

УДК 661.183:61

**Е. В. Щербицкая, И. В. Кононко, В. Д. Клипов,
В. П. Сергеев, И. В. Уварова**

УГЛЕРОДНЫЙ КОМБИНИРОВАННЫЙ СОРБЕНТ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

Щербицкая Елена Викторовна – научный сотрудник, Институт проблем материаловедения им. И. Н. Францевича НАНУ (ИПМ НАН Украины), ул. Кржижановского 3, Киев, 03142, Украина, **Кононко Ирина Васильевна** – старший научный сотрудник, ИПМ НАН Украины, м. т. 0974036479; **Клипов Валерий Дмитриевич** – научный сотрудник, ИПМ НАН Украины, м. т. 0500186892, e-mail: klipov.v@ukr.net; **Сергеев Владимир Петрович** – ведущий научный сотрудник, ИПМ НАН Украины, м. т. 0674473425; **Уварова Ирина Владимировна** – заведующий отделом, ИПМ НАН Украины, т. р. (044) 424-25-81, м. т. 0679169742, e-mail: uvarova@imps.kiev.ua.

Представлены данные исследований пористой структуры и сорбционных свойств волокнистых и гранулированных углеродных сорбентов в отношении липидов. Получен комбинированный энтеросорбент с оптимальными сорбционными характеристиками для коррекции дислипидемий.

***Ключевые слова:** углеродные сорбенты, комбинированный энтеросорбент, дислипидемия.*

ВВЕДЕНИЕ. ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ

Большая группа сорбентов, и особенно углеродных, широко используется в современной медицине (аппликационно-сорбционная терапия, гемо-, плазмо-, лимфо- и энтеросорбенты и т.п.) [1]. Разнообразие их физико-химических характеристик, и в частности пористость, зависит от вида исходного сырья, способов его получения и конечной температуры обработки [2, 3]. Выбор сорбентов с определенной пористой структурой позволяет влиять на избирательность сорбции и предопределять их терапевтический эффект.

В последние годы, с целью повышения селективного действия сорбентов, внимание ученых направлено на создание комбинированных сорбентов, содержащих несколько составляющих разнонаправленного действия. Так, разработан углеродно-минеральный энтеросорбент «СУМС» (РФ–Казахстан) на основе сферических гранул пористого силикагеля и пиролитического углерода (до 15 вес.%). Энтеросорбент «Ультрасорб» производства «Фарм-Холдинг» (Украина) представляет собой смесь активного угля (АУ) и глинистого минерала палыгорскит. «Лактофильтрум», выпускаемый «АВВА РУС» (Россия) содержит лигнин и лактулозу. В педиатрической практике применяется комбинированный энтеросорбент из лигнина и пробиотиков [4]. Для промышленных целей используют смесь углеродного волокнистого сорбента «Актилен» (НИИ «Химволокно») со слабоосновным ионитом «Пьюролайт А-170». Энтеросорбент 5-го поколения «Белосорб» представляет собой микрогранулы из углеродных микроволокон с кластерными вкраплениями микрочастиц SiO₂. Попытки сочетать волокнистые и гранулированные углеродные компоненты были предприняты при разработке углеродного сорбента «Карбэдон» (Украина). Следует отметить, что сочетание

различных как по происхождению, так и по агрегатному состоянию материалов зачастую приводит к многократному повышению функциональной эффективности комбинированного сорбента.

Поскольку дислипидопротеинемии атерогенного характера (и в частности-гиперхолестеринемии – ГХС) играют ведущую роль в возникновении и формировании ряда сердечно – сосудистых заболеваний, в т.ч. атеросклероза, одной из приоритетных задач медицины является коррекция уровня липидов в крови и тканях человека [5]. В частности, перспективным направлением коррекции ГХС является использование энтеросорбции, способствующей элиминации ароматических и гетероциклических соединений из пищеварительного тракта [6, 7]. А так как жидкостные среды организма представляют собой сложные поликомпонентные водные растворы биологически активных веществ, различающихся по своим физическим, химическим характеристикам и источникам происхождения и поступления в организм, нами было отдано предпочтение углеродным сорбентам медицинского назначения. Одним из таковых является созданный в Институте проблем материаловедения им. И. Н. Францевича НАН Украины активированный углеродный волокнистый материал АУВМ «Днепр»-МН, который обладает рядом уникальных свойств, таких как высокоразвитая пористая поверхность и возможность ее регулирования, сравнительно легко модифицируемая химия поверхности, достаточная химическая, термическая и радиационная устойчивость [8, 9].

