

УДК (615+544.7):546.284.31

Є. П. Воронін¹, д-р хім. наук,
І. С. Чекман², д-р мед. наук, проф.,
А. В. Руденко³, д-р мед. наук, проф.,
Л. В. Носач¹, канд. хім. наук,
Л. М. Осіння⁴

ВЛАСТИВОСТІ НАНОРОЗМІРНОГО КРЕМНЕЗЕМУ ЯК МЕДИЧНОГО СОРБЕНТУ

¹ Інститут хімії поверхні імені О. О. Чуйка НАН України, Київ, Україна,

² Київський медичний університет Української асоціації народної медицини, Київ, Україна,

³ Інститут урології Національної медичної академії наук України, Київ, Україна,

⁴ НВ ТОВ «Житомирбіопродукт», Житомир, Україна

УДК (615+544.7):546.284.31

Є. П. Воронін¹, І. С. Чекман², А. В. Руденко³, Л. В. Носач¹, Л. М. Осіння⁴
ВЛАСТИВОСТІ НАНОРОЗМІРНОГО КРЕМНЕЗЕМУ ЯК МЕДИЧНОГО СОРБЕНТУ

¹ Інститут хімії поверхні імені О. О. Чуйка НАН України, Київ, Україна,

² Київський медичний університет Української асоціації народної медицини, Київ, Україна,

³ Інститут урології Національної медичної академії наук України, Київ, Україна,

⁴ НВ ТОВ «Житомирбіопродукт», Житомир, Україна

Проведено аналіз класифікацій сучасних ентеросорбентів, джерел інтоксикації організму і природи токсичних речовин. Відмічено, що всі розглянуті класифікації базуються тільки на хімічній природі сорбентів, але повністю залишають поза увагою структурний фактор. Показано, що пористість зумовлює низку специфічних властивостей сорбентів, зокрема: довготривалість встановлення адсорбційної рівноваги та наявність молекулярно-ситового ефекту.

Розглянуто властивості непористого нанокремнезему як найбільш перспективної речовини для створення ентеросорбентів. Від інших сорбентів він вигідно відрізняється значною сорбційною ємністю щодо білків — 500–700 мг/г і мікроорганізмів — 10^8 – 10^{10} г⁻¹ та високою швидкістю адсорбції білка, яка сягає 15–30 хв.

Описано засіб для інтракорпоральної детоксикації організму, створений на основі нанокремнезему у вигляді стабільної водної дисперсії.

Ключові слова: ентеросорбенти, нанорозмірний кремнезем, детоксикація.

UDC (615+544.7):546.284.31

Ye. P. Voronin¹, I. S. Chekman², A. V. Rudenko³, L. V. Nosach¹, L. M. Osinnya⁴
PROPERTIES OF NANOSCALE SILICA AS MEDICAL SORBENT

¹ Chuiko Institute of Surface Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine,

² Kyiv Medical University of Ukrainian Association of Folk Medicine, Kyiv, Ukraine,

³ Institute of Urology and Nephrology of National Medical Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine,

⁴ Scientific and Production Limited Liability Company "Zhitomirbioproduct", Zhitomir, Ukraine

An analysis has been carried out of classifications of modern enterosorbents, and of the chemical nature of toxic substances. It has been noted that all classifications are based only on the chemical nature of sorbents, but completely ignore the structural factor. It has been shown the porosity makes a number of specific properties of sorbents, such as: long-term achieving of the adsorption equilibrium and the occurrence of molecular sieve effect.

It has been analyzed properties of nonporous nanosilica as the most promising material for creating enterosorbents. It's true due to the fact nanosilica differs from other sorbents by large sorption capacity concerning proteins (500–700 mg/g) and microorganisms (10^8 – 10^{10} g⁻¹) and by high rate of adsorption of proteins (15–30 min).

A material in the form of a stable aqueous dispersion which based on nanosilica for intracorporal detoxifying of human body has been described.

