

УДК 541.64:539.2

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ, СОРБЦИОННЫЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ФИБРОИНА КОКОНОВ ШЕЛКОПРЯДА BOMBUX MORI И ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ГЕМОСОРБЕНТ НА ЕГО ОСНОВЕ

© 2023 г. А. А. Сарымсаков^а, С. С. Ярматов^а, Х. Э. Юнусов^{а,*}

^аИнститут химии и физики полимеров Академии наук Республики Узбекистан
100128, Ташкент, ул. А. Кадыри 76, Узбекистан

*e-mail: haydar-yunusov@rambler.ru

Поступила в редакцию 14.02.2023 г.

После доработки 17.04.2023 г.

Принята к публикации 03.05.2023 г.

На основе фиброина, выделенного из коконов шелкопряда *Bombyx mori*, получены полифункциональные гемосорбенты для детоксикации крови и сыворотки крови. Проведены их физико-химические и морфологические исследования, изучены сорбционные свойства. Показано, что полученные гемосорбенты имеют высокую сорбционную активность. По сорбционной активности гемосорбент на основе фиброина, обработанного ультразвуком и сверхвысокочастотным облучением, превосходит серийно выпускаемый “Научно-производственным предприятием Биотех-М” гемосорбент ВНИИТУ-1 в колонке для гемосорбции “Гемос®-КС”.

DOI: 10.31857/S230811202370044X, EDN: ZGJUWS

ВВЕДЕНИЕ

Гемосорбенты представляют собой отдельную группу медицинских препаратов и изделий, предназначенных для детоксикации крови, плазмы и лечения ряда социально значимых заболеваний [1]. Важными параметрами эффективности гемосорбентов являются их селективность и сорбционная активность [2].

Первыми сорбентами для детоксикации крови и ее сыворотки были материалы на основе активированного угля [3], способные удалять разнообразные токсичные молекулы-экзотоксины, цитокины, провоспалительные медиаторы, продукты бактериальной природы, возникающие при распаде клеток [4, 5]. В зависимости от размера, формы и объема пор угольные сорбенты проявляют сорбционную активность [6] по отношению к “среднемолекулярным” токсинам с молекулярной массой от 500 до 5000 и “высокомолекулярным” токсинам с молекулярной массой от 10×10^3 до 50×10^3 . К таким сорбентам относят и целый ряд полимерных селективных сорбентов, которые имеют низкую эффективность и специфичность, хотя и позволяют удалять достаточно широкий круг токсичных соединений [7]. В последние годы растет интерес к разработке селективных сорбентов, предназначенных для избирательного удаления токсинов определенной струк-

туры, включая токсичные метаболиты, без значительного воздействия на жизненно важные компоненты крови [8]. Они представляют собой синтетические и модифицированные природные материалы с иммобилизованными на их поверхности лигандами, обладающими высокой аффинностью к удаляемому соединению или сложной молекуле, в том числе бактериальным эндотоксинам — липополисахаридам [9].

Использование органических полимеров в качестве сорбентов, открывает широкие возможности их химической модификации с целью придания селективности и других требуемых свойств [10]. Сорбенты, предназначенные для экстракорпоральной детоксикации крови и ее сыворотки, должны удовлетворять двум основным требованиям. Во-первых, они должны эффективно выводить вредные вещества из крови или плазмы; во-вторых, они не должны травмировать форменные элементы крови и быть гемосовместимыми [11].

Селективные полимерные медицинские сорбенты, используемые для экстракорпоральной детоксикации крови, получают из сшитых синтетических и природных полимеров с полифункциональными группами [12, 13]. К селективным могут быть отнесены сорбенты с доказанной способностью удалять определенные токсины из крови. Удаление токсинов основано на высоко-

специфичных аффинных взаимодействиях между специфическим лигандом, например антителом, и удаляемой молекулой токсина, а также на менее специфичных, но достаточно разнообразных физико-химических взаимодействиях, называемых “полуселективная сорбция”. Сравнение различных плазмо- и гемосорбентов, предназначенных для удаления токсинов из крови, позволяет сделать вывод о том, что наиболее целесообразным является использование в качестве лигандов антител, так как это способствует повышению селективности, биосовместимости и стабильности сорбционной системы [14, 15].

