

УДК 661.183.1.12.18

## СИНТЕЗ УГЛЕРОДНО-МИНЕРАЛЬНЫХ СОРБЕНТОВ С УЛУЧШЕННЫМИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ

С.С. Ставицкая, Т.П. Петренко, Н.В. Сыч, В.М. Викарчук

*Институт сорбции и проблем эндоэкологии Национальной академии наук Украины  
ул. Генерала Наумова, 13, Киев, 03164, Украина, ispe@ispe.kiev.ua*

*Дан краткий обзор работ по синтезу гибридных углеродно-минеральных сорбентов. Разработаны новые эффективные композиционные сорбенты медицинского назначения на основе углеродной составляющей (АУВ-М) и палыгорскита (ультрасорб), угля КАУ и эламина (карбоксикам), а также донных отложений Черного моря (карбодон). Показана возможность регулирования структурных, сорбционных, бактерицидных, реологических свойств комбинированных материалов за счет использования составляющих различной природы, происхождения, изменения их соотношения в композите, использования оптимальных составов. Обсуждена перспективность применения разработанных сорбентов в медицине.*

### Введение

Эфферентная (выделительная) медицина, в отличие от традиционных методов лечения, основанных на введении лекарств, позволяет провести активное очищение внутренней среды организма от токсических и балластных веществ с помощью сорбционной терапии. В качестве сорбентов применяют активные угли, полученные на основе природного и синтетического сырья, различные неорганические поглотители, полиальдегиды, синтетические ионообменные смолы, пористые сополимеры, некоторые материалы растительного происхождения [1, 2].

Метод энтеросорбции приобрел особое значение после Чернобыльской катастрофы в связи с необходимостью выведения радионуклидов из организма человека и животных [3]. Однако при воздействии энтеросорбентов может иметь место развитие неблагоприятных эффектов. Так, есть данные [4, 5], указывающие на возможность связывания в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) некоторых пищеварительных ферментов и продуктов гидролиза. В тонкой кишке возможна сорбция биологически активных веществ (регуляторных пептидов, простагландинов, серотонина, гистамина и др.). Поэтому проблема создания научных основ синтеза, разработка технологии получения эффективных энтеросорбентов нового типа с улучшенными детоксицирующими и декорпорирующими свойствами остается актуальной.

Проведенная нами сравнительная оценка функциональных свойств энтеросорбентов, имеющих на рынке в Украине, показала [3, 6], что фактически все они относятся к препаратам неспецифического полифункционального действия и не обладают (за исключением ферроцина) выраженной избирательностью по радиоцезию, а также по радиостронцию, трансурановым элементам и большой группе тяжелых металлов [6–10]. В последнее время успешно развивается (в том числе и нами) новая концепция энтеросорбции – разработка и внедрение композиционных энтеросорбентов селективного действия, способных, кроме общей детоксикации, обеспечивать селективное удаление из организма радионуклидов и тяжелых металлов, а также нормализовать основные биохимические по-

казатели. Действительно, для решения широкого круга задач сорбционной терапии необходимы новые селективные адсорбционные материалы с полифункциональными и ионообменными центрами.

В ИСПЭ НАН Украины разработаны теоретические основы, а также дано научное обоснование создания и получения новых эффективных сорбентов медицинского назначения – композиционных сорбентов (КС). В лабораторных и опытно-промышленных условиях отработаны основные элементы технологий синтеза комбинированных энтеросорбентов, в которых успешно сочетаются свойства двух и более компонентов, взаимно дополняющих друг друга. Среди таких препаратов следует отметить в первую очередь сорбенты ультрасорб и карбоксикам (субстанции и лекарственные средства в форме порошка, капсул, таблеток). Их основой являются специальным образом модифицированные углеродные сорбенты типа АУВ-М [11, 12] с комплексообразующей функцией и глинистый минерал палыгорскит, обладающий свойствами избирательного неорганического катионита, а также пищевые добавки – пектины, альгинаты, крахмал и др. (ультрасорб) [8–16], катионзамещенные формы окисленного угля и эламина (карбоксикам) [17–20].