Key words: intoxication, enterosorbents, nanoscale silica, intracorporal detoxication.

Складовою частиною еферентної терапії є сорбційна детоксикація, суть якої полягає у вибіркового вилученні токсичних речовин при контакті рідких середовищ організму (кров, плазма, лімфа, шлунковий сік, хімус) із сорбентами — синтетичними або природними сполуками різної структури, що зв'язують екзо- й ендogenous токсич-

ні речовини шляхом адсорбції, абсорбції, іонного обміну або комплексоутворення [1].

За місцем, де відбувається контакт гуморальних середовищ із сорбентами, — поза чи всередині організму — еферентні методи терапії поділяються на *екстракорпоральні* та *інтракорпоральні*. До екстракорпоральних методів належать: гемо-

сорбція, лімфосорбція, плазмаферез, гемодіаліз, мембранна детоксикація та деякі інші, до інтракорпоральних — гемосорбція, *ентеросорбція*, *аплікаційна сорбція* або *вulnerable сорбція* (поверхнева і внутрішньопорожнинна).

Ентеросорбція — це інтракорпоральний метод детоксикації, який ґрунтується на поглинанні та виведенні зі шлунково-кишкового тракту (ШКТ) ендогенних або екзогенних токсичних речовин, надмолекулярних структур і клітин з використанням *ентеросорбентів*.

Хоча термін «ентеросорбція» було вперше застосовано ще на початку 1980-х років [2], дійсно поширеним він став після виходу монографії «Ентеросорбція» за редакцією М. О. Белякова [1] у 1991 р. У цій монографії було узагальнено накопичений на той час клінічний досвід, сформульовано основні медичні вимоги до ентеросорбентів, розглянуто механізми ентеросорбції та загальні тенденції у застосуванні ентеросорбентів. Уперше було запропоновано класифікацію сучасних на той момент ентеросорбентів на основі кількох ознак: 1) лікарська форма і фізичні властивості; 2) хімічна структура; 3) механізм сорбції; 4) селективність. Ця класифікація стала важливим кроком як для більш глибокого розуміння явища ентеросорбції, так і для раціонального вибору ентеросорбентів у медичній практиці. Разом з тим вона не позбавлена певних неточностей, зокрема, з хімічної точки зору. За хімічною структурою, тобто хімічною природою [3], було виділено такі класи сорбентів: 1) активоване вугілля; 2) силікагелі; 3) цеоліти; 4) алюмогель; 5) алюмосилікати; 6) оксидні та інші неорганічні сорбенти; 7) харчові волокна; 8) органомінеральні та композиційні сорбенти. Розглянемо їх більш детально.

Якщо перша позиція — активоване вугілля — очевидна, то позиції 2–6 потребують уточнення. Силікагель — це оксид кремнію (IV), хімічна формула SiO_2 ; алюмогель — оксид алюмінію (III), Al_2O_3 ; алюмосилікати — це складні оксиди кремнію (IV) і алюмінію (III) та деяких металів (натрій, калій тощо) із загальною формулою $\text{SiO}_2 \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{Me}_x\text{O}_y$, а цеоліти становлять групу каркасних алюмосилікатів [3]. Тому позиція «5) алюмосилікати», з точки зору хімії, включає в себе позицію «3) цеоліти», а позиція «6) оксидні сорбенти» — взагалі всі наведені матеріали. У подальшому в монографії розшифровується термін «інші неорганічні сорбенти». Ними виявилися знову ж таки гідратовані оксид титану (IV) і оксид сурми (V), а також фероціанід заліза.

Позиції «7) харчові волокна» та «8) органомінеральні та композиційні сорбенти» являють собою вже не хімічні речовини, а матеріали і суміші, тому для них мова може йти про аналіз складу компонентів.

