

УДК 541.1:542.98

Углеродные сорбенты в медицине и протеомике

Л. Г. ПЬЯНОВА

Институт проблем переработки углеводов Сибирского отделения РАН,
ул. Нефтезаводская, 54, Омск 644040 (Россия)

E-mail: medugli@ihpp.oscsbras.ru

Аннотация

Гемосорбция (очистка крови вне организма) и энтеросорбция (детоксикация организма через желудочно-кишечный тракт) – наиболее перспективные методы сорбционной медицины. Для сорбции токсических веществ различной молекулярной массы и природы представляют интерес углеродные сорбенты, отвечающие требованиям медицины. Описаны сорбенты различной природы и структуры. Указаны способы регулирования адсорбционной активности сорбента. Особое внимание уделено разработкам селективных сорбентов для использования их в сорбционной медицине и протеомике.

Ключевые слова: углеродные сорбенты, сорбционная медицина, протеомика

ВВЕДЕНИЕ

Экологическое неблагополучие окружающей среды и различные заболевания, сопровождающиеся аккумуляцией в организме человека токсических веществ, потребовали нового подхода к решению проблемы сохранения внутренней среды и его здоровья, поскольку медикаментозная терапия оказалась малоэффективной. Данная проблема была решена за счет использования в медицинской практике методов сорбционной детоксикации организма. К ним относятся гемосорбция (очистка крови вне организма), удаление токсинов из плазмы, лимфы (плазмсорбция, лимфосорбция); энтеросорбция (детоксикация организма через желудочно-кишечный тракт), аппликационное применение сорбентов (вульнеросорбция). Наиболее перспективный метод сорбционной детоксикации организма – гемосорбция, основанная на способности активных сорбентов удалять из крови вредные вещества различной природы при определенных заболеваниях (онкологических, аутоиммунных, инфекционных, аллергических и т. д.).

Гемосорбенты можно условно разделить на два основных класса в зависимости от преобладающего типа связей в системе извлекаемое вещество – сорбент: 1) нейтральные сорбенты (активированные угли, силикагели,

алюмогели, нейтральные сополимеры, не обладающие ионогенными группами); 2) ионообменные сорбенты (органические и неорганические иониты синтетического и минерального происхождения).

Для целей сорбционной медицины широко используются углеродные, углерод-минеральные, специфические и иммуносорбенты.

Особый интерес для сорбции токсических веществ различной молекулярной массы и природы представляют углеродные сорбенты, отвечающие требованиям медицины.

Пористость углеродных сорбентов определяет направления их применения в сорбционной медицине. Так, микропористые углеродные сорбенты целесообразно использовать для удаления из биологических жидкостей продуктов с небольшой молекулярной массой, например креатинина, алифатических оксикислот, аминокислот, мочевой кислоты и т. д.

Развитая мезопористая структура сорбентов удовлетворяет большинству задач гемосорбции. При удалении токсических веществ углеродным сорбентом с гидрофобной поверхностью основным механизмом сорбции выступает физическая адсорбция, обусловленная действием дисперсионных сил. При этом эффективность адсорбции определяется соразмерностью молекул адсорбируемых веществ и пор (мезопор) сорбента.

Регулирование адсорбционной активности сорбента до недавнего времени производилось в основном путем изменения пористости поверхности, т. е. геометрической модификации их структуры. Однако это приводит к уменьшению прочности гранул сорбента.

Второй путь регулирования адсорбционных свойств сорбентов – изменение химии поверхности сорбентов, создание на поверхности сорбента химически связанных функциональных групп, способных к сорбции патологических веществ различной природы.

В настоящее время актуален вопрос повышения эффективности сорбции патологических веществ определенной природы с целью разработки селективных сорбентов для последующего использования их в сорбционной медицине и протеомике (наука о разработке методов выделения и разделения белков из биологических сред и их идентификации).

ТРЕБОВАНИЯ К СОРБЕНТАМ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

К сорбентам медицинского назначения, непосредственно контактирующим с биологической жидкостью организма, предъявляются особые требования по качеству: высокая степень химической чистоты, минимальное содержание примесей, нетоксичность, большая механическая прочность и гладкий рельеф поверхности гранул, отсутствие пылеобразования (выделения ультрадисперсных частиц), высокая сорбционная емкость по отношению к удаляемым веществам, совместимость с кровью и инертность по отношению к форменным элементам крови [1].