### **Материалы и методы исследования**

Комбинированный препарат ультрасорб представляет собой смесь модифицированного специальным образом природного сорбента палыгорскита и окисленного углеродного волокнистого материала АУВ-М в соотношении 3:2. При получении лекарственной формы препарата в виде таблеток в качестве связующего вещества вводили добавку пищевого пектина, крахмала либо декстрина (1–3%).

Композиционный сорбент карбоксикам состоит из специально модифицированного добавками К, Mg, Cu, Se угля из фруктовой косточки (КАУ), окисленного до определенной статической емкости (СОЕ) в жидкой фазе 25%-ной  $\text{HNO}_3$ , и второй составляющей – природного сорбента эламина.

Разрабатываемый сейчас новый препарат карбодон получается на основе модифицированного микроэлементами (К, Mg, Zn, Cu) угля КАУ из природной фруктовой косточки и биологически активных компонентов донных осадков Черного моря [7, 8, 21–25].

При получении комбинированных сорбентов их компоненты перемешивали в диспергаторе на высоких скоростях в определенном соотношении. Затем приготовленный материал просеивали на сите 0,16–0,25 мм.

Структурно-сорбционные свойства исходных компонентов и готовых композиционных материалов изучали с помощью общепринятых методов [26]. По сорбции паров бензола определяли удельный объем сорбционных пор ( $W_s$ ). На высокоскоростном газовом сорбционном анализаторе NOVA 2200E получали изотермы низкотемпературной (77 К) сорбции и десорбции азота на исследуемых сорбентах, рассчитывали величины объемов ( $V_{ми}$ ) и поверхности ( $S_{ми}$ ) микропор, а также дифференциальное и интегральное распределение пор по радиусам.

Для получения данных о селективности сорбции ионов металлов композитами и их составляющими, опыты проводили в статических условиях при непрерывном перемешивании сорбента (до установления равновесного состояния – не менее 4 ч) и раствора соответствующей соли с разными начальными концентрациями на фоне стандартного солевого раствора Рингера – Локка. Соотношение твердой и жидкой фаз составляло 1:200. Исходные и равновесные концентрации ионов металлов определяли методом атомно-абсорбционной спектроскопии на приборе КАС-120.1 (Selmi, Украина). Изотермы адсорбции ионов тяжелых металлов получали при 20°C; по ним рассчитывали коэффициенты распределения ионов ( $K_d$ , мл/г) в стандартных условиях при

равновесных концентрациях растворов, равных 1 ммоль/л в пределах физиологической нормы содержания каждого иона в крови организма [27].

Радиоактивность  $^{137}\text{Cs}$  и  $^{90}\text{Sr}$  в растворе до и после контакта с сорбентом определяли на  $\gamma$ -радиометре РУГ-4. Использовали растворы с исходной концентрацией радионуклидов 2,55–5,25 кБк/л [15, 20].

Исследования, характеризующие степень безвредности изучаемых веществ, проводили в соответствии с методологическими рекомендациями Фармакологического комитета МЗ Украины [28] и методологическими рекомендациями по доклинической оценке сорбентов [29]. Действие препаратов изучали при их однократном внутрижелудочном введении (острая токсичность), 10-кратном пероральном введении при скормливании (подострая токсичность) и двухмесячном введении в желудок при скормливании (хроническая токсичность) [8].