Цель настоящей работы – провести сравнительное исследование пористой структуры и сорбционных свойств углеродных сорбентов в отношении липидов; получить комбинированный энтеросорбент с оптимальными сорбционными характеристиками для коррекции дислипидопротеинемий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе были использованы: активированный углеродный волокнистый материал АУВМ «Днепр»-МН на основе гидратцеллюлозы и гранулированные отечественные углеродные сорбенты (СКН на основе синтетических смол, представляющий собой сферический азотсодержащий пирополимер; КАУ из дробленых фруктовых косточек производства Украины), а также полученные на их основе композиции – комбинированные энтеросорбенты (КЭС) состава АУВМ:СКН и АУВМ:КАУ в соотношениях 1:1, 2:1 и 9:1 соответственно. Связующим во всех этих случаях являлся природный полисахарид.

Микроструктуру поверхности сорбентов оценивали методом микроскопии (микроскоп «JSM-T120» фирмы «Jeol», Япония), предварительно напыляя золото на исследуемые образцы (установка «Fine Coat» той же фирмы).

Исследование пористой структуры активированных углей проводили путем измерения изотерм сорбции паров ацетона (вакуумная установка Мак-Бена–Бакра). Измерение суммарного объема сорбционного пространства адсорбентов осуществляли эксикаторным методом, исходя из степени поглощения паров бензола.

Массообменные свойства и характеристики пористой структуры образцов исследовали термогравикалориметрическим методом в режиме термограмм сушки [10].

Маркерами липидов служили растворы холестерина с исходной концентрацией 1,8 и 3,6 г/л, а триолеина – 8,0 г/л. Также использовали плазму крови человека. Холестерин (ХС) определяли методом Ильяка, а триолеин – по методике Брэгдона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты микроскопического исследования структуры поверхностей углеродных сорбентов – АУВМ и комбинаций, состоящих из АУВМ и СКН, а также АУВМ и КАУ (рис. 1 б, в, в'), – демонстрируют характер изображений, типичный для волокнистых и гранулированных углей, и отражают их взаимное расположение в композиции. Видно также, что моноволокна АУВМ (рис. 1, а) имеют цилиндрическую форму диаметром 6–8 мкм (без видимых инородных включений в виде частиц и вкраплений минеральных примесей).

Поверхность отдельных волокон имеет равномерный световой контраст, свидетельствующий о химической чистоте и однородности материала. В целом же поверхность наблюдаемых фрагментов имеет открытую макро- и микропористость.