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ АКТИВНЫХ УГЛЕЙ

Основные свойства промышленных активных углей, традиционно используемых в медицине, определяются как природой исходного сырья, так и технологией их производства.

Технология получения активных углей включает три стадии: на начальной стадии осуществляется подготовка исходного сырья, затем следуют две стадии термической обработки – карбонизация (пиролиз) и активация (газификация), которые обеспечивают увеличение содержания углерода и создание пористой структуры поверхности.

Получаемые по этой технологии из природного сырья (древесины, торфа, ископаемых углей) активные угли обладают в основном микропористой структурой, ограничивающей их адсорбционную активность по отношению к веществам с молекулярной массой более 500 Д. Гранулы углей имеют произвольную форму и шероховатый рельеф поверхности; они непрочные, разрушаются при гемосорбции с выделением в кровь тонкой пыли. В результате клетки крови травмируются, а количество тромбоцитов и лейкоцитов после контакта с сорбентом может снижаться на 80 %. Угли содержат в большом количестве минеральные примеси (соединения калия, кальция, натрия, магния, железа, алюминия, кремния и др.), которые не только ухудшают адсорбционные и структурные свойства угля, но и могут переходить в кровь [2].

Введение в технологию операций по снижению содержания минеральных примесей (деминерализация), повышению прочности гранул и улучшению рельефа поверхности (капсулирование и дополнительная обработка гранул) позволяют улучшить отдельные свойства углей, но при этом ухудшаются их сорбционные характеристики.

Сложившаяся ситуация стимулировала проведение исследований, направленных на создание новых сорбентов высокого качества на основе специальных видов сырья и технологий. Применительно к медицинской практике основное внимание уделяется разработке углеродных сорбентов, обладающих рядом специальных и уникальных свойств: высокой совместимостью с кровью и другими биологическими жидкостями; способностью адсорбировать гидрофобные токсические вещества, практически не удаляемые сорбентами иной природы; инертностью к тканям внутренних органов; широким диапазоном пористой структуры и физико-химическими свойствами поверхности [3].

В нашей стране разработаны и внедрены в медицинскую практику углеродные синтетические сорбенты на основе полимерных смол (СКН, СУГС, ФАС, СКС, Симплекс), углерод-минеральный сорбент (СУМС-1) на минеральной основе – γ -оксиде алюминия и др. (рис. 1) [3–5]. Разработанные сорбенты обладают различной активностью по отноше-

Углеродные сорбенты отечественного производства

Углеродные синтетические сорбенты на основе полимерных смол (СКН, СУГС, ФАС, СКС, Симплекс)

Углеродные сорбенты минерального происхождения (ИГИ)

Углеродные сорбенты углерод-минерального происхождения (СУМС-1)

Углеродные сорбенты на основе растительного происхождения (КАУ, БАУ, СКТ-6А)

Углеродные сорбенты зарубежного производства

Углеродные синтетические сорбенты (ВАС-МУ, ВАС-ЛГ) из нефтяного пека

Углеродные синтетические сорбенты (Ambesorb ХЕ-336, Ambesorb ХЕ-344) из полимерных материалов

Рис. 1. Сорбенты медицинского назначения отечественного и зарубежного производства.

нию к веществам, обусловленной химической природой и пористой структурой поверхности гранул сорбентов, что сужает спектр их применения. Кроме того, в последние годы по разным причинам было прекращено или снижено производство указанных гемосорбентов на территории РФ и Украины.

В Японии разработаны синтетические сорбенты ВАС-МУ и ВАС-ЛГ из нефтяного пека, состоящие из прочных гранул с гладким рельефом поверхности. В США из полимерных материалов были получены гемосорбенты Ambesorb ХЕ-336, ХЕ-344 с прочными гранулами сферической формы, практически не выделяющие пыли (см. рис. 1).

Углеродные синтетические сорбенты стали отличной матрицей для создания специфических сорбентов и иммуносорбентов путем химического модифицирования поверхности.

На основе углеродных сорбентов СКН, СУГС, КАУ создан целый ряд биоспецифических сорбентов: ГСГД – делигандизирующий сорбент, для очистки белков и клеточных мембран крови, ГУДС – биоспецифический, ДНК-содержащий, ВУДС – ДНК-содержащий плазмоиммуносорбент и др. (рис. 2) [6].

В Белорусском государственном медицинском университете совместно с Белорусским центром сорбционных методов детоксикаций, Белорусским научно-исследовательским институтом гематологии и переливания крови, Московским государственным университетом им. М. В. Ломоносова разработан биоспецифический антипротеазный гемосорбент “Овосорб” на основе овомукоида белка утиных яиц (природного ингибитора протеаз) [7].