Натуральный шелк представляет собой органотропный природный нетоксичный полифункциональный полимер, который применяется в хирургической практике в качестве шовной нити [16].

Цель настоящей работы – выявление условий выделения фиброина шелка из коконов шелкопряда *Bombyx mori*, создание на его основе гемосорбента для детоксикации крови и сыворотки крови, а также определение его физико-химических, морфологических и сорбционных характеристик.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Объектом исследований служили некондиционные коконы *Bombyx mori*, производимые Обществом с ограниченной ответственностью “Inter Silk Pro” (Узбекистан). Основные используемые реактивы были приобретены у фирмы “Sigma Aldrich”. К ним относятся спирт этиловый (96.0%, кат. № 1.59010), бензол (99.9%, кат. № 270790), витамин В₁₂, C₆₃H₈₈CON₁₄O₁₄P (кат. № V6629, 98.0%), литий хлорид (кат. № 203637, 98.0%) и диметилформамид (кат. № 227056, 99.8%).

Очистку коконов *Bombyx mori* от жировосковых и неорганических примесей осуществляли по методике [17]. Минеральные примеси удаляли из шелковых отходов с помощью водного раствора этанола (70 об. %). Промывку проводили при комнатной температуре до полного удаления примесей. Наличие ионов Cl[–] в фильтрате контролировали качественной реакцией с AgNO₃. Степень чистоты продукта определяли по ГОСТ 5556-81.

С целью получения чистого фиброина шелковые нити подвергали гидролизу в водной среде при температуре 110°C и давлении 0.143 МПа в течение 24 ч [18]. Выход чистого фиброина составил 70.2 мас. %. Степень чистоты фиброина оценивали по отсутствию водорастворимого серицина в гидролизате.

Морфологические характеристики поверхности фиброина и гемосорбента на его основе изу-

чали на сканирующем электронном микроскопе “SEM-EVOMA 10” (Германия).

Для повышения сорбционной активности полученного фиброина его повторно гидролизовали в среде чистой воды при температуре в диапазоне 130–230°C и давлении 0.145–0.60 МПа с последующим ультразвуковым диспергированием в течение 1–15 мин и сверхвысокочастотным облучением в течение 1–15 мин. Ультразвуковое диспергирование осуществляли на приборе “УЗДН-1 У-4,2” (Россия), сверхвысокочастотное облучение – на СВЧ-установке “УОМО-Т150” (Россия). Далее продукт промывали водой и подвергали лиофильной сушке при температуре –50°C на установке “ВК-FD 10” (Германия).

Молекулярную массу фиброина оценивали вискозиметрически [19] и электрофоретически [20]. Для определения молекулярной массы вискозиметрическим методом готовили 0.5%-ный раствор фиброина в 2.5 М растворе LiCl в ДМФА. Характеристическую вязкость раствора $[\eta]$ измеряли в вискозиметре Уббелюде при 25°C. Молекулярную массу M фиброина рассчитывали по формуле Марка–Куна–Хаувинка

$$[\eta] = KM^\alpha \quad (1)$$

Соответствующие условиям эксперимента коэффициенты K и α имели следующие значения: $\alpha = 0.91$, $K = 1.23 \times 10^{-3}$ [19].

Для определения молекулярной массы электрофоретическим методом к 130 мг отмытого шелка добавляли раствор, содержащий 389 мг CaCl₂, 388 мкл C₂H₅ОН и 544 мкл Н₂О на 1 мл раствора. Смесь нагревали 5 ч на водяной бане до полного растворения шелка. Полученный раствор центрифугировали в течение 7 мин при центробежном ускорении 12100 g. Супернатант диализовали против 500 мл бидистиллированной воды; процесс проводили в пять смен по 30 мин. Раствор фиброина после диализа повторно центрифугировали еще 7 мин при ускорении 12100 g. Концентрацию фиброина находили спектрофотометрически при длине волны 280 нм, молярный коэффициент экстинкции принимали равным 473480 М^{–1} см^{–1}, что соответствует теоретически рассчитанному по аминокислотной последовательности коэффициенту экстинкции тяжелой цепи фиброина шелка (номер P05790 в базе данных UniProt) [21].