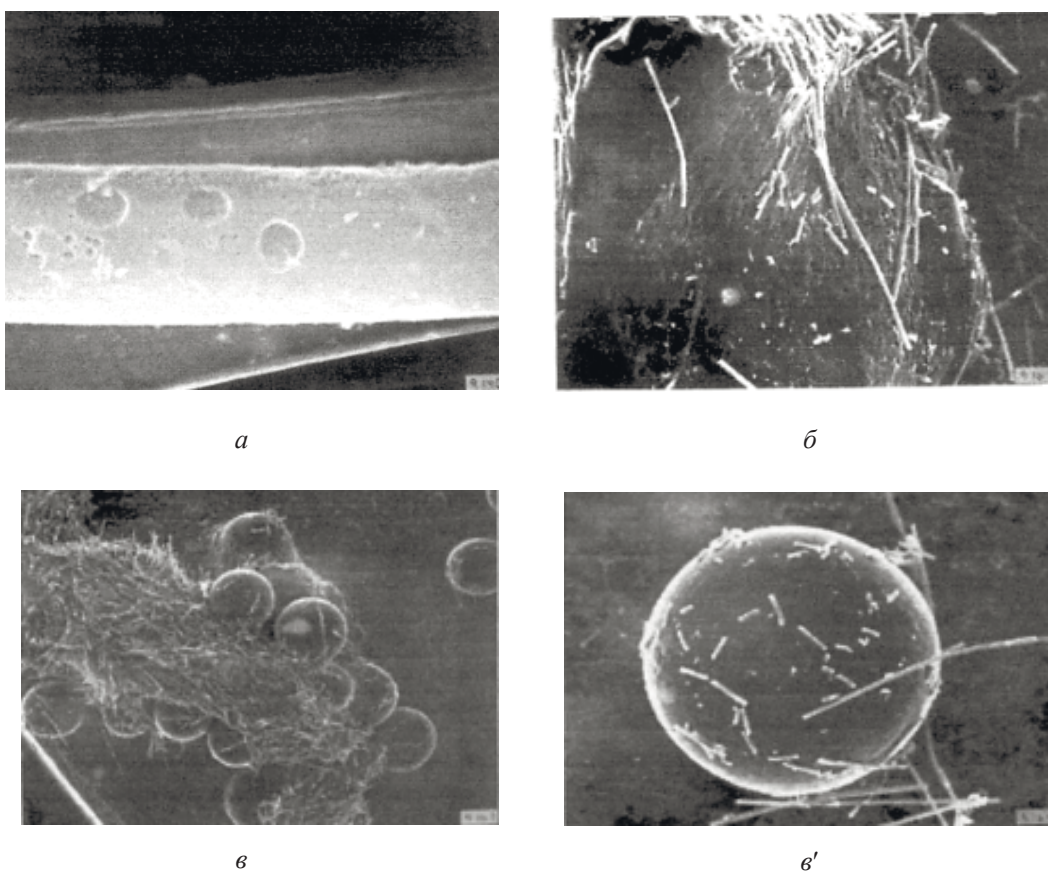


Рис. 1. Микроскопия образцов углеродных сорбентов: а – АУВМ (x5000);
 б – комбинационный состав АУВМ:КАУ (x150);
 в, в' – комбинационный состав АУВМ:СКН (x35 и 150 соответственно)

С целью исследования физико-химических свойств выбранных сорбентов был предпринят анализ их пористой структуры и массообменных свойств, проведенный с использованием классического маркера бензола (табл. 1), а также с учетом изотерм сорбции паров ацетона (рис. 2) и результатов, полученных термографическими методами (табл. 2, 3). Полученные данные позволяют выявить различия в пористой структуре этих сорбентов, что и определяет, главным образом, отличия их кинетических характеристик в процессе сорбции тех или иных исследуемых веществ.

Таким образом, пористая структура углеродных сорбентов носит полимодальный характер: присутствуют микропоры с эффективным радиусом

0,73–1,38 нм, мезопоры (1,5–200 нм) и макропоры (более 200 нм) [1]. Исходя из данных табл. 1, волокнистый углеродный сорбент АУВМ имеет более развитую поверхность контакта и повышенный объем микропор и мезопор (по сравнению с гранулированным аналогом). Для углеродных гранул СКН характерен больший объем макропор. Сочетание вышеупомянутых двух объектов, по нашему мнению, может оказаться полезным при создании КЭС для сорбции как высоко-, так и низкомолекулярных веществ.

Таблица 1

Параметры пористой структуры сорбентов

Название	V_{Σ} , см ³ /г	V_s , см ³ /г	$V_{s(\text{бензол})}$, см ³ /г	V_{mi} , см ³ /г	E_o , кДж/моль	X , нм	S_{mi} , м ² /г	V_{me} , см ³ /г	V_{ma} , см ³ /г
СКН	0,645	0,513	0,54	0,406	17,759	0,73	556,2	0,107	0,132
АУВМ	1,404	1,402	1,30	1,115	9,412	1,38	808,0	0,287	0,002

Примечание: V_{Σ} , V_s – суммарный объем пор и предельный объем адсорбционного пространства; V_{mi} – объем микропор; V_{me} – объем мезопор; V_{ma} – объем макропор; X – полуширина щелевидной модели микропор для максимума кривой распределения; S_{mi} – удельная поверхность микропор; E_o – характеристическая энергия адсорбции в микропорах

Известно, что микропоры как особый вид искривленной поверхности обладают повышенным адсорбционным потенциалом в отношении мелких молекул (энергия притяжения выше, чем на плоской поверхности), а поэтому молекулы газов и паров эффективнее сорбируются в микропорах углеродных сорбентов (соизмеримых с ними по размерам), и - при низких давлениях [1]. Так, на АУВМ, при преобладании микропор над мезопорами (табл. 1), адсорбция паров ацетона проходит активнее (рис. 2). Для СКН характерна развитая макропористая структура (в отличие от АУВМ, у которого макропоры, играющие роль транспортных пор, практически отсутствуют). Следовательно, регулируя соотношение компонентов комбинированного сорбента, можно управлять сорбционными характеристиками исследуемого объекта.