Работа выполнена на лабораторных грызунах (крысы, мыши, морские свинки) – взрослых нелинейных животных обоего пола, которых содержали в стандартных условиях вивария. Состояние животных оценивали по группе интегральных показателей [30]. Статическую обработку данных проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

При исследовании в остром опыте на каждую дозу сорбента брали по 10 крыс и мышей, 5 морских свинок. Максимально возможная при дробном введении доза составляла 500 мг/кг. Во время изучения подострой токсичности препарат вводили ежедневно на протяжении 10 суток в дозе 10 000 мг/кг при скормливании. Хроническую токсичность исследовали в опытах на крысах в дозе 100 мг/кг (указанная доза превышает рекомендуемую суточную терапевтическую дозу для человека приблизительно в 40 раз). Оценивали общее состояние животных, функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, крови, печени, почек на основании биохимических, электрофизических, гематологических и других методов; изучали возможное влияние препаратов на генеративную функцию (эмбриотоксичность и тератогенность), а также его аллергизирующее действие [12]. Через две недели, месяц и спустя два месяца после прекращения воздействия препарата животных декапитировали для патоморфологических и других исследований.

Влияние композитов на центральную нервную систему (ЦНС) и функциональное состояние печени определяли "метаболической" пробой по Сперанскому [29]. Она проводилась путем внутрикишечного введения раствора тиопентала натрия в дозе 0,74 мг сухого вещества на 100 г массы тела животного. Учитывали время засыпания в минутах после введения барбитуратов, что характеризовало влияние композитов на ЦНС, и продолжительность медикаментозного сна в минутах, которая свидетельствовала о влиянии исследуемого препарата на антитоксическую способность печени. Кроме того, определялся механизм мочеобразования по скорости фильтрации первичной мочи и по проценту реабсорбированной воды в канальцах нефрона почек, которые определяются по клиренсу эндогенного креатинина; на специальных приборах измеряли объем суточного диуреза и реакцию (рН) мочи.

## Результаты и обсуждение

Поскольку энтеросорбент ультрасорб предназначен для выведения радионуклидов (РН), было проведено [9, 10] сравнительное изучение сорбционных свойств таблетированного материала различного состава по отношению к основным долгоживущим изотопам  $^{137}\text{Cs}$  и  $^{90}\text{Sr}$ , а также найдены коэффициенты их распределения ( $K_d$ ) (табл. 1).

Из всех синтезированных сорбентов лучше всего выводили радионуклиды (РН) (особенно цезий) композиты со связующим декстрином, хорошо проявили себя в этом плане и таблетки, содержащие в качестве связующего крахмал и желатин, несколько хуже оказались пектинсодержащие композиты.

**Таблица 1.** Сорбция  $^{137}\text{Cs}$  и  $^{90}\text{Sr}$  из раствора Рингера – Локка комбинированными сорбентами и их составляющими