Сорбционные свойства по отношению к витамину В₁₂ [22] изучали в статических и динамических условиях при 37°C. Сорбцию веществ на образцах сорбента в зависимости от времени контакта изучали следующим образом: к навеске образца чистого фиброина и гемосорбента на его основе 1.0000 ± 0.0002 г добавляли 25 мл раствора витамина В₁₂ с концентрацией 0.50 ± 0.02 мг/мл и измеряли количество сорбата в растворе по исте-

чении 60 мин. Концентрацию веществ в растворе определяли до и после проведения сорбции при соответствующей длине волны. Длина волны для раствора витамина B₁₂ составляла 360 нм, толщина кюветы — 10 мм.

Статическую обменную емкость сорбента E (мг/г) рассчитывали по формуле

$$E = \frac{(C_0 - C_e) \times V}{m}, \quad (2)$$

где C_0 и C_e — начальная и равновесная концентрации раствора, мг/л; V — объем раствора, л; m — количество сорбента, г.

Зависимость сорбции веществ-маркеров от их концентрации в растворе изучали при установленном времени равновесия. К навеске образца сорбента 1.0000 ± 0.0002 г добавляли 25 мл раствора витамина B₁₂ с концентрацией от 0.004 до 0.50 ± 0.02 мг/мл и измеряли количество сорбата. Концентрацию веществ в растворе определяли спектрофотометрически до и после проведения сорбции при длине волны 360 нм и толщине кюветы 10 мм. Рассчитывали значения статической обменной емкости и строили зависимость сорбции веществ-маркеров от их концентрации в растворе. Для определения рабочего диапазона концентраций растворов сорбатов, в которых сохраняется линейная зависимость между концентрацией раствора и оптической плотностью, был построен градуировочный график. Для раствора витамина B₁₂ градуировочная зависимость является линейной и в интервале концентраций 0.010–0.500 мг/мл описывается уравнением

$$y = 20.552x - 0.0705 \quad (3)$$

Сорбционную активность гемосорбента по отношению к сыворотке крови оценивали по методике [13].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С целью предварительной очистки от минеральных и жирно-восковых примесей коконы шелкопряда *Bombyx mori* промывали полярным растворителем этиловым спиртом и неполярным растворителем бензолом. На первом этапе коконы шелкопряда трехкратно промывали этиловым спиртом при модуле 1 : 10 и температуре 30–50°C в течение 25 мин, на втором этапе аналогично промывали бензолом. Степень чистоты коконов шелкопряда определяли по ГОСТ 5556-81, результаты определения степени чистоты представлены табл. 1. Как видно, с повышением температуры и продолжительности последовательной промывки коконов шелкопряда этиловым спиртом и бензолом увеличивается степень чистоты продукта. При доведении температуры среды до 50°C и продолжительности промывки до 60 мин степень чистоты достигает 99.9%.

Таблица 1. Влияние температуры и продолжительности последовательной промывки коконов шелкопряда *Bombyx mori* этиловым спиртом и бензолом на степень чистоты продукта

Температура, °C	Время, мин	Степень чистоты продукта, %
30	30	97.1
	60	97.7
	120	97.9
40	30	97.6
	60	98.4
	120	98.8
50	30	98.3
	60	99.9
	120	99.9

Результаты элементного анализа волокон коконов шелкопряда *Bombyx mori*, освобожденных от жировосковых и минеральных примесей, свидетельствуют о наличии углерода, кислорода, азота и отсутствии минеральных примесей. Полученные данные представлены на рис. 1. Степень чистоты фиброина определена посредством установления его элементного состава на энергодисперсионном элементном анализаторе “Aztec Energy Advanced X-act SDD” (“Oxford Instrument”).

Исследовано влияние времени гидролиза на физико-химические и сорбционные свойства гидролизованного фиброина (табл. 2). Из табл. 2 следует, что с увеличением времени гидролиза до 5 мин выход фиброина уменьшается до 92.5%, а объем микро- и мезопор возрастает до 0.123×10^{-3} и 0.006×10^{-3} м³/кг соответственно, что объясняется вымыванием серицина из структуры волокон коконов. При увеличении времени гидролиза до 20 мин выход фиброина понижается до 88.1%. При этом объем микро- и мезопор уменьшается до 0.103×10^{-3} и 0.003×10^{-3} м³/кг соответственно, что, видимо, объясняется сужением микро- и мезопор за счет уплотнения структуры гидролизованных волокон коконов.