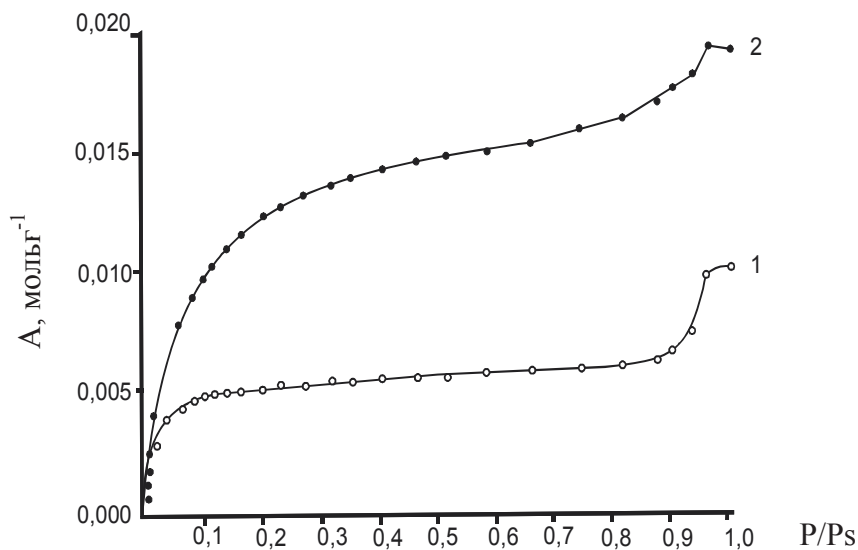


Рис. 2. Изотермы адсорбции паров ацетона на СКН (1) и АУВМ (2)

Дополнительным методом исследования структуры сорбентов является изучение особенностей влажных материалов, основанное на анализе зависимости плотности материала от его влагосодержания. Так, нами при

термической сушке влажного материала было установлено, что исследуемые углеродные сорбенты имеют типичное капиллярно-пористое строение, а перенос влаги у них происходит посредством задействования совокупности характерных для такого строения механизмов массопереноса. Отдельные сорбенты (табл. 2 и 3) при этом отличаются объемами микро- и ультрамикропор в моно- и полислоях (эти различия в значительной степени зависят от гидрофильности (вода) или гидрофобности (бензол) соответствующей жидкости-«щупа», а также от размеров ее молекул).

Таблица 2

Массообменные свойства и характеристики пористой структуры сорбентов, полученные при исследовании термограмм после увлажнения образцов водой

Название	Полная влагоемкость, %	Объем пор, см ³ /г					Тип термограммы
		V _s	V _{ма} , r > 100 нм	V _{ми} , r < 100 нм	V _{ultrami}		
					поли- слой, 10 ⁻⁸ м	моно- слой, 10 ⁻⁹ м	
АУВМ	115	1,15	$\frac{0,23^*}{0,16}$	0,68	0,03	0,04	I
СКН	164	1,64	$\frac{1,10^*}{0,15}$	0,36	0,03	0,02	I
КАУ	146	1,46	$\frac{0,44^*}{0,15}$	0,76	0,05	0,05	I
АУВМ:СКН= 2:1	146	1,46	$\frac{0,92^*}{0,17}$	0,30	0,03	0,05	I
АУВМ:КАУ= 2:1	132	1,32	$\frac{0,42^*}{0,15}$	0,64	0,05	0,02	I

Примечание: *числитель – объем макропор на поверхностях частиц сорбента; знаменатель – объем макропор внутри волокна (гранулы) сорбента

Таблица 3

Массообменные свойства и характеристики пористой структуры сорбентов, полученные при исследовании термограмм после увлажнения образцов бензолом