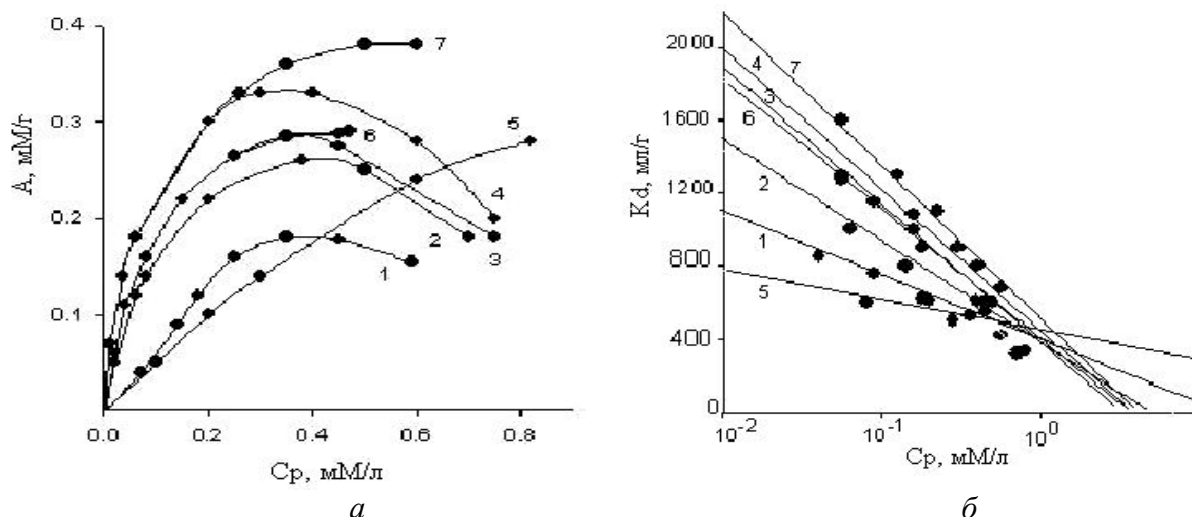
Составляющие	$^{137}\text{Cs}$		$^{90}\text{Sr}$	
	А (Бк/г)	$K_d$	А (Бк/г)	$K_d$
Исходные материалы				
АУТ*	1096	27,2	230	28
ОУТ-1 (СОЕ* = 2,6 мг-экв/г)	3270	54	490	43
ОУТ-2 (СОЕ = 4,0 мг-экв/г)	4650	99	840	195
Палыгорскит модифицированный	4765	3520	315	30
Пектин	-	252	572	58
Комбинированные таблетки с желатином				
АУТ	6443	693	730	82
ОУТ-1	6747	2019	589	74
ОУТ-2	8284	3945	607	87
ОУТ-2 (К, Mg, Zn - форма)	8415	3659	825	142
Комбинированные таблетки с пектином				
АУТ	4061	1195	-	-
ОУТ-1	4157	1665	1070	173
ОУТ-2 (К, Mg, Zn - форма)	5127	3662	966	284
Комбинированные таблетки с крахмалом				
ОУТ-1(К, Mg, Zn - форма)	4168	2193	886	181
ОУТ-2 (К, Mg, Zn - форма)	3620	3630	413	129
Комбинированные таблетки с декстрином				
ОУТ-1(К, Mg, Zn - форма)	2926	4180	810	324
ОУТ-2 (К, Mg, Zn - форма)	2997	4408	808	385

\* АУТ- активированная углеродная ткань; ОУТ-1 и ОУТ-2 – окисленная углеродная ткань с различной обменной емкостью СОЕ.

Конечные свойства полученного препарата определяются, скорее всего, химической природой углеродной составляющей: окисление поверхности (придание катионзамещенной способности) приводит к увеличению значений  $K_d$  радиоцезия в 5 раз по сравнению, например, с желатинсодержащими таблетками на основе активированной ткани (табл. 1).

В [11, 12] были получены данные о сорбируемости ионов тяжелых металлов (Fe, Co, Cd, Pb, Zn, Cu, Ni) и радиоактивного цезия из солевого раствора Рингера сорбентом ультрасорб (рис. 1а,б). Были определены ряды селективности сорбции токсичных металлов на основе рассчитанных значений  $K_d$  в стандартных условиях:  $\text{Pb} > \text{Fe} > \text{Co}$ ,  $\text{Cu} > \text{Ni} > \text{Cd} > \text{Zn}$ .