Результаты исследований на сканирующем электронном микроскопе представлены на рис. 2. Как видно, поверхность исходных волокон фиброина шелка ровная и не имеет морфологических изменений. После гидролиза волокон фиброина шелка в водной среде в течение 5 мин при температуре 130°C в них обнаружены микропоры (рис. 2б), формируемые за счет “взрывного” удаления паров сорбированной воды при СВЧ-облучении. Таким образом, электронно-микроскопический анализ шелковых нитей показывает, что за счет удаления серицина при обработке нитей в водной среде в течение 5 мин при 130°C и давле-

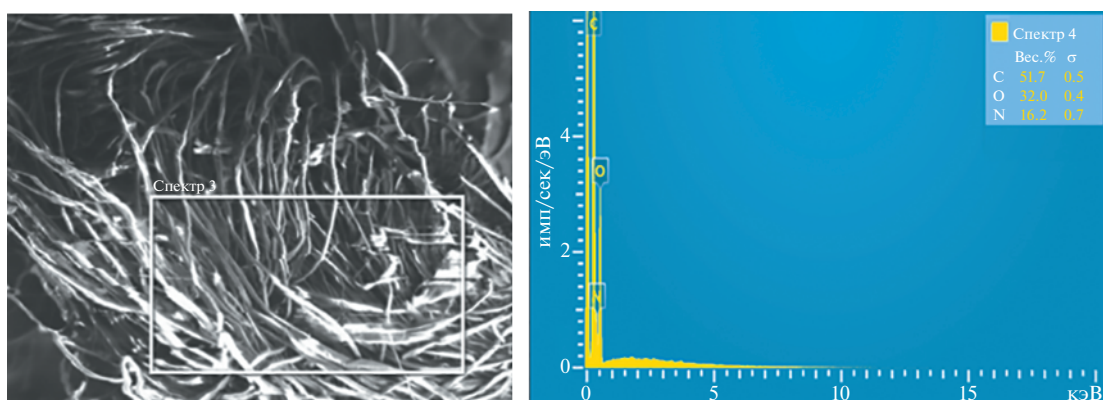


Рис. 1. Результаты элементного анализа коконов шелкопряда *Bombyx mori*, очищенных от минеральных и жировосковых примесей. На микрофотографии слева прямоугольником выделена анализируемая область. Цветные рисунки можно посмотреть в электронной версии.

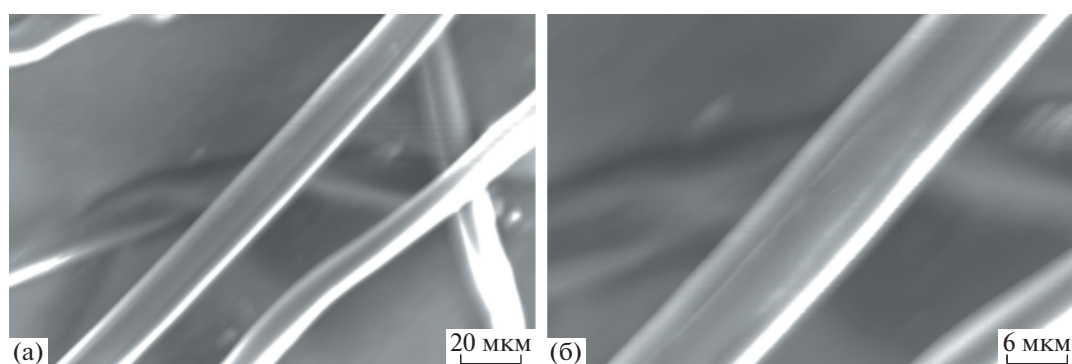


Рис. 2. Электронно-микроскопические снимки волокна фиброина до (а) и после гидролиза (б).

нии 0.145 МПа на поверхности волокон фиброина появляются полости (рис. 2).

Состав гидролизата гидролизованного фиброина исследовали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [23]. На основании данных хроматографии был сделан вывод о том, что в процессе гидролиза фиброина образуются водорастворимые олигопептиды и свободные

аминокислоты, а молекулярная масса гидролизованного фиброина уменьшается с 340×10^3 до 280×10^3 . Такой фиброин не может быть использован в качестве сорбента, поскольку его сорбционная активность составляет 3.6 мг/г и не соответствует требованиям, предъявляемым к промышленным гемосорбентам.