Название	Полная влагоемкость, %	Объем пор, см ³ /г					Тип термограммы
		V _s	V _{ма} , r > 100 нм	V _{ми} , r < 100 нм	V _{ultrami}		
					поли- слой 10 ⁻⁸ м	моно- слой 10 ⁻⁹ м	
АУВМ	226	2,60	0,54	0,41	0,72	0,92	III
СКН	161	1,85	0,23	0,21	0,15	0,57	I
КАУ	131	1,51	0,12	0,12	0,31	0,98	III
АУВМ:СКН= 2:1	157	1,80	0,78	0,36	0,20	0,48	I
АУВМ:КАУ=2:1	140	1,61	0,24	0,26	0,35	0,76	III

Полученные на этом этапе результаты позволяют сделать вывод, что вышеприведенные структурные характеристики углеродных сорбентов являются определяющими при анализе их сорбционных свойств, как в случае сорбции газообразных, так и в случае сорбции растворимых в жидкой фазе веществ.

Исследование сорбции маркеров липидов. Учитывая, что ключевым патогенетическим звеном атеросклероза являются нарушения в системе

транспорта и метаболизма липидов, следующим этапом исследования явилось изучение сорбции маркеров липидов в опытах *in vitro*.

На рис. 3 представлена кинетика сорбции холестерина и триолеина (молекулярная масса 386,65 г/моль и 92,09 г/моль соответственно). Видно, что для АУВМ характерна более высокая кинетика сорбции холестерина, особенно в течение первых 15 мин (в отличие от СКН и, в особенности, КАУ). Считается, что устья микропор углеродных волокон, где происходит сорбция низкомолекулярных веществ, расположены непосредственно на поверхности, поэтому волокнистые сорбенты обладают более высокими кинетическими характеристиками по сравнению с гранулированными. Вместе с тем, в случае АУВМ через 30 мин отмечается насыщение его холестерином и выход кинетической кривой на плато – в отличие от СКН, демонстрирующего пролонгированную кинетику сорбции, которая обеспечивается наличием транспортных пор.

При сорбции АУВМ-сорбентом триолеина нами отмечено аналогичное снижение концентрации сорбтива в растворе уже через 15 мин после начала эксперимента. Через 60 мин наблюдается насыщение АУВМ (как и СКН) триолеином – в отличие от КАУ, не исчерпывающего свою сорбционную активность до 120 минуты опыта.

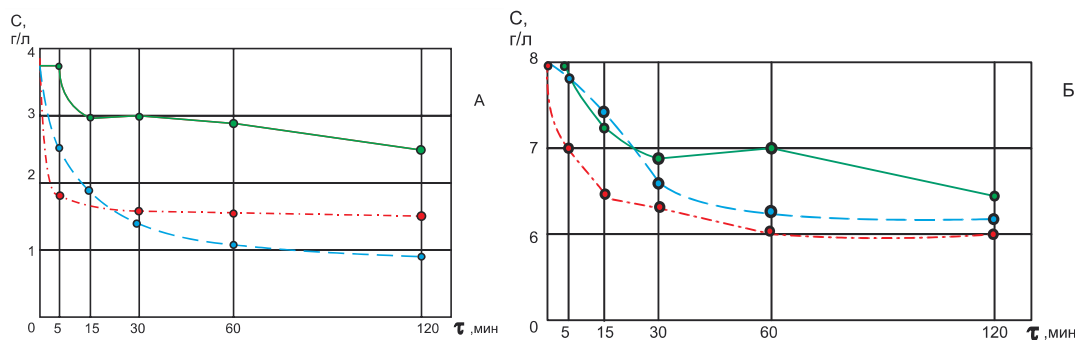


Рис. 3. Сорбция холестерина (А) и триолеина (Б) углеродными сорбентами в опытах *in vitro*:

— — КАУ; - - - - АУВМ; ······ — СКН

Следует отметить, что скорость адсорбции зависит от величины концентрации свободных активных участков на поверхности сорбента. Для КАУ начальная скорость адсорбции ниже, чем для других сорбентов (табл. 4): видимо, из-за меньшей доступности его адсорбционных центров. Приведенные в табл. 4 данные, рассчитанные на основании результатов проведенных нами экспериментов, позволяют заключить, что углеродный сорбент СКН отличается более высокой сорбционной емкостью и пролонгированным характером сорбции относительно ХС по сравнению с АУВМ, но при этом последний проявляет более эффективную сорбцию липидов.

