нетканого материала и капроновую сетку, которые плотно фиксировали у торцевой поверхности шприца прижимным кольцом, и загружали гемоконтактные препараты (гранулы кремнеземного сорбента марки «Силохром С-120» и СКТ-6А ВЧ), хранящиеся в 20% растворе этанола, в объеме 1,8-2,0 мл. Перед началом работы из колонок удаляли раствор этанола, гемоконтактные препараты 3 раза промывали стерильным физиологическим раствором (1:10), а затем еще 3 раза физиологическим раствором с гепарином (20 ед/мл). Затем в шприц-колонку забирали гепаринизированную донорскую кровь из вакуумной пробирки из расчета сорбент : кровь (1:4). Предварительно из этой же пробирки отбирали пробу крови «до» контакта. Загруженные кровью шприцы-колонки помещали в горизонтальном положении на роторную мешалку и включали вращение со скоростью 10 об/мин. Эксперименты проводили в течение 60 мин при комнатной температуре в постоянном ротационном режиме. Брали пробы крови каждые 5, 20, 40 и 60 мин от начала эксперимента в объеме 1,8-2,0 мл в пробирки с ЭДТА. До

подсчета клеток пробы крови хранили в холодильнике. После завершения эксперимента во всех пробах регистрировали показатели крови (26 параметров) с использованием гематологического анализатора SySmex XT 1800i. Из всех показателей прежде всего анализировали изменения в клеточных популяциях крови, которые обладают адгезивными свойствами (тромбоциты, лейкоциты и их субпопуляции: гранулоциты и агранулоциты). Всего было выполнено 20 экспериментов по 10 с каждым из сорбентов.

В каждой из проб регистрировали количество фиксированных к субстрату (сорбенту) клеток по их числу, оставшихся в жидкой фазе крови. Исходя из их количества, рассчитывали скорость адгезии клеток за каждый временной интервал, используя формулу: $V=(A-B)/t$ где: V - скорость адгезии клеток; A - количество клеток в единице объема крови в предыдущей пробе; B - количество клеток в единице объема крови в последующей пробе; t - время между соответствующими точками проведения анализа. По полученным результатам оценивали активационные свойства исследованных препаратов (углеродного сорбента СКТ-6А ВЧ и Силохрома С-120).

Для сравнения активационных функций двух сорбентов использовали скоростно-временной адгезивный профиль (СВАП). Хотя в каждой пробе крови проводили исследования в 5-ти точках (до, 5, 20, 40 и 60 мин), для построения временного профиля при анализе гемограмм определяли ряд ключевых временных (реперных) точек:

1. Первая точка - это 5 мин от начала контакта крови с сорбентом.

2. Вторая - временная точка, в которой еще преобладает адгезия клеток к субстрату над их отлипанием и уходом в жидкую фазу крови.

3. Третья - точка, определяющая временной период от начала до завершения преобладания отлипания клеток крови от сорбента. Обычно этот период длится от второй реперной точки до конца эксперимента.

Для получения скоростного профиля реакции прилипающих клеток крови на контактное взаимодействие с сорбентами рассчитывали скорости адгезии клеток в период между реперными точками. Скорость взаимодействия клеток с гранулами сорбентов выражали в изменении количества клеток в единице объема крови в минуту (кл/мкл/мин). Данные величины дают возможность судить, какие процессы (прилипания или отлипания) преобладают в гемоконтактной системе в данный промежуток времени и какое количество клеток каждую минуту прилипает к субстрату или уходит с него в жидкую фазу из каждого микролитра крови.

Таким образом, для каждого сорбента (гемоконтактного материала) рассчитывали, составляли и изображали графически скоростно-временной адгезивный профиль.

Анализируя эти профили, можно сравнивать различные твердофазные гемоконтактные препараты и определять, какие из них в большей степени обладают способностью активировать клеточные элементы крови, что может оказаться полезным в дальнейшем при проведении процедуры МОГ.

Статистическую обработку результатов выполняли при помощи программ STATISTICA 7 и Excel 2013. Для анализа данных использовали непараметрические методы статистики. Данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием t - критерия Стьюдента и строили диаграммы для иллюстрации результатов исследования. Для всех проведенных анализов различия считали достоверными при уровне значимости $p<0,05$.