**Углеродные синтетические сорбенты
(матрица для создания специфических и иммуносорбентов
путем химического модифицирования поверхности)**

ГСГД – делигандизирующий, для очистки белков и клеточных мембран крови

ГУДС – биоспецифический, ДНК-содержащий

ВУДС – плазмоиммуносорбент, ДНК-содержащий

Рис. 2. Углеродные модифицированные сорбенты на основе углеродных синтетических сорбентов СКН, СУГС, КАУ.

УГЛЕРОД-УГЛЕРОДНЫЕ КОМПОЗИЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ – НОВОЕ ПОКОЛЕНИЕ ГЕМОСОРБЕНТОВ

В ИППУ СО РАН разработаны технологические подходы к целенаправленному синтезу нового класса пористых углерод-углеродных материалов на основе глобулярного нанодисперсного углерода и на их базе – сорбентов медицинского назначения: гемосорбента углеродного в физиологическом растворе стерильного ВНИИТУ-1 и энтеросорбента углеродного ВНИИТУ-2 [8, 9].

В результате исследований механизма и кинетики процессов термического разложения углеводов на поверхности частиц дисперсного углерода с образованием пироуглерода, проведенных в ИППУ СО РАН, создана концепция матричного синтеза пористых углеродных материалов. Синтез основан на двухстадийном переходе углерода в нанодисперсные углеродные частицы и пироуглерод [8–11].

Исходное сырье: природный газ и газы переработки нефти, а также нефтяные и каменноугольные смолы.

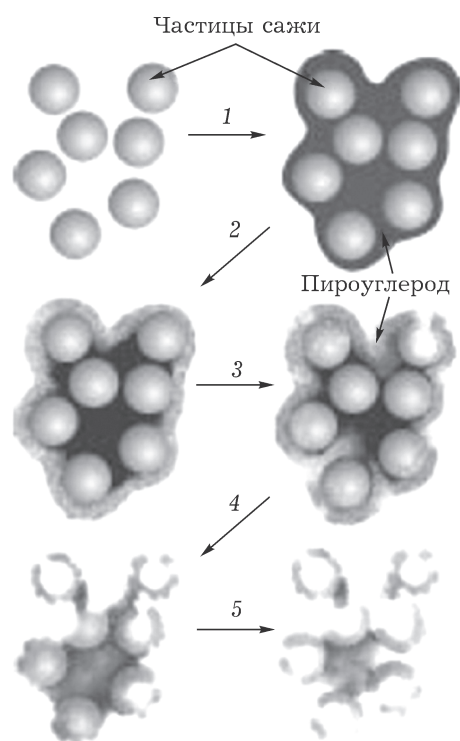


Рис. 3. Схема механизма образования пористого углеродного материала. Обозн. см. текст.

На первой стадии синтеза, проводимой в газовой фазе при температуре 1250–1500 °С, образуются нанодисперсные псевдосферические углеродные частицы с размером 40–60 нм. Процесс сопровождается выделением минеральных примесей и удалением зольных компонентов за счет использования специальных устройств и обессоленной закалочной воды. Эти наночастицы, объединяемые в агрегаты углерод-углеродными связями, при гранулировании с применением связующего вещества образуют углеродный каркас сферической формы (рис. 3, позиции 1, 2).

На второй стадии в результате реакции разложения пропана, бутана и других газообразных углеводородов на поверхности углеродных наночастиц при температуре 750–900 °С формируется гранулированный углерод-углеродный композит, состоящий из нанодисперсных углеродных частиц и пироуглерода. Этот композит (пористый углеродный материал) на стадии активации водяным паром при 700–950 °С превращается в мезопористое углеродное вещество (см. рис. 3, позиции 3–5).

Технологический процесс получения медицинского сорбента из матрицы – углеродного пористого материала с определенной пористостью – включает операции, направленные на обеспечение его совместимости с кровью, стерильности и апирогенности.

Основная операция – пневмогидромеханическая обработка пористого углеродного материала в режиме псевдоожиженного слоя. Эта операция позволяет удалить с поверхности и пор сорбента пылевидные углеродные частицы, довести рН сорбента до физиологических норм, повысить общую прочность гранул за счет разрушения “слабых” гранул и удалить возможные неровности поверхности (“шлифовка” гранул) [8]. Последующие технологические операции: сушка сорбента, стерилизация воздухом при 200 °С, упаковка в медицинские флаконы под слоем физиологического раствора, паровая стерилизация.