Поскольку при скрининге сорбентов, пригодных для дехолестеринизации, в качестве критерия целесообразно использовать количество реально извлекаемого ХС, дальнейшие исследования проводили с применением различных комбинированных сорбентов на основе АУВМ и СКН (ввиду установленной неэффективности КАУ).

Таблица 4

Сравнительная характеристика сорбционных свойств углеродных энтеросорбентов в отношении липидов

Название сорбента	Начальная скорость адсорбции, мг/(г·мин)		Максимальная сорбционная емкость, г/г сорбента	
	холестерин	триолеин	холестерин	триолеин
АУВМ	38,8	30,8	222	202
КАУ	2,0	0	136	154
СКН	25,2	2,8	280	182
АУВМ:СКН = 1:1	29,6	25,2	262	239
АУВМ:СКН = 2:1	34,4	48,2	272	286
АУВМ:СКН = 9:1	34,4	45,4	232	251
АУВМ:КАУ = 1:1	23,6	30,8	192	211
АУВМ:КАУ = 2:1	18,0	43,2	228	267
АУВМ:КАУ = 9:1	33,2	35,8	210	240

При сравнении двух кинетических кривых сорбции ХС композиционными составами 1:1 и 2:1 сорбентов АУВМ и СКН, соответственно нами установлено (рис. 4), что первый состав демонстрирует более высокие кинетические характеристики. Наличие связующего (природного полисахарида), используемого для создания удобной фармацевтической формы разрабатываемого препарата, а именно таблетки, оказывает влияние на способность КЭС адсорбировать данный метаболит, нивелируя различия в кинетике сорбции этих двух составов.

При сорбции триолеина наиболее высокие кинетические параметры отмечены для композиции из АУВМ и СКН в весовом соотношении 2:1 (как в присутствии связующего, так и без него).

Таким образом, сорбционная емкость комбинированного сорбента из АУВМ и СКН определяется, в основном, волокнистым компонентом, а кинетические параметры отражают особенности процесса сорбции отдельных сорбентов. Наличие же связующего оказывает влияние на кинетику сорбции и сорбционную емкость комбинированного сорбента в отношении липидов.

Следует также отметить, что при сорбции ХС и триолеина из биологической жидкости (плазмы крови человека) отмечено снижение эффективности сорбции *in vitro* указанных метаболитов по сравнению с модельными растворами – что может объясняться конкурентной сорбцией гидрофильных компонентов плазмы.

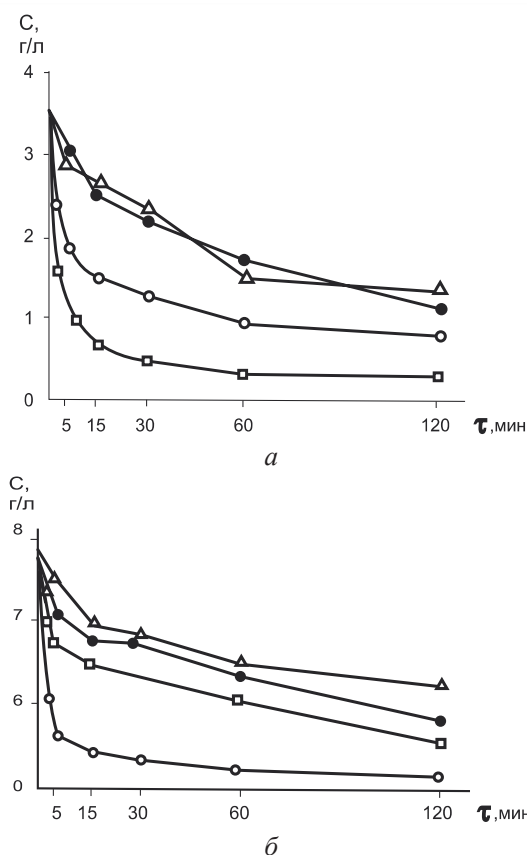


Рис. 4. Сорбция холестерина (а) и триолеина (б) комбинированными сорбентами (соотношение волокнистого и гранулированного компонентов: □ - 1:1; ○ - 2:1; Δ - 1:1 с добавлением связующего; ● - 2:1 с добавлением связующего)

ВЫВОДЫ

На основании полученных данных нами предложен комбинированный энтеросорбент, представляющий композицию из двух углеродных сорбентов с различной пористой структурой состава АУВМ:СКН (2:1).