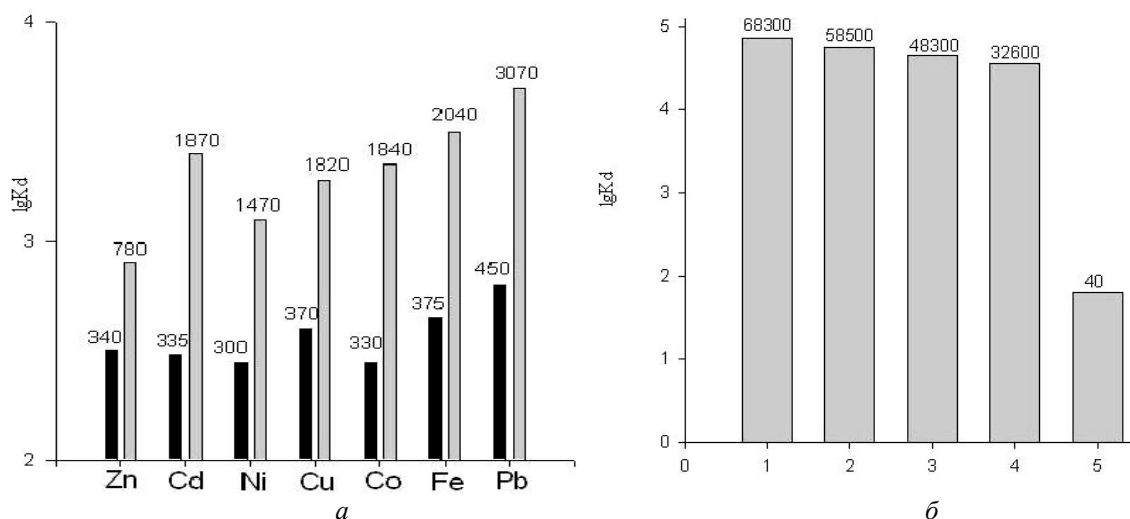
Опыты показали, что индивидуальный глинистый компонент палыгорскит практически не сорбирует ионы тяжелых металлов. На диаграмме (рис. 2) приведены рассчитанные значения  $K_d$  ионов, приведенные к стандартным условиям (темные прямоугольники), когда  $C_p = 1$  ммоль/л, и для значений  $C_p$ , равным физиологическому содержанию ионов в жидких средах организма (светлые прямоугольники).



**Рис. 1.** Изотермы сорбции ( $A$ , мМ/г)  $\text{Cd}^{2+}$ (1),  $\text{Ni}^{2+}$ (2),  $\text{Co}^{2+}$ (3),  $\text{Fe}^{3+}$ (4),  $\text{Zn}^{2+}$ (5),  $\text{Cu}^{2+}$ (6),  $\text{Pb}^{2+}$ (7) из солевого раствора Рингера (а) и зависимости коэффициентов распределения ионов ( $K_d$ , мл/г) от равновесной концентрации ( $C_p$ , ммоль/л) (б) для комбинированного сорбента ультрасорб.

Следует отметить, что "физиологические" нормы большинства ионов в организме составляют величины на уровне  $10^{-2}$  ммоль/л и только для  $\text{Pb}^{2+}$  и  $\text{Cd}^{2+}$  допустимые уровни существенно ниже – соответственно  $10^{-3}$  и  $10^{-4}$  ммоль/л.

Приведенная диаграмма характеризует комбинированный сорбент ультрасорб как достаточно высокоизбирательный материал по отношению к ионам тяжелых металлов, особенно к свинцу, железу, меди и кобальту.



**Рис. 2.** Диаграмма значений коэффициентов распределения ( $K_d$ ) при адсорбции ионов тяжелых металлов сорбентом ультрасорб в стандартных условиях (а)  $C_p = 1$  ммоль/л (темные прямоугольники);  $C_p$  – физиологическая норма содержания иона в организме (светлые прямоугольники) и радиоактивного цезия (б) адсорбентами палыгорскит-М (1), АУВ-М (5) и композициями палыгорскит – модифицированный-АУВ-М в соотношении 3:1 (2), 1:1 (3) и 1:3 (4). Соотношение твердая фаза : жидкость 1:200;  $C_p$  – 0,2–0,8 ммоль/л.