Таблица 2. Зависимость сорбции витамина B_{12} от условий гидролиза коконов шелкопряда *Bombyx mori*

Время гидролиза, мин	Потеря массы после гидролиза, %	Выход фиброина	Концентрация сорбированного витамина B_{12} , мг/л	Количество сорбированного витамина B_{12} , %	Объем пор, $W_0 \times 10^3$, м ³ /кг		
					микропоры	мезопоры	объем насыщения
—	—	100	78.1	43.4	0.117	0.004	0.026
3	6.1	93.9	82.1	45.6	0.118	0.005	0.027
5	7.5	92.5	85.0	47.2	0.123	0.006	0.029
10	9.7	90.3	89.1	49.5	0.112	0.005	0.028
20	11.9	88.1	97.0	53.9	0.103	0.003	0.026

Примечание. Исходная концентрация витамина B_{12} 180 мг/мл, температура 130°C.

Таблица 3. Зависимость сорбции витамина В₁₂ от времени УЗ-диспергирования гидролизованного фиброина

Время УЗ-диспергирования, мин	Потеря массы сорбента после УЗ-диспергирования, %	Концентрация сорбированного витамина В ₁₂ , мг/л	Количество сорбированного витамина В ₁₂ , %	Объем пор, $W_0 \times 10^3$, м ³ /кг		
				микропоры	мезопоры	объем насыщения
1	6.0	127.9	71.1	0.117	0.004	0.026
3	6.1	129.5	71.9	0.118	0.005	0.027
5	7.5	136.9	76.1	0.123	0.006	0.029
10	9.7	126.9	70.5	0.112	0.005	0.028
20	11.9	124.0	68.9	0.103	0.003	0.026

Примечание. Исходная концентрация витамина В₁₂ 180 мг/мл.

Для увеличения сорбционной активности фиброина, проведены исследования возможности увеличения объема и размеров пор методом ультразвукового диспергирования в процессе гидролиза в водной среде. Результаты исследований представлены в табл. 3. Видно, что в зависимости от времени ультразвукового воздействия в процессе диспергирования гидролизованного фиброина меняется суммарный объем пор и выход продукта. С увеличением времени диспергирования сорбционная активность по отношению к витамину В₁₂ снижается. Данный факт, по-видимому, объясняется закрытием части пор, образованных в процессе диспергирования фиброина, в результате вымывания аморфных фрагментов и равномерного расположения кристаллических фрагментов фиброина. При электронно-микроскопическом анализе гемосорбента, полученного путем гидролиза и модификации воздействием ультразвукового диспергирования в водной среде при высокой температуре и давлении, обнаружено утолщение фиброиновых волокон (рис. 3б).

При СВЧ-облучении диспергированных ультразвуком образцов фиброина молекулы воды,

содержащиеся внутри волокон, переходят в состояние пара, и вследствие “разрыва” структуры волокон образуются поры. В этих порах за счет гидролиза боковых цепей макромолекул фиброина формируются функциональные карбоксильные группы и аминогруппы в свободном состоянии [24].

Путем модификации гидролизованного фиброина ультразвуковым диспергированием и СВЧ-облучением были получены волокнистые полифункциональные гемосорбенты с высокими сорбционными характеристиками. Результаты представлены в табл. 4. Установлено, что СВЧ-облучение набухшего фиброина способствует увеличению объема пор в 4 раза из-за “взрывного” удаления воды из структуры элементарных волокон фиброина. Гемосорбент, представляющий собой модифицированный под воздействием УЗ-диспергирования и СВЧ-облучения гидролизанный фиброин, в модельных системах сорбирует до 95% витамина В₁₂.

На основании результатов электронно-микроскопического анализа шелковых нитей сделано заключение, что за счет удаления серицина при