Як результат подальшого накопичення досвіду та появи нових препаратів у 2005 р. була запропонована, на наш погляд, більш точна класифікація сорбентів [4]. Виходячи з хімічної природи ентеросорбентів, автори розділили їх на кілька груп:

1. Вуглецеві ентеросорбенти I–IV поколінь.

2. Ентеросорбенти на основі природних і синтетичних смол, синтетичних полімерів і ліпідів, які не перетравлюються.

3. Кремнієві ентеросорбенти, що включають у себе кремнієорганічні, аеросили і глини.

4. Природні органічні ентеросорбенти на основі харчових волокон, гідролізного лігніну, хітину, пектинів і альгінатів.

5. Комбіновані ентеросорбенти, до складу яких можуть входити два і більше типів наведених ентеросорбентів.

Про значний рівень досконалості наведеної класифікації може свідчити той факт, що введена у 2015 р. МОЗ РФ загальна фармакопейна стаття «Визначення адсорбційної активності ентеросорбентів» містить практично ті ж самі позиції [5]:

1. Вуглецеві ентеросорбенти, які поділяються на сорбенти з деревного вугілля, кісточкове активоване вугілля, сферичні гранульовані синтетичні сорбенти. В активованому вугіллі присутні всі різновиди пор.

2. Кремнієві ентеросорбенти:

— на основі кремнію діоксиду колоїдного, що складається з непористих, майже сферичних частинок, які внаслідок фізико-хімічної взаємодії об'єднуються в агрегати розміром від 100 до 200 нм;

— гідрогелі та ксерогелі метилкремнієвої кислоти, що мають структуру просторово-зшитого глобулярної пористої матриці, де розмір глобул становить від 7 до 15 нм. Глобули з'єднуються між собою, формуючи пори, радіус яких перевищує 100 нм;

— смектит діоктаедричний, частинки якого розміром 1–2 мкм складаються з шарів завтовшки 1–2 нм;

— магнію алюмосилікату гідрат колоїдний (атапульгіт), частинки являють собою агломерати розміром від 60 до 610 нм.

3. Природні органічні ентеросорбенти на основі харчових волокон, гідролізного лігніну з розміром частинок 0,01–0,25 мкм.

4. Комбіновані ентеросорбенти, до складу яких можуть входити два і більше типів наведених ентеросорбентів.

Слід відзначити, що головне призначення класифікацій за різноманітними ознаками полягає у сприянні більш раціональному вибору ентеросорбентів для розв'язання завдань медичної практики. Для цього необхідно порівняти завдання, які стоять перед лікарями, з комплексом властивостей конкретних препаратів.

Оскільки головне завдання ентеросорбції полягає у здійсненні детоксикації організму людини, то слід проаналізувати джерела інтоксикації та природу токсичних речовин.

До токсичних речовин, або *токсикантів*, належать речовини, які у дозах, навіть невеликих відносно маси тіла, призводять до порушень життєдіяльності організму: отруєння, захворювання та летальних наслідків. Окрема велика група токсикантів — це *токсини* — речовини бактеріального, рослинного або тваринного походження, які здатні пригнічувати фізіологічні функції організму, що призводить до захворювання або загибелі. За хімічною природою всі токсини — це білки або поліпептиди, на відміну від інших органічних і неорганічних отруйних речовин. Токсини при потраплянні до організму викликають утворення *антитіл*. Молекулярна маса токсинів перевищує 4–5 кДа; низькомолекулярні речовини не є імуногенними. Часто термін «*токсини*» неправильно поширюють на природні небілкові речовини, які порушують ті чи інші функції організму.

Інтоксикація — це отруєння організму токсичними речовинами, які утворилися у ньому самому або потрапили до нього ззовні. Залежно від шляхів надходження до організму токсиканти поділяють на *екзогенні* та *ендогенні*.