Таким образом, перечисленные выше недостатки углеродного гемосорбента СКТ-6А ВЧ можно избежать, если использовать в качестве гемоконтактного препарата гранулы кремнеземного сорбента марки «Силохром С-120». Кроме того, активационные свойства кремнеземного сорбента марки «Силохром С-120» более выражены, что

можно проиллюстрировать следующими диаграммами:

на фиг. 1. - представлена диаграмма скоростно-временного адгезивного профиля (СВАП) гемоконтактных препаратов СКТ-6А ВЧ и кремнеземного сорбента марки «Силохром С-120» для тромбоцитов;

5 на фиг. 2. - представлена диаграмма скоростно-временного адгезивного профиля (СВАП) гемоконтактных препаратов СКТ-6А ВЧ и кремнеземного сорбента марки «Силохром С-120» для общей популяции лейкоцитов;

на фиг. 3. - представлена диаграмма скоростно-временного адгезивного профиля (СВАП) гемоконтактных препаратов СКТ-6А ВЧ и кремнеземного сорбента марки
10 «Силохром С-120» для гранулоцитов;

на фиг. 4. - представлена диаграмма скоростно-временного адгезивного профиля (СВАП) гемоконтактных препаратов СКТ-6А ВЧ и кремнеземного сорбента марки «Силохром С-120» для агранулоцитов.

Исследования иллюстрируются следующими примерами.

15 Пример №1. Сравнение СВАП СКТ-6А ВЧ и СВАП «Силохром С-120» для тромбоцитов крови (фиг. 1).

Прежде всего обращает на себя внимание тот факт, что временной профиль адгезии тромбоцитов на кремнеземном сорбенте марки «Силохром С-120» значительно отличается от временного профиля адгезии этих клеток на угле СКТ-6А ВЧ. Разница
20 заключается в том, что процесс преобладания адгезии клеток на кремнеземе укладывается в первые 5 мин взаимодействия с ним крови, то есть от начала контакта до первой реперной точки - 5 мин. В отличие от угля СКТ-6А ВЧ, на котором процесс преобладания адгезии тромбоцитов продолжается до 20 минут контакта, на кремнеземном сорбенте марки «Силохром С-120» сразу после 5-ти минутного
25 взаимодействия процесс отлипания клеток от сорбента становится ведущим и длится до окончания эксперимента (60 мин). Что касается скорости на кремнеземном сорбенте марки «Силохром С-120» адгезии тромбоцитов, то она существенно ($p < 0,05$) выше на кремнеземном сорбенте марки «Силохром С-120» ($30,6 \pm 1,62 \times 10$ в 3 кл/мкл/мин) (СКТ-6А ВЧ - $21,2 \pm 1,47 \times 10$ в 3 кл/мкл/мин). Если сравнивать средние скорости отлипания
30 клеток от сорбентов, то эта скорость примерно в 2 раза выше на кремнеземе (СКТ-6А ВЧ - $(-1,02 \pm 0,122 \times 10$ в 3 кл/мкл/мин); «Силохром С-120» - $(-2,02 \pm 0,093 \times 10$ в 3 кл/мкл/мин)), при этом данные различия достоверны ($p < 0,05$). Таким образом СВАП кремнеземного сорбента «Силохром С-120» для тромбоцитов отличается от СВАП углеродного сорбента СКТ-6А ВЧ как по временным характеристикам, так и по силе
35 активационного воздействия.

Пример №2. Сравнение СВАП СКТ-6А ВЧ и СВАП «Силохрома С-120» для общей популяции лейкоцитов крови (фиг. 2).

Сравнение СВАП сорбентов СКТ-6А ВЧ и «Силохрома С-120» показало полное совпадение временных характеристик адгезивных профилей для общей популяции
40 лейкоцитов. Существуют три идентичных реперных точки в этих профилях - 5, 20 и 60 мин. В период 0-5 мин идет интенсивная адгезия клеток на обоих сорбентах; 0-20 мин - в этот период еще преобладает процесс адгезии лейкоцитов; 20-60 мин - наоборот, в этом временном промежутке доминирует процесс отлипания клеток. Что касается числовых значений скорости адгезии лейкоцитов, то в первые 5 мин она более чем в
45 1,5 раза выше на кремнеземе (СКТ-6А ВЧ - $310,6 \pm 43,2$ кл/мкл/мин; «Силохром С-120» - $501,0 \pm 44,41$ кл/мкл/мин) ($p < 0,05$). В период 0-20 мин скорости адгезии лейкоцитов на обоих сорбентах практически одинаковые и достоверно не отличаются (СКТ-6А ВЧ -- $126,8 \pm 13,3$ кл/мкл/мин; «Силохром С-120» -- $134,0 \pm 10,50$ кл/мкл/мин) ($p > 0,05$). При