Целью нового направления синтеза углеродных гемо- и энтеросорбентов стало создание медицинских сорбентов, свободных от всех перечисленных выше недостатков и имеющих хорошую совместимость с кровью.

ТАБЛИЦА 1

Физико-химические и медико-биологические характеристики гемосорбента углеродного в физиологическом растворе стерильного ВНИИТУ-1

Показатели	Значение
Массовая доля золы, %, не более	0.15
Массовая доля общей серы, %, не более	0.30
Удельная поверхность по адсорбции азота, м ² /г	300–400
Удельная поверхность по адсорбции ЦТАБ*, м ² /г	65–125
Йодное число, мг/г	175–245
Количество гранул диаметром (0.5–1.0) мм, %, не менее	90
Количество гранул диаметром менее 0.5 мм, %, не более	10
Прочность гранул при истирании, %/мин, не более	0.30
Концентрация раствора NaCl, равновесного с гемосорбентом, моль/дм ³	0.14–0.15
pH раствора NaCl, равновесного с гемосорбентом	6.0–7.8
Воздействие на форменные элементы крови при подаче крови 80–120 мм/мин на 350 см ³ сорбента:	
снижение числа лейкоцитов, %, не более	10
снижение числа тромбоцитов, %, не более	15
прирост свободного гемоглобина, %, не более	6

*ЦТАБ – цетилтриметиламмоний бромистый.

ГЕМОСОРБЕНТЫ

Гемосорбент углеродный в физиологическом растворе стерильный ВНИИТУ-1 по ряду параметров выгодно отличается от многих известных сорбентов. В частности, он характеризуется высокой степенью химической чистоты, мезопористой структурой, минимальным содержанием примесей, механической прочностью и гладким рельефом поверхности гранул, отсутствием пылеобразования (выделение ультрадисперсных частиц), высокой адсорбирующей способностью по отношению к токсинам низкой и средней молекулярной массы, попавшим в организм из внешней среды или образуемых в процессе жизнедеятельности; нетоксичностью, кровесовместимостью

и инертностью по отношению к форменным элементам крови (табл. 1).

В табл. 2, 3 приведены физико-химические и медико-биологические характеристики некоторых гемосорбентов.

Мезопористая структура поверхности гемосорбента ВНИИТУ-1 с преобладающим размером пор 50–60 нм обеспечила повышение его адсорбционной активности к токсинам средней молекулярной массы. При удельной площади поверхности 300–400 м²/г гемосорбент извлекает до 95 % веществ средней молекулярной массы 500–5000 Д (см. табл. 3). За счет небольшого количества микро- и макропор гемосорбент ВНИИТУ-1 способен сорбировать вещества низкой и высокой молекулярной массы.

ТАБЛИЦА 2

Пористая структура некоторых углеродных сорбентов

Углеродный сорбент	Удельная поверхность по адсорбции азота, м ² /г	Массовая доля золы, %	Объем пор, см ³ /г			
			Общий	микро-	мезо-	макро-
ВНИИТУ-1	350	0.12	0.34	0.01	0.33	0.02
ВНИИТУ-2	363	0.03	0.56	0.01	0.55	–
СКН-1К	1050	0.14	1.59	0.51	0.46	0.62
СКН-4М	1100	0.03	1.36	0.46	0.35	0.55

ТАБЛИЦА 3

Физико-химические и медико-биологические характеристики гемосорбентов

Показатели	Гемосорбенты					
	СУМС-1	ВНИИТУ-1	ФАС	СКН-1К	СКН-4М	ADSORBA 300С
Размер гранул, мм	0.5–1.0	0.5–1.0	0.5–5.0	0.5–1.0	0.6–1.0	0.5–1.0
Массовая доля золы, %, не более	–	0.15	0.10	20	20	1.5–3.0
рН физиологического раствора						
в равновесной фазе	6–8	6.0–7.8	6.0–7.5	6.5–7.0	6–8	6.5–7.0
Адсорбционная поверхность, м ² /г	200–300	300–400	1000–1100	1000–1200	1100	320
Регрессия общего белка и форменных элементов крови после перфузии, мг/л, не более	15–20	10–15	5–20	15–20	–	20
Коэффициент извлечения токсинов со средней молекулярной массой, %	33	77–95	60–70	55–70	50–60	–

Гемосорбент углеродный ВНИИТУ-1 нашел широкое применение при лечении широкого спектра заболеваний, связанных с накоплением токсинов в организме.