Екзогенні:

- 1) патогенні мікроорганізми;
- 2) токсини (бактеріальні токсини, зміїна отрута, рослинні отрути тощо);
- 3) промислові токсичні речовини та препарати побутового призначення (важкі метали, отрутохімікати, органічні розчинники, лаки тощо);
- 4) лікарські препарати (при передозуванні або при індивідуальній непереносимості), косметичні засоби;
- 5) бойові отруйні речовини.

Ендогенні:

- 1) екзо- й ендотоксини;
- 2) продукти метаболізму при тяжких захворюваннях печінки, нирок, порушенні обміну речовин, діяльності залоз внутрішньої секреції;
- 3) продукти розпаду тканин (при злоякісних пухлинах, великих опіках тощо).

З наведеного списку видно, що у переважній більшості причиною інтоксикації організму є токсини, тобто високомолекулярні сполуки. Беляков одним із перших дійшов думки, що для різних токсикантів необхідні різні сорбенти. Для цього він об'єднав токсичні речовини за розмірами молекул у три великі групи:

1) малі молекули ($0,34 < D_{\text{ef}} < 0,6$) — спирти, сечовина, сечова кислота, бензол, дихлоретан, тетрахлорид вуглецю, креатинін, мединал, карбофос, хлорофос, барбітурати тощо;

2) середні молекули ($0,6 < D_{\text{ef}} < 2$) — білірубін, олігопептиди, кініни, деякі вітаміни, інулін, гідролітичні ферменти тощо;

3) великі молекули ($2 < D_{\text{ef}}$) — великомолекулярні білки, імунні комплекси, фосфоліпіди, хіломікрони, бактеріальні токсини, надмолекулярні структури тощо.

Для кожної групи токсикантів автор запропонував сорбенти з різним співвідношенням макро-, мезо- і мікропор [1].

Слід відмітити, що всі розглянуті вище класифікації базуються тільки на хімічній природі сорбентів, але повністю залишають поза увагою структурний фактор. Разом з тим цей фактор відіграє важливу роль у сорбційних процесах. Універсальним показником дисперсності є величина питомої поверхні, яка визначається за співвідношенням загальної площі поверхні сорбенту до його об'єму [3].

Дисперсні тіла бувають пористими та непористими. Пористі тіла містять у своєму об'ємі вільний простір у вигляді порожнин, каналів і пор. Непористі тіла складаються з суцільних частинок нанометрового розміру.

Пористість зумовлює низку специфічних властивостей сорбентів, зокрема: довготривалість встановлення адсорбційної рівноваги та наявність молекулярно-ситового ефекту, що полягає у різній доступності внутрішнього простору пористих матеріалів для молекул, які різняться за розмірами [6].

При адсорбції на поверхні непористих сорбентів стеричні утруднення практично відсутні, незалежно від розмірів молекул, які сорбуються. Тому навіть великі молекули, наприклад білки та полімери, у цьому разі сорбуються у значній кількості і швидко.

Для раціонального застосування ентеросорбентів у роботі [4] було висловлено думку про те, що необхідно мати описи властивостей кожного з них, одержаних у рамках певних стандартизованих методичних підходів. До складу такого профілю ентеросорбентів повинні входити:

1) дослідження ізотерм і кінетичних кривих поглинання цими матеріалами маркерних речовин з різною молекулярною масою;

2) дослідження сорбційної активності щодо типових екзогенних токсинів і ксенобіотиків, включаючи деякі канцерогени;

3) дослідження адсорбції білків і ензимів з визначенням їхньої функціональної активності в іммобілізованому стані;

4) дослідження сорбції природних компонентів травних соків і дериватів компонентів дієти, включаючи жовчні кислоти, вільні жирні кислоти, амінокислоти, моносахариди тощо;

5) дослідження зв'язувальної активності щодо ендо- й екзотоксинів, бактерій і вірусів;

6) дослідження адсорбційної здатності у середовищах з різними значеннями рН, які імітують рН шлункового і кишкового вмісту;

7) оцінка органолептичних властивостей сорбентів та їхніх композитів.