анализе скорости отлипания клеток в период 20-60 мин просматривается тенденция к более быстрому уходу клеток с угольного сорбента ($-22,4 \pm 6,17$ кл/мкл/мин) по сравнению с «Силохромом С-120» ($-13,4 \pm 3,92$ кл/мкл/мин), хотя различия в данном случае не существенны ($p > 0,05$). Таким образом, для лейкоцитов в отличие от тромбоцитов определен «классический» профиль их реакции на контактное взаимодействие крови с «Силохромом С-120», который характерен для углеродного сорбента СКТ-6А ВЧ. Однако скоростные характеристики этого взаимодействия крови с кремнеземом в первые 5 мин существенно выше, что свидетельствует о его более выраженных активационных возможностях.

Пример №3. Сравнение СВАП СКТ-6А ВЧ и СВАП «Силохрома С-120» для гранулоцитов крови (фиг. 3).

Все лейкоциты крови условно могут быть разделены на гранулоциты и агранулоциты. В лейкоцитарной формуле крови преобладают гранулоциты. Поэтому скоростно-временной адгезивный профиль на исследованных сорбентах для гранулоцитов полностью совпадает с профилем, характерным для общей популяции лейкоцитов. Отмечаются те же тенденции в развитии реакции и те же временные точки, с той лишь разницей, что во всех периодах регистрации скорости адгезии гранулоцитов полученные показатели на сравниваемых сорбентах несколько ниже и достоверно не различаются между собой ($p > 0,05$). Скорости адгезии для гранулоцитов: период 0-5 мин -- СКТ-6А ВЧ - $255, \pm 38,87$ кл/мкл/мин, «Силохром С-120» - $366,4 \pm 35,09$ кл/мкл/мин ($p > 0,05$); период 0-20 мин -- СКТ-6А ВЧ - $81,6 \pm 10,29$ кл/мкл/мин, «Силохром С-120» - $111,2 \pm 8,34$ кл/мкл/мин ($p > 0,05$); период 20-60 мин -- СКТ-6А ВЧ - ($-15,9 \pm 3,27$ кл/мкл/мин), «Силохром С-120» - ($-9,9 \pm 3,36$ кл/мкл/мин) ($p > 0,05$). Таким образом, профиль реакции гранулоцитов повторяет профиль общей популяции лейкоцитов.

Пример №4. Сравнение СВАП СКТ-6А ВЧ и СВАП «Силохрома С-120» для агранулоцитов крови (фиг. 4).

Агранулоцитов в крови значительно меньше, чем гранулоцитов. Кроме того, у некоторых субпопуляций агранулоцитов адгезивный аппарат клеток выражен слабее, поэтому можно предположить, что скорости адгезии этих клеток будут меньше. Анализ показал, что временной профиль агранулоцитов совершенно идентичен профилю общей популяции лейкоцитов, но числовые величины значительно меньше. К тому же у данной субпопуляции клеток скорость адгезии в первые 5 мин на кремнеземе ниже, чем на угле, правда эти различия не достоверны ($p > 0,05$) (СКТ-6А ВЧ - $130,0 \pm 16,68$ кл/мкл/мин; «Силохром С-120» - $98,6 \pm 11,05$ кл/мкл/мин). Ниже она и во второй временной период (0-20 мин) (СКТ-6А ВЧ -- $42,6 \pm 5,09$ кл/мкл/мин; «Силохром С-120» -- $31,7 \pm 5,69$ кл/мкл/мин) ($p > 0,05$). В период преобладания отлипания клеток от сорбентов (20-60 мин) скорости адгезии клеток на разных препаратах примерно одинаковые (СКТ-6А ВЧ - ($-3,4 \pm 0,68$ кл/мкл/мин); «Силохром С-120» ($-3,1 \pm 0,62$ кл/мкл/мин)) ($p > 0,05$). Таким образом, для агранулоцитов отмечается тенденция, когда скорости адгезии этих клеток более выражены для углеродного сорбента по сравнению с гранулированным кремнеземом.