ЭНТЕРОСОРБЕНТЫ

Получение качественных гемосорбентов способствовало развитию других лечебно-сорбционных технологий: энтеро-, лимфо- и вальнеросорбции.

Энтеросорбция основана на связывании эндогенных и экзогенных веществ и выведении их из желудочно-кишечного тракта [12].

Современные энтеросорбенты должны соответствовать следующим требованиям: быть нетоксичными для организма; не разлагать-

ся и не всасываться при прохождении через желудочно-кишечный тракт, достаточно быстро и полностью удаляться из организма; не травмировать слизистые оболочки рта, пищевода, желудка и других органов; обладать высокой адсорбционной емкостью по отношению к удаляемым токсинам; иметь удобную лекарственную форму, не вызывать отрицательных органолептических реакций.

Для производства энтеросорбентов применяют углеродсодержащее сырье разной природы: природное, синтетическое и др. (рис. 4).

Энтеросорбенты выпускаются в виде паст, гранул, порошка, таблеток, волокна. Они характеризуются высокой адсорбционной поверхностью (до 1250 м²/г и выше), суммарный объем пор составляет 0.4–1.2 см³/г, размер гранул 0.1–1.0 мм.

Углеродные энтеросорбенты

Карбоксин (на основе угля ФТД-Д)
Углеродный волокнистый адсорбент на основе углеродного жгутового волокна углей из гидратцеллюлозного сырья

Энтеросорбенты на основе полимеров

Энтеросгель (полиметилсилоксан)
Целлосорб (целлюлоза)
Полифепан (гидролизный лигнин)
Энтеросорбент ФАС-Э (на основе полимерных смол)

Энтеросорбенты природного происхождения

Хитин (биополимер)

Энтеросорбенты на минеральной основе

Силикагели, алюмосиликаты, цеолиты

Углеродный сорбент углерод-минерального происхождения

(СУМС – на основе $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ с углеродной сеткой на поверхности)

Рис. 4. Сорбенты медицинского назначения отечественного производства.

ТАБЛИЦА 4

Физико-химические и медико-биологические свойства энтеросорбента углеродного ВНИИТУ-2

Показатели (по ФСП 42-0465-3814-03)	Требования к качеству (по ФСП 42-0465-3814-03)
Описание	Блестящие сферические гранулы черного цвета, размером 0.5–1.0 мм, без запаха и вкуса
Растворимость	Практически нерастворим в воде, спирте, диэтиловом эфире
pH	6.0–8.0
Вещества, растворимые в воде, %, не более	0.5
Хлориды, %, не более	0.01
Сульфаты, %, не более	0.02
Железо, %, не более	0.12
Вещества, растворимые в разведенной соляной кислоте, %, не более	0.5
Железо металлическое, %, не более	0.01
Содержание влаги, %, не более	10
Зола, %, не более	0.5
Адсорбционная емкость, г/г, не менее	0.03
Доля гранул с размером более 1.0 мм и менее 0.5 мм, %, не более	5
Микробиологическая чистота	В 1 г препарата допускается не более 10^3 аэробных бактерий и не более 10^2 дрожжевых и плесневых грибов. Не допускается наличие сем. Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa и Staphylococcus aureus в 1 г препарата

Вместе с тем необходимо отметить следующие недостатки данных энтеросорбентов: набухание в биологических жидкостях; малый размер частичек сорбентов или высокое содержание в них пыли, в результате чего они попадают в кровь через стенки органов; неудобная лекарственная форма, требующая предварительной подготовки сорбента к приему; наличие запаха; большое содержание примесей (золы).

Технология матричного синтеза на основе глобулярного углерода позволила создать энтеросорбент ВНИИТУ-2 – лекарственное средство высокого качества, в полном объеме отвечающее требованиям медицины (табл. 4).

Это химически чистый сорбент (содержание углерода не менее 99.5 %, минеральных примесей не более 0.5 %); гранулы прочные, округлой формы, размером 0.5–1.0 мм, не разрушаются при прохождении через органы пищеварения и не травмируют их слизис-

тую оболочку. Сорбент не обладает ни запахом, ни вкусом. Мезопористый характер поверхности сорбента обеспечивает удаление из организма человека токсичных веществ с низкой и средней молекулярной массой [8, 13].