Як перший крок у цьому напрямі слід розглядати методичні рекомендації з доклінічного вивчення ентеросорбентів [7], виданих МОЗ України.

Сьогодні найбільш охарактеризованими і перспективними можна вважати сорбенти на основі нанорозмірного кремнезему [8–10].

Наприкінці 70-х років минулого століття спільними зусиллями хіміків відділу хімії поверхні Інституту фізичної хімії імені Л. В. Писаржевського АН УРСР і медиків Вінницького медінституту імені М. І. Пирогова вперше на основі аморфного непористого високодисперсного кремнезему було створено ентеросорбент у вигляді порошку для виготовлення суспензій *ex tempore*, який дістав назву «Полісорб МП». Потім аналогічні препарати випускалися і випускаються нині під назвами «Силлард П», «Силікс», «Атоксіл» (Україна) і «Полісорб МП» (РФ) [10].

Для медичних цілей використовують нанокремнезем з величиною питомої поверхні 300 м²/г, який складається з частинок сферичної форми діаметром ~ 10 нм. На поверхні наночастинок знаходяться поодинокі ізольовані гідроксильні групи ≡Si-OH (вільні силанольні групи), гідроксильні групи, які зв'язані взаємним водневим зв'язком, а також сорбована вода. З хімічної точки зору, наночастинок дисперсного кремнезе-

му А-300 можна охарактеризувати як тривимірні жорсткі макромолекули полікремніевої кислоти з молекулярною масою ~ 530 000 та ступенем полімеризації ~ 8700.

Частинки нанокремнезему через водневі зв'язки між вільними силанольними групами утворюють сферичні агрегати діаметром 100–200 нм, які, у свою чергу, можуть об'єднуватися в агломерати мікронних розмірів (рис. 1).

У табл. 1 наведено хімічний склад (у перерахунку на суху речовину, % мас.), а у табл. 2 — найбільш важливі фізичні характеристики вітчизняного нанорозмірного кремнезему, який застосовується у фармації та медицині [11].

Препарати, що виготовлені на основі аморфного нанокремнезему, виявили високу ефективність при їх використанні у комплексному лікуванні гнійно-запальних, інфекційних, онкологічних і деяких інших захворювань [8; 9]. Значною мірою це зумовлено тим, що від інших сорбентів такий кремнезем вигідно відрізняється високою сорбційною ємкістю щодо білків — 500–700 мг/г і мікробів — 10⁸–10¹⁰ мікробних тіл/г, незалежно від їхньої видової належності. За протео-нектичними (білоксорбуючими) властивостями