Таким образом, сравнение скоростно-временных адгезивных профилей СКТ-6А ВЧ и кремнеземного сорбента марки «Силохром С-120» показало, что для тромбоцитов эти профили не совпадают по временным периодам. Для кремнеземного сорбента марки «Силохром С-120» адгезия клеток к сорбенту идет очень интенсивно и преобладание этого процесса завершается в первые 5 мин гемоконтакта. Получается, что кремнеземный сорбент марки «Силохром С-120» более мощный активатор тромбоцитов, о чем свидетельствует и достоверное увеличение скорости адгезии этих

клеток на 44,3% по сравнению с угольным сорбентом СКТ-6А ВЧ. Все остальное время контакта крови с кремнеземным сорбентом марки «Силохром С-120» преобладает процесс отлипания тромбоцитов от препарата и возвращение клеток в жидкую фазу крови. Причем скорость этого процесса в данный временной период для кремнеземного сорбента марки «Силохром С-120» существенно выше, чем для угольного сорбента СКТ-6А ВЧ, и длится для кремнезема на 15 мин больше. Реакция лейкоцитов на контактное взаимодействие крови с кремнеземным сорбентом марки «Силохром С-120» также более выраженная. В период 0-5 мин скорость адгезии лейкоцитов существенно выше по сравнению с угольным сорбентом. Это также свидетельствует о более выраженной активационной способности кремнезема для лейкоцитов крови. В отличие от тромбоцитов временные профили двух исследованных сорбентов для лейкоцитов и их субпопуляций (гранулоцитов и агранулоцитов) полностью совпадают по реакции клеток на контакт. Однако по скорости адгезии общей популяции лейкоцитов они существенно различаются только в первый временной период (0-5 мин), чего нельзя сказать о других временных интервалах. Достоверных различий при анализе скорости адгезии гранулоцитов и агранулоцитов на сравниваемых сорбентах не обнаружено. Значит для получения более выраженного активационного эффекта надо обратить внимание на первые минуты взаимодействия сорбента с кровью. Это справедливо как для тромбоцитов, так и для лейкоцитов и их субпопуляций, так как наибольший активационный эффект развивается именно в этот период у всех популяций клеток, обладающих адгезивными свойствами.

Таким образом исследования показали, что гранулированный кремнеземный сорбент марки «Силохром С-120» может быть использован в качестве контактного гемоактиватора клеточных элементов крови при лечении различных заболеваний методом малообъемной гемоперфузии.

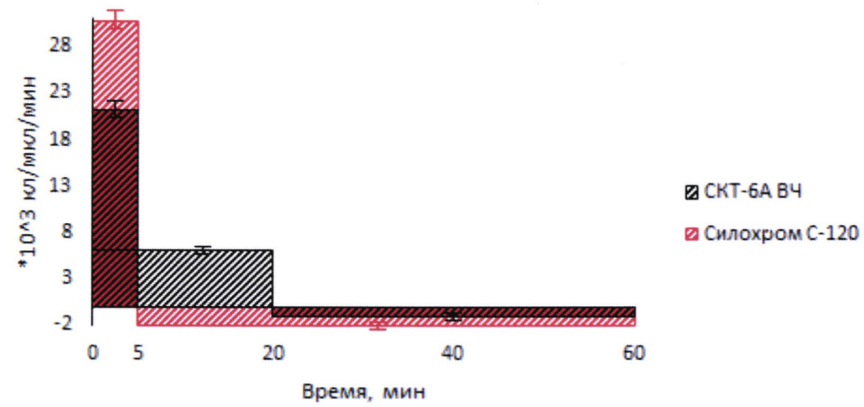
Заявитель просит рассмотреть представленные материалы заявки «Применение гранул кремнеземного сорбента марки «Силохром С-120» в качестве контактного гемоактиватора клеточных элементов крови» на предмет выдачи патента РФ на изобретение.

(57) Формула изобретения

Применение гранул кремнеземного сорбента марки "Силохром" С-120 в качестве контактного гемоактиватора клеточных элементов крови с предварительным расчетом скоростно-временного адгезивного профиля для разработки оптимальной схемы лечебного воздействия при проведении малообъемной гемоперфузии.