Энтеросорбенты для животных

Значительная часть попадающих в организм человека чужеродных соединений проникает с продуктами питания, особенно с продуктами животноводства.

В рамках решения проблемы защиты внутренней среды человека остро стоит вопрос о повышении качества и обеспечении безопасности продуктов животноводства. Для этих целей широкое распространение получили энтеросорбенты (полисорб, полифепан, энтеросгель, активированный уголь и др.), позволяющие провести детоксикацию организма животного и вывести вредные вещества, спо-

ТАБЛИЦА 5

Физико-химические и медико-биологические свойства энтеросорбента углеродного “Зоокарб”

Показатели	Характеристика и норма (ТУ 9318-003-71069834-2006)
Внешний вид, цвет	Блестящие сферические гранулы диаметром от 0.1 до 1.0 мм черного или серебристого цвета, без запаха
Массовая доля углерода, %, не менее	99.5
Потеря массы при высушивании, %, не более	10
Остаток после прокаливания, %, не более	0.5
Адсорбционная активность, мкг/мг, не менее	30
Гранулометрический состав	Остаток на сите с диаметром отверстий 1.0 мм и доля гранул, прошедших через сито с диаметром отверстий 0.1 мм, не должны превышать 0.5 %
Микробиологическая чистота	В 1 г препарата допускается не более 10^3 аэробных бактерий и не более 10^2 дрожжевых и плесневых грибов. Не допускается наличие сем. Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa и Staphylococcus aureus в 1 г препарата

собные вместе с продукцией животноводства перейти в организм человека.

Требования, предъявляемые к качеству энтеросорбентов для животных, не уступают требованиям к энтеросорбентам для организма человека.

По технологии матричного синтеза создан энтеросорбент “Зоокарб”, который по качеству не уступает энтеросорбенту ВНИИТУ-2 (табл. 5) и эффективен для проведения детоксикации организма животных (крупнорогатого скота, лошадей, свиней, кур, пушного зверя (норки), домашних животных) и птицы, широко используется в животноводческих хозяйствах.

НАПРАВЛЕНИЯ СОЗДАНИЯ СЕЛЕКТИВНЫХ СОРБЕНТОВ

Создание материалов с повышенной адсорбционной активностью по отношению к токсическим веществам белковой природы путем регулирования химической природы их поверхности (химическое модифицирование) представляет значительный интерес, так как позволяет создать широкий спектр эффективных сорбентов для применения их в областях медицины и протеомики. В качестве носителя для получения селективного сорбента перспективно использование углеродных гемосорбентов, обладающих уникальными свойствами.

Существует несколько направлений создания селективных сорбентов:

- создание на поверхности матриц химически связанных функциональных групп (карбокислых, карбонильных, эфирных и др.), способных к ковалентному взаимодействию с различными биологически активными веществами (аминокислотами, ферментами, антителами, антигенами и др.);
- введение в матрицу азота, серы и других гетероатомов;
- нанесение на поверхность матрицы полимерной пленки, имеющей в своем составе функциональные группы, подходящие для ковалентного связывания биополимеров.

ВЫБОР МОДИФИКАТОРА

Выбор модификатора (мономера), содержащего функциональные группы (азот- и кислородсодержащие), обоснован его подобием по химической природе функциональным группам белка. Модификатор должен обладать рядом определенных свойств:

- нетоксичность;
- растворимость в водных растворах;
- наличие азот- и кислородсодержащих групп;
- способность органических соединений вступать в реакцию поликонденсации с обра-

зованием полимерных цепей, что обеспечит малую подвижность модификатора.

Основная идея химического модифицирования заключается в том, что при сорбции крупных органических молекул полифункциональное взаимодействие (участие в образовании связей нескольких реакционноспособных групп) играет важную роль. Наибольший интерес для модифицирования углеродной поверхности представляют органические вещества, имеющие в своей структуре азот- и кислородсодержащие группы. При взаимодействии соединений белковой природы с функциональными группами поверхности сорбционного материала возможно образование ковалентных связей по донорно-акцепторному механизму. При этом в качестве доноров могут выступать группы $-OH$ и NH_2^- , а в качестве акцепторов – группы $-C=O$ и $-COOH$.