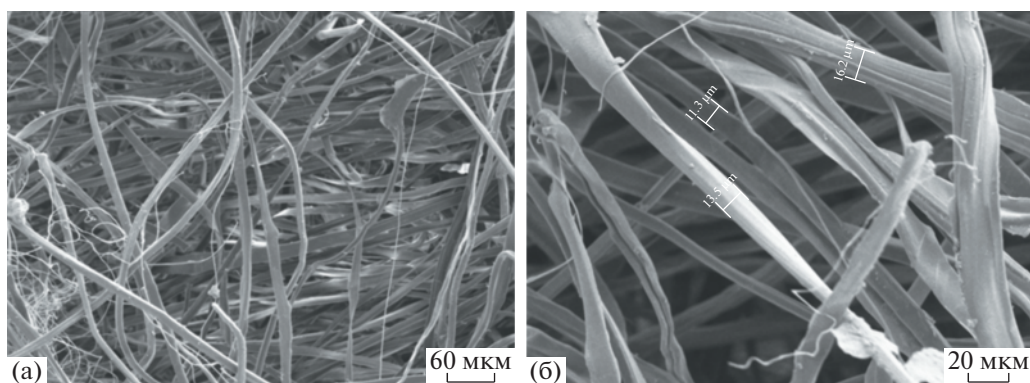


Рис. 3. Электронно-микроскопические снимки модифицированного с помощью воздействия ультразвука фиброина при разном увеличении: а — волокна фиброина после воздействия УЗ-диспергирования, б — элементарные волокна фиброина.

Таблица 4. Зависимость сорбции витамина В₁₂ от условий УЗ-диспергирования и СВЧ-облучения

Время УЗ-диспергирования и СВЧ-облучения, мин	Потеря массы сорбента, %	Концентрация витамина В ₁₂ после сорбции, мг/л	Концентрация сорбированного витамина В ₁₂ , мг/л	Количество сорбированного витамина В ₁₂ , %	Состояние гидролизованного фиброина
1	7.8	41.4	138.6	77.0	Волокно
3	8.2	37.8	142.2	79.0	«
5	10.6	31.5	148.5	82.5	«
10	15.8	14.4	165.6	92.0	«
20	35.6	9.0	171.0	95.0	Частично волокно
30	—	—	—	—	Порошок

Примечание. Сверхвысокочастотное облучение 2450 МГц и мощность 800 Вт, исходная концентрация витамина В₁₂ 180 мг/мл., прочерк — не определяли, поскольку фиброин в виде порошка не может быть использован в качестве гемосорбента.

обработке нитей в водной среде при высокой температуре и давлении на поверхности волокон фиброина появляются полости (рис. 4а). При воздействии СВЧ-облучения в водной среде при высокой температуре возникают поры в результате “взрывного” удаления паров сорбированной воды (рис. 4б).

Молекулярная масса гемосорбента на основе повторно гидролизованного и модифицированного фиброина была определена вискозиметрическим методом. Установлено, что в процессе модификации молекулярная масса фиброина уменьшается с 350×10^3 до 210×10^3 .

Далее методом электрофореза исследовали 0.1%-ный водный раствор волокнистого полифункционального гемосорбента [25]. Результаты исследования представлены в табл. 5. Как видно, гемосорбент на основе гидролизованного фиброина, полученный при воздействии физических факторов, состоит из фракций фиброина с раз-

личной молекулярной массой. Среднемассовая молекулярная масса гемосорбента (210×10^3) близка к молекулярной массе, определенной вискозиметрическим методом.

Нами разработана специальная колонка с фильтром для гемосорбции крови. На основании результатов проведенных исследований найдены оптимальные условия наполнения колонки гемосорбентом: диаметр колонки 30 мм, высота наполнения колонки 350 мм, плотность упаковки сорбента в колонке 0.4 г/см³. При таких условиях наполнения колонки эффективность сорбции витамина В₁₂ составила 95%. Полученный гемосорбент на основе фиброина шелка подвергнут медико-биологическим испытаниям. Результаты исследований сорбционной активности гемосорбента при очистке сыворотки крови приведены в табл. 6.

Сорбционные свойства гемосорбента на основе фиброина, полученного ультразвуковым диспер-