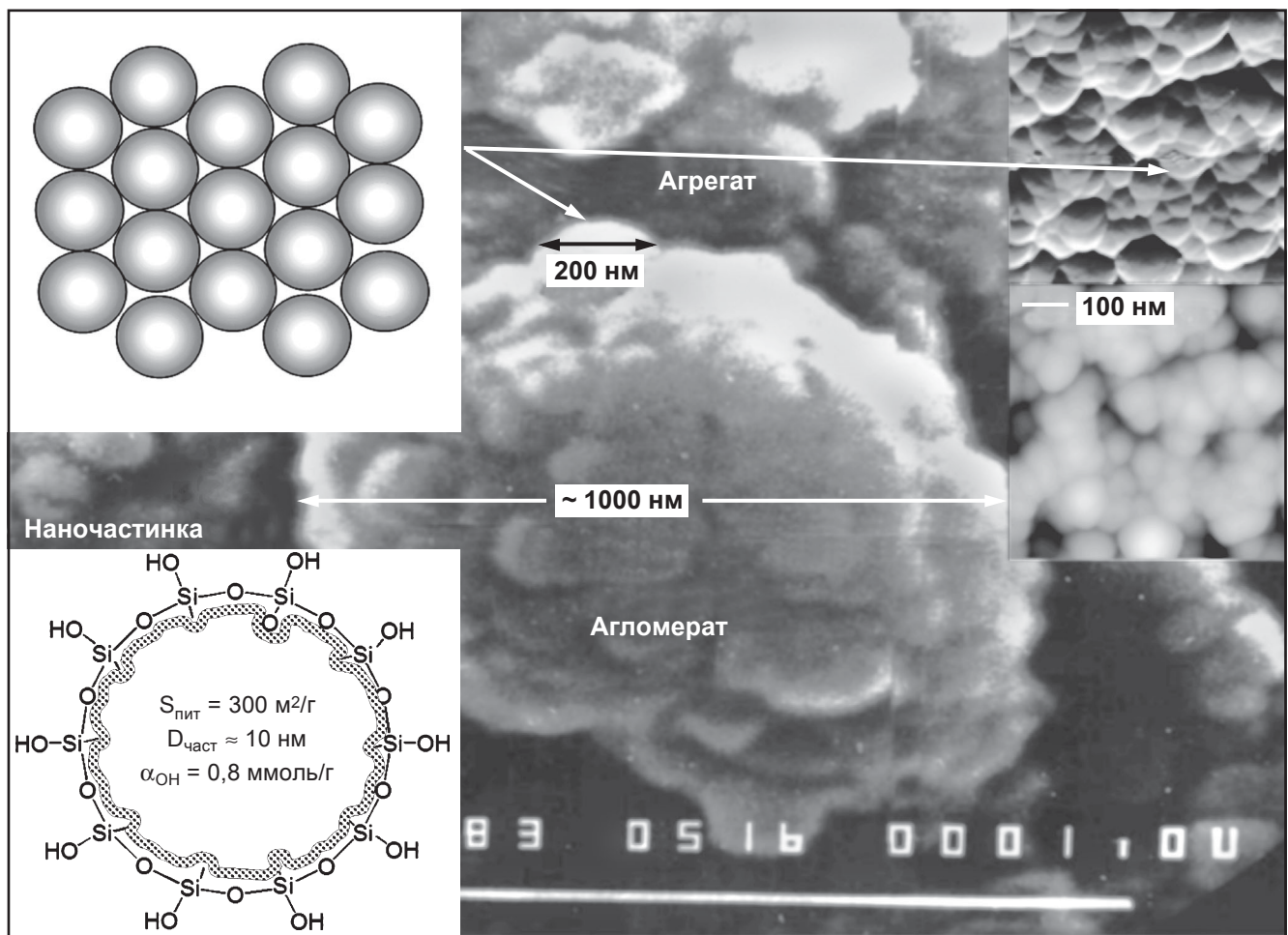


Рис. 1. Схематичне зображення та мікрофотографії частинок, агрегатів і агломератів нанокремнезему А-300

Таблиця 1
Склад нанорозмірного кремнезему А-300

Речовини	Кількість	% маси
SiO ₂	Більше	99,87
Al ₂ O ₃	Менше	0,05
TiO ₂	»	0,03
Fe ₂ O ₃	»	0,003
Na ₂ O	»	0,0009
B ₂ O ₃	»	0,003
As ₂ O ₃	Менше	0,001
P ₂ O ₅	»	0,00005
Ni	»	0,00007
Pb	»	0,0005
Cu	»	0,00002
HCl	»	0,025

Таблиця 2
Характеристики нанорозмірного кремнезему А-300

Показник	Значення
Питома поверхня, м ² /г (за БЕТ)	300±30
Середній розмір частинок, нм	9
Насипна маса, г/л	40–60
Вміст вологи, % (2 год, 105 °С)	1,5
Втрати при прожарюванні, %	2
pH 4 % водної дисперсії	3,6–4,3
Пористість	Непористий

нанорозмірний кремнезем переважає більшість сучасних ентеросорбентів [10].

Нині препарати на основі аморфного нанокремнезему випускаються у формі порошку, який при змішуванні з водою утворює суспензію. Такі суспензії мають низьку седиментаційну стійкість, тому швидко розшаровуються, що створює незручності при застосуванні.