В ИППУ СО РАН разработан комплекс методов химической функционализации поверхности углеродных сорбентов с прочным закреплением азот- и кислородсодержащих групп для придания им избирательного характера сорбции токсических веществ белковой природы. Используются различные модификаторы [14, 15]. Наибольший интерес представляют сорбенты, модифицированные полимером аминокaproновой кислоты [15]. Выбор модификатора обусловлен наличием в составе аминокaproновой кислоты двух разных по природе функциональных групп гидрофильного характера ($-COOH$ и NH_2^-), разделенных гидрофобной цепью $(CH_2)_5$. Бифункциональность модифицирующего соединения создает условия для протекания реакции гомополиконденсации с образованием олигомерных и полимерных молекул, обладающих малой подвижностью и низкой растворимостью в воде [16]. Благодаря этому обеспечивается постоянство химического состава поверхности модифицированного сорбента в процессе работы при контактах с плазмой крови.

Необходимо отметить, что при модифицировании поверхности углеродного сорбента наблюдается “локальное” (островковое) покрытие полимерной пленкой (рис. 5).

Проведены стендовые испытания полученных образцов в Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) Омской государственной медицинской академии (стен-

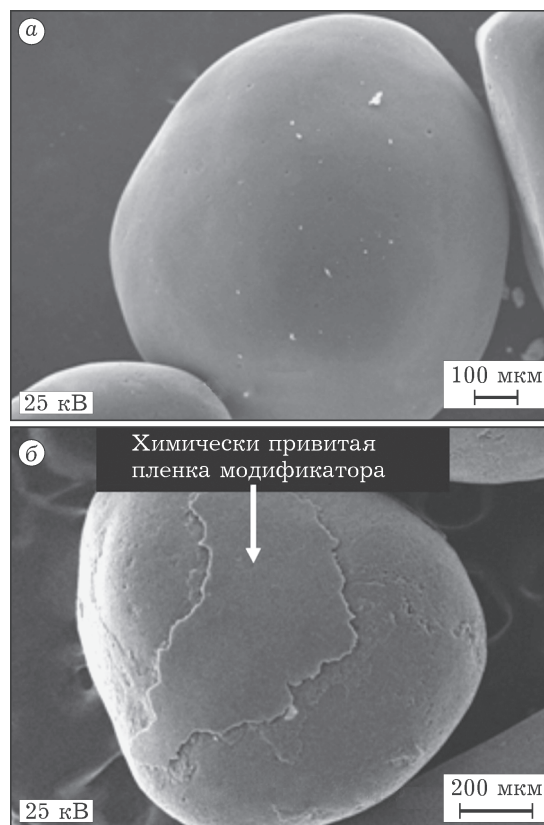


Рис. 5. Электронно-микроскопические снимки гранул образца исходного углеродного гемосорбента ВНИИТУ-1 (а) и модифицированного образца углеродного гемосорбента ВНИИТУ-1 с “локальным” распределением полимерной пленки на поверхности (б).

довые испытания). Определен уровень токсичных при перитоните провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли- α , интерлейкин- 1β , интерлейкин-6 и интерлейкин-8) в плазме крови до и после ее контакта с исходным и модифицированным образцами углеродного сорбента.

Исследования показали, что модифицированные сорбенты снижают уровень патологических белков более чем в 1.5 раза.

Функционализация (модифицирование) поверхности углеродного сорбента кислород- и азотсодержащими группами открывает перспективы получения новых сорбентов для сорбционной медицины.

В России ведутся биотехнологические разработки, направленные на комплексное решение современных задач протеомики.

Известно, что при развитии ряда заболеваний, в том числе аутоиммунных, онкологических и сердечно-сосудистых, в крови человека повышается уровень внеклеточных

белково-нуклеиновых комплексов. Вместе с тем структура данных комплексов до сих пор не установлена. Одна из задач протеомики заключается в установлении структуры данных комплексов. Для ее решения необходимо разработать биоспецифические (селективные) сорбенты, которые представляют собой носитель (сорбент) с присоединенными биолигандами (ферментами, аминокислотами, функциональными группами и т. д.). Выбор определенного биолиганда и методы его присоединения имеют важное значение для решения поставленных задач протеомики.

В настоящее время сертифицированные углеродные сорбенты селективного действия для протеомики в России отсутствуют. В связи этим актуальность разработки таких сорбентов неоспорима.

За рубежом в качестве углеродных носителей для решения задач протеомики используют фуллерены и нанотрубки [17–20]. Внедрение сорбентов на основе данных углеродных материалов в медицинскую практику России затруднительно в связи с необходимостью проведения дополнительных медико-биологических исследований (по токсикологии, кровесовместимости и т. д.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сорбционная медицина (гемосорбция и энтеросорбция), использующая углеродные сорбенты в лечебных и профилактических целях, – одно из эффективных направлений эфферентной терапии.