Оптимальное сочетание таких функциональных свойств, как высокая кинетика сорбции и пролонгированность действия, позволяют рассчитывать на перспективы использования полученного нами энтеросорбента в терапии широкого спектра патологических состояний, связанных с нарушением обмена липидов и развитием синдрома эндогенной интоксикации.

Наведено дані дослідження поруватої структури та сорбційних властивостей волокнистих та гранульованих вуглецевих сорбентів щодо ліпідів. Отримано комбінований ентеросорбент з оптимальними сорбційними характеристиками для корекції дисліпопротеїнемії.

Ключові слова: вуглецеві сорбенти, комбінований ентеросорбент, дисліпопротеїнемія.

The data of the porous structure and sorption properties of fibrous and granular carbon sorbents concerning lipids are presented. The combined enterosorbent with optimal sorption characteristics for dyslipoproteinemia correction has been obtained.

Key words: carbon sorbents, combined enterosorbent, dyslipoproteinemia.

1. Морозова А. А. Средства и способы защиты организма от повреждающих факторов внешней среды / А. А. Морозова, Е. Ф. Конопля. – Минск: Беларус. навука, 2010. – 395 с.
2. Иванец М. Г. Морфология поверхности и пористая структура углеродных сорбентов / М. Г. Иванец, Т. Н. Невар, Т. А. Савицкая, Д. Д. Гриншпан // Свиридовские чтения: сб.ст. БГУ. – 2009. – Вып. 5. – С. 56–63.
3. Кононко І. В. Вуглецевий наноструктурний волокнистий матеріал та екологія. Застосування для захисту довкілля / І. В. Кононко, О. В. Щербицька, В. Д. Кліпов, В. П. Сергеев, І. В. Уварова // Довкілля та здоров'я. – 2014. – № 4 (71). – С. 24–29.
4. Эрдес С. И. Комбинированный энтеросорбент в педиатрической практике: возможность применения и механизмы действия (обзор) / С. И. Эрдес, Е. М. Мухаметова, С. А. Ревякина // Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. – 2012. – № 5. – С. 26–31.
5. Бардахівська К. І. Вплив ентеросорбента «Ентеросгель» на перебіг індукованої дисліпідемії у кролів / К. І. Бардахівська, В. Г. Ніколаєв // Ліки України. – 2011. – № 6 (152). – С. 105–118.
6. Подобед В. М. Применение энтеросорбентов при заболеваниях почек, эффективность «Энтеросгеля» // Мед. новости. – 2013. – № 12. – С. 65–69.
7. Меньшикова А. Е. Энтеросорбция в терапии различных патологических состояний у детей. Роль энтеросорбента «Полисорб МП» / А. Е. Меньшикова, В. С. Попилов, О. В. Кетова // Педиатрия. Неонатология. – 2016. – № 6 (23). – С. 66–76.
8. Кононко І. В. Вуглецеві наноструктурні матеріали: токсичність та біосумісність / І. В. Кононко, О. В. Щербицька, В. П. Сергеев, В. Д. Кліпов, Н. В. Кононко // Вісник матеріалознавчого товариства. – 2015. – № 1 (8). – С. 58–67.
9. Кононко І. В. Дослідження сорбційних властивостей активованих вуглеволокнистих матеріалів. – Ч. 3 / І. В. Кононко, О. В. Щербицька, В. П. Сергеев, В. Д. Кліпов // Наноструктурное материаловедение.-2013.-№2.-С.50-57.
10. Луцык Р. Массообменные свойства и пористые структуры углеволоконистых сорбентов медицинского назначения методом термограмм сушки / Р. Луцык, Н. Пимоненко, Э. Малкин // Укр. журн. мед. техніки і технології. – 1994. – № 3-4. – С. 24–29.