Результати спільних досліджень науковців Інституту хімії поверхні НАН України імені О. О. Чуйка, медиків Інституту урології НАМН України, фармакологів Національного медичного університету імені О. О. Богомольця та технологів НВ ТОВ «Житомирбіопродукт» дозволили створити детоксикаційний засіб на основі нанокремнезему у формі стабільної водної дисперсії, розробити промислову технологічну схему його виготовлення і випустити як харчовий продукт для спеціальних медичних цілей під назвою «Гельсорбент» [12]. Детоксикаційний засіб на основі нанокремнезему розроблено у 5 варіантах: а) 5%-на водна дисперсія нанокремнезему, а також дисперсія нанокремнезему з добавками б) олії амаранту, в) олії амаранту й екстракту м'яти, г) олії льону, д) олії льону й екстракту м'яти. Добавки було використано для підвищення стабільності дисперсії, покращання її органолептичних влас-

тливостей, а також для виключення можливих випадків затримки випорожнення, яке буває при застосуванні ентеросорбентів.

Таким чином, створений засіб зберігає основні характеристики «Силіксу» та інших кремнеземних ентеросорбентів: високу сорбційну активність щодо білків — до 800 мг білка на 1 г кремнезему та високу швидкість адсорбції білка, яка становить від 15 до 30 хв, але водночас він характеризується новими позитивними властивостями.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Ентеросорбція* / ред. Н. А. Беляков. – Л. : Центр сорбцион. технологій, 1991. – 366 с.
2. *Nikolaev V. G. Enterosorption* / V. G. Nikolaev // *Proceedings of the Fifth Int. Symp. on Hemoperfusion and Artificial Organs* / eds. T. M. S. Chang, H. Bing-Lin. – Tianjin : China Academic Publishers, 1984. – P. 87–99.
3. *Химическая энциклопедия* / под ред. И. Л. Кнунянц. – М. : Советская энциклопедия, 1990. – Т. 2. – 671 с.
4. *Николаев В. Г. Современные энтеросорбенты и механизмы их действия* / В. Г. Николаев, С. В. Михаловский, Н. М. Гурина // *Эфферентная терапия*. – 2005. – Т. 11, № 4. – С. 3–17.
5. *ОФС.1.2.3.0021.15* Определение адсорбционной активности энтеросорбентов [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://pharmacopoeia.ru/ofs-1-2-3-0021-15-opredelenie-adsorbtsionnoj-aktivnosti-enterosorbentov>
6. *Фролов Ю. Г. Курс коллоидной химии : учебник для вузов* / Ю. Г. Фролов. – М. : Химия, 1982. – 400 с.
7. *Доکلінічне дослідження ентеросорбентів : метод. рекомендації*. – К. : ДІА, 2010. – 56 с.
8. *Кремнеземы в медицине и биологии : сб. науч. трудов / под ред. А. А. Чуйко*. – К. ; Ставрополь, 1993. – 259 с.
9. *Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния* / ред. НАН Украины А. А. Чуйко. – К. : Наукова думка, 2003. – 416 с.
10. *Герашенко І. І. Ентеросорбенти: лікарські засоби і дієтичні добавки* / І. І. Герашенко. – К. : НАН України, ІХП ім. О. О. Чуйка, 2014. – 250 с.
11. *АЭРОСИЛ. Технические условия: ГОСТ 14922–77*. – М. : Изд-во стандартов, 1988. – 31 с.
12. *Створення стабільних водних дисперсій нанорозмірного кремнезему як сорбційно-детоксикаційного засобу медичного призначення* / Є. П. Воронін, Л. В. Носач, Є. М. Пахлов [та ін.] // *Поверхность*. – 2016. – Вып. 8 (23). – С. 267–283.

Надійшла 13.03.2017

Рецензент д-р мед. наук, проф. В. О. Ульянов