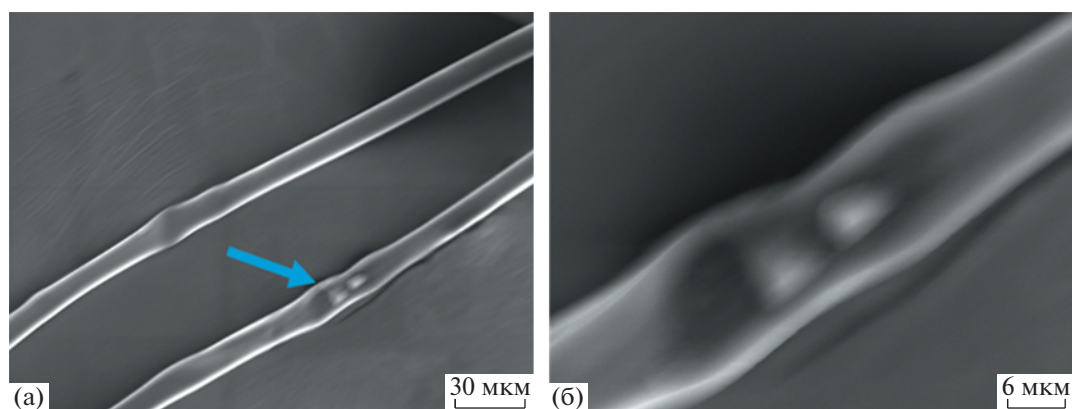


Рис. 4. Электронно-микроскопические снимки гемосорбента после воздействия СВЧ-облучения при разном увеличении: а — волокна фиброина после воздействия СВЧ-облучения, б — элементарное волокно фиброина с микропорами. Стрелкой показаны микропоры.

Таблица 5. Молекулярные массы фракций фиброина, определенные методом электрофореза

$M \times 10^{-3}$	
маркер	гемосорбент
20	—
25	—
30	—
40	—
50	—
60	—
80	—
100	105
120	—
160	162
220	220
270	290
320	320
350	350

гированием с последующим СВЧ-облучением, сравнивали с промышленным угольным гемосорбентом ВНИИТУ-1 в колонке для гемосорбции

“Гемос®-КС” (НПП “Биотех-М”). Результаты представлены в табл. 7, из которой следует, что полученный в оптимальных условиях гемосорбент на основе гидролизованного в замкнутой водной среде фиброина шелка имеет большую сорбционную активность по сравнению с промышленным угольным сорбентом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании выполненных исследований разработана методика очистки натуральных шелковых волокон от жировосковых примесей и неорганических соединений путем последовательной обработки волокон полярными и неполярными органическими растворителями. Путем гидролиза очищенных образцов натурального шелка в замкнутой водной среде получены образцы серицина и фиброина высокой степени чистоты. Химическими и физико-химическими методами доказано образование микро- и мезопор в результате гидролиза фиброина с последующим ультразвуковым диспергированием и обработкой сверхвысокочастотным излучением. Установлено увеличение сорбционной активности в ряду фиброин—гидролизированный фиброин—модифицированный фиброин, что объясняется изменением физической структуры фиброина и содержания в нем реакционно активных функциональ-

Таблица 6. Определение сорбционной активности гемосорбента в сыворотке крови

Сорбат	Единица измерения	Количество сорбата в сыворотке	
		до сорбции	после сорбции
Глюкоза	ммоль/л	6.5	1.7
Мочевина	ммоль/л	9.6	2.3
Креатинин	мкмоль/л	209.0	53.0
Амилаза	ЕД*	70.0	18.0
Холестерин	ммоль/л	4.3	1.1
Общий белок	г/л	65.0	17.5
АСТ	ЕД*	80.0	23.0
АЛТ	ЕД*	88.0	25.0
Общий билирубин	мкмоль/л	18.0	4.5

* Единица действия.

Таблица 7. Сравнение сорбционной активности гемосорбента, полученного из фиброина шелка, и промышленного угольного гемосорбента ВНИИТУ-1 в колонке для гемосорбции “Гемос®-КС” (“Научно-производственное предприятие “Биотех-М”)

Гемосорбент	Емкость, мг/г		
	креатинин	витамин В ₁₂	билирубин
ВНИИТУ-1 в колонке “Гемос®-КС”	27.12	6.06	0.16
На основе фиброина шелка	78.0	6.60	4.05

ных групп. Показано, что по сорбционным свойствам гемосорбент на основе фиброина не уступает промышленному угольному гемосорбенту ВНИИТУ-1 в колонке для гемосорбции “Гемос®-КС” (НПП “Биотех-М”).