В настоящее время в медицинской практике широко используются сорбенты различной природы и структуры. Наибольший интерес представляют углерод-углеродные композиционные материалы на основе матричного синтеза: углеродный гемосорбент ВНИИТУ-1, углеродный энтеросорбент ВНИИТУ-2 и углеродный энтеросорбент “Зоокарб”.

Благодаря своим свойствам углерод-углеродные композиты являются перспективными материалами для модифицирования с целью

разработки и получения селективных сорбентов в медицине и протеомике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Лопухин Ю. М. // Эфферентная терапия. 1993. № 2. С. 5.
- 2 Лопухин Ю. М., Молоденков М. Н. Гемосорбция. 2-е изд. М.: Медицина, 1985. 288 с.
- 3 Николаев В. Г., Стрелко В. В. Гемосорбция на активированных углях. Киев: Наук. думка, 1979. 288 с.
- 4 Николаев В. Г. Методы гемокарбоперфузии в эксперименте и клинике. Киев: Наук. думка, 1984. 327 с.
- 5 Рачковская Л. Н. Углеродминеральные сорбенты в медицине. Новосибирск: СО РАСХН, 1996. 231 с.
- 6 Покровский С. Н. // Эфферентная терапия. 2003. Т. 9, № 1. С. 42.
- 7 URL: <http://kiulong.com.ua/content/section/9/49>.
- 8 Пат. 2211727 С1 РФ, 2003.
- 9 Суrowикин В. Ф., Пьянова Л. Г., Лузянина Л. С. // Рос. хим. журн. (Журн. Рос. хим. об-ва им. Д. М. Менделеева). 2007. № 5. С. 159.
- 10 Лихолобов В. А. // Соросов. образов. журн. 1997. № 5. С. 35.
- 11 Суrowикин В. Ф., Суrowикин Ю. В., Цеханович М. С. // Рос. хим. журн. (Журн. Рос. хим. об-ва им. Д. М. Менделеева). 2007. № 4. С. 111.
- 12 Кручинский Н. Г., Остапенко В. А., Остапенко С. М., Горчаков А. М., Прищепова Е. В., Петровский А. Н., Тепляков А. И., Еленская И. А., Голубь В. Ф., Кручинская Н. Г., Шкурченко Т. В., Новиков Д. В., Мухачев Б. В., Власова Т. И. Комбинация методов эфферентной терапии в комплексном лечении детей, подвергшихся радиоактивному заражению в результате катастрофы на ЧАЭС (Методические рекомендации). Минск: Мин-во здравоохранения Республики Беларусь, 2001.
- 13 Суrowикин В. Ф., Пьянова Л. Г., Лузянина Л. С. // Межд. науч. конф. “Химия XXI век: Новые технологии, новые продукты”. Кемерово, 10–12 мая 2005 г.
- 14 Пьянова Л. Г., Лузянина Л. С., Дроздов В. А., Веселовская А. В., Арбузов А. Б., Лихолобов В. А. // Физикохимия поверхности и защита материалов. 2010. Т. 46, № 3. С. 1–5.
- 15 Лихолобов В. А., Пьянова Л. Г., Бакланова О. Н., Дроздов В. А., Лузянина Л. С., Саланов А. Н., Веселовская А. В., Чиркова О. А. // Журн. прикл. химии. 2010. Т. 83, № 3. С. 407–414.
- 16 Тарер А. А. Физико-химия полимеров / под ред. А. А. Аскадского. Изд. 4-е, перераб., доп. М.: Научный мир, 2007. 576 с.
- 17 Xie Hui, Becraft E. J., Vaughman R. H., Dalton A. B., Dieckmann G. R. // J. Peptide Sci. 2008. Vol. 14. P. 139–151.
- 18 Chen H., Qi D., Deng C., Yang P., Zhang X. // Proteomics. 2009. Vol. 9. P. 360–387.
- 19 Haniu H., Matsuda Y., Takeuchi K., Kim Y. A., Hayashi T., Endo M. // Toxicol. Appl. Pharmacol. 2010. Vol. 242, No. 3. P. 256–262.
- 20 Chen R. J., Bangsaruntip S., Drouvalakis K. A., Nadine Wong Shi Kam, Shim M., Li Y., Kim W. Utz P. J., Dai H. // PNAS. 2003. Vol. 100, No. 9. P. 4984–4989.