1

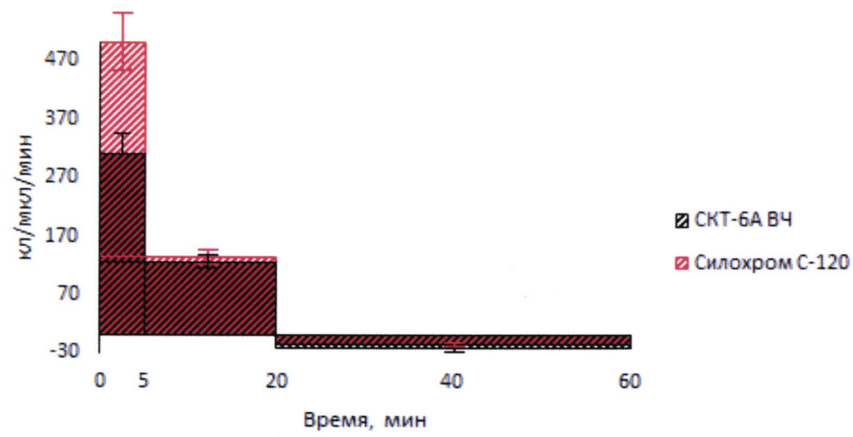
Скоростно-временной адгезивный профиль сорбентов СКТ-6А ВЧ и
Силохрома С-120 для тромбоцитов



Фиг. 1

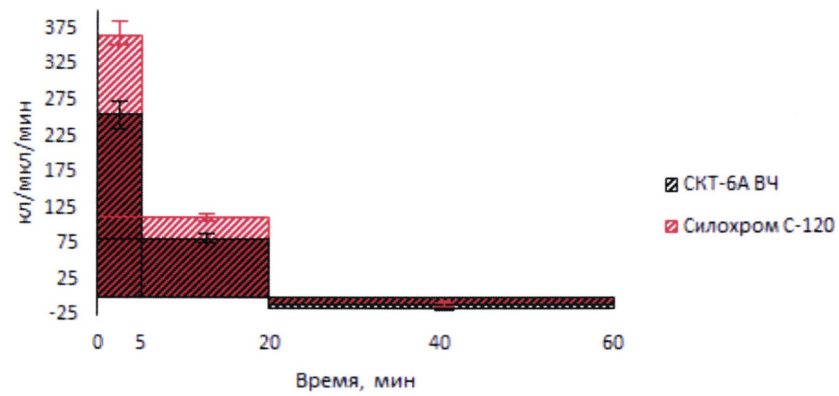
2

Скоростно-временной адгезивный профиль сорбентов СКТ-6А ВЧ и
Силохрома С-120 для лейкоцитов



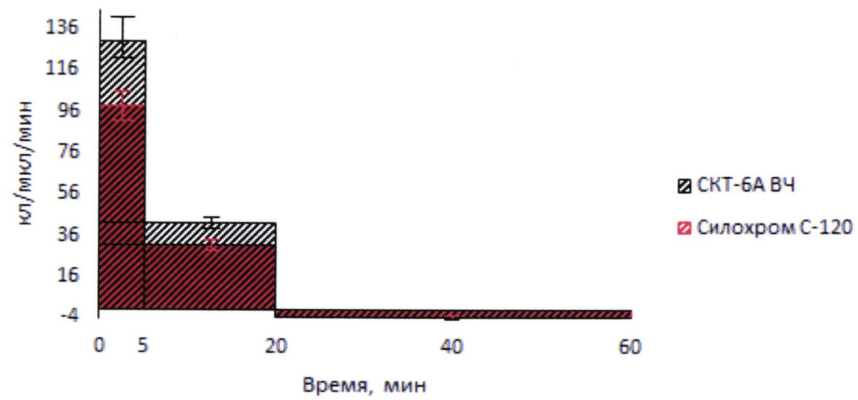
Фиг. 2

Скоростно-временной адгезивный профиль сорбентов СКТ-6А ВЧ и
Силохрома С-120 для гранулоцитов



Фиг. 3

**Скоростно-временной адгезивный профиль сорбентов СКТ-6А ВЧ и
Силохрома С-120 для агранулоцитов**



Фиг. 4