Работа выполнена при финансовой поддержке программы научно-исследовательских работ Института химии и физики полимеров Академии наук Республики Узбекистан на 2020–2024 годы “Фундаментальные аспекты создания наноструктурных полимерных форм лекарственных средств и изделий медицинского назначения – будущее наночастиц в организме”.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Qingsi L.I., Lei Zhang.* // CIESC J.2020. V. 71(S2). P. 17.
2. *Морозов А.С., Бессонов И.В., Нуждина А.В., Писарев В.М.* // Gen. Reanimatol. 2016. V. 12. № 6. С. 85.
3. *Санкова А.О., Царькова Т.Г., Горончаровская И.В.* // Успехи в химии и хим. технологии. 2017. Т. 31. № 6. С. 18.
4. *Якубцевич Р.Э., Белявский Н.В.* // Журн. Гродненского гос. мед. ун-та. 2021. Т. 19. № 1. С. 13.
5. *Мохова Е.К., Пальчикова В.В., Соколова Е.А., Гордиенко М.Г.* // Успехи в химии и хим. технологии. 2020. Т. 34. № 11. С. 7.
6. *Веприкова Е.В., Иванов И.П., Чесноков Н.В., Кузнецов Б.Н.* // Химия растит. сырья. 2019. № 2. С. 329.
7. *Valuev I.L., Vanchugova L.V., Obydennova I.V., Valuev L.I.* // Polymer Science B. 2022. V. 64. № 3. P. 354.
8. *Ash S.R.* // Adv. Ren. Replace Ther. 2002. V. 9. № 1. P. 14.
9. *Ronco C.* // Blood Purif. 2014. V. 37. № 1. P. 6.
10. *Kulagina G.S., Chalykh A.E., Gerasimov V.K., Chalykh K.A., Puryaeva T.P.* // Polymer Science A. 2007. V. 49. № 4. P. 425.
11. *Winchester J.F., Salsberg J.A.* // Minerva Urol. Nefrol. 2004. V. 56. № 3. P. 218.
12. *Павлова Л.А., Пастухов А.В., Копицына М.Н., Морозов А.С., Бессонов И.В., Смирнова С.Е., Багнюкова Д.А., Даванкова В.А.* // Изв. РАН. Сер. хим. 2017. № 10. С. 1894.
13. *Валуев И.Л., Валуев Л.И., Ванчугова Л.В., Обыденнова И.В.* // Прикл. биохим. микробиол. 2019. Т. 55. № 1. С. 35.
14. *Анисимова Н.Ю., Киселевский М.В., Громова Е.Г., Кузнецова Л.С.* // Медицинский алфавит. Неотложная медицина. 2011. Т. 1. № 18. С. 29.
15. *Морозов А.С., Копицына М.Н., Бессонов И.В., Карелина Н.В., Нуждина А.В., Саркисов И.Ю., Павлова Л.А., Цюрупа М.П., Блинникова З.К., Даванков В.А.* // Журн. физ. химии. 2016. Т. 90. № 12. С. 1876.
16. *Бонцевич Д.Н.* // Проблемы здоровья и экологии. 2005. № 3. С. 44.
17. *Eschanov K.O., Baltaeva M.* // JOTCSA. 2022. V. 9. № 1. P. 115.
18. *Рашидова С.Ш., Сарымсаков А.А., Ярмагов С.С., Балтаева М.М.* Пат. IAP 06273 РУз. 2020.
19. *Холмунинов А.А.* Дис. ... д-ра физ.-мат. наук. Ташкент: ИХФП АН РУз, 2008.
20. *Wöltje M., Kölbel A., Aibibu D., Cherif C.* // Int. J. Mol. Sci. 2021. V. 22. № 19. P. 10565.
21. *Сафонова Л.А., Боброва М.М., Агапова О.И., Архипова А.Ю., Гончаренко А.В., Агапов И.И.* // Вестн. трансплант. и искусств. орг. 2016. Т. 18. № 3. С. 74.
22. *Lupaşcu T., Petuhov O., Timbaliuc N., Cibotaru S., Rotaru A.* // Molecules. 2020. V. 25. № 13. P. 5.
23. *Cohen S.A., Strydom D.J.* // Analyt. Biochem. 1988. V. 174. № 1. P. 5.
24. *Сарымсаков А.А., Ярмагов С.С., Юнусов Х.Э.* // Журн. прикл. химии. 2022. Т. 95. № 7. С. 894.
25. *Остерман Л.А.* Методы исследования белков и нуклеиновых кислот: электрофорез и ультрацентрифугирование (практическое пособие). М.: Наука, 1981.