В случае поглощения цезия углеродный материал, наоборот, абсолютно не селективен к цезию ( $K_d = 40$ ), тогда как для модифицированного палыгорскита  $K_d$  достигают значений более 60 000. За счет снижения содержания палыгорскита в ультра-

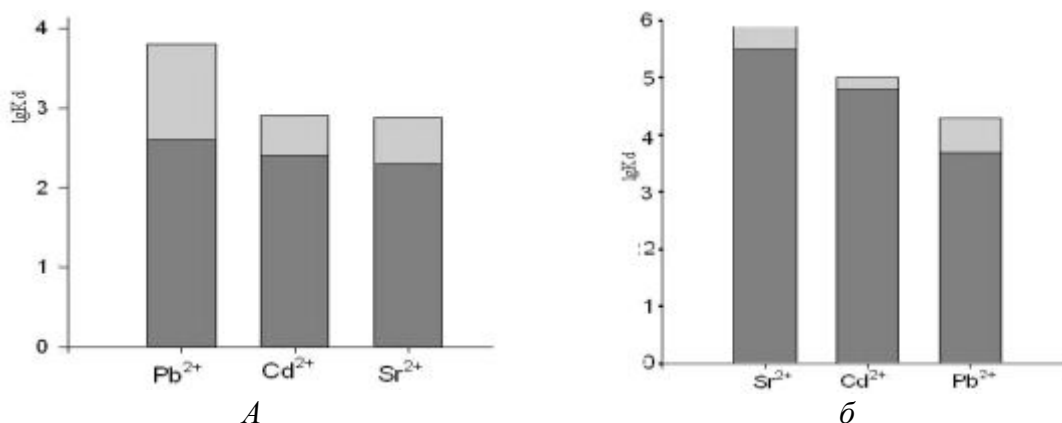
сорбе  $K_d$  по цезию снижается, хотя и незначительно. Однако даже при соотношении глинистой и углеродной компоненты 1:3  $K_d$  был на уровне 30 000, что вполне подходит для использования ультрасорба в качестве материала, адсорбирующего радиоактивные изотопы цезия из биологических сред организма.

В Институте гигиены труда НАН и АМН Украины были проведены медико-биологические исследования ультрасорба на трех видах животных (мышах, крысах, морских свинках). Их целью было выявление возможных неблагоприятных проявлений действия энтеросорбента при введении лабораторным животным. Изучали возможную токсичность препарата при одно- и многократном внутривентральном введении.

Оказалось, что исследуемый препарат не приводит к существенным изменениям показателей гомеостаза. В течение всего периода наблюдения ультрасорб не вызывал достоверных изменений содержания гемоглобина и эритроцитов, лейкоцитов, количества тромбоцитов, СОЭ. Проводились также исследования биохимических показателей животных под влиянием ультрасорба [8, 13]. На препарат ультрасорб получен патент [9].

Помимо ультрасорба нами был разработан и изучен препарат карбоксикам на основе катионзамещенных форм окисленного угля (K, Mg, Cu, Se) и эламина [18]. Наличие (по сравнению с ультрасорбом) ионов  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{SeO}_3^{-2}$  обеспечивало более выраженный лечебный эффект. Эламин был выбран в качестве компонента с известной высокой комплексообразующей способностью по отношению к ионам тяжелых металлов, а также способностью к нормализации гормонального статуса.

Нами показано, что при совместном использовании указанных компонентов в одном лекарственном препарате, предназначенном для интенсивной терапии отравлений тяжелыми металлами, наблюдается наилучший сорбционный и лечебный эффекты [18]. На диаграмме (рис. 3) приведены данные по селективной сорбции ионов свинца, кадмия и стронция из многокомпонентного раствора Рингера – Локка. Показано, что лучший сорбционный эффект наблюдался при объединении свойств исходных составляющих в единый комбинированный сорбент (50–70% мас. модифицированного K, Mg, Cu, Se окисленного угля, остальное – эламин).



**Рис. 3.** Диаграммы значений коэффициентов распределения ( $K_d$ ) при адсорбции ионов тяжелых металлов природным сорбентом эламин (темные прямоугольники) и сорбентом карбоксикам (светлые прямоугольники): *a* – стандартный раствор ( $C_p=1$  ммоль/л), *б* – физиологическая норма содержания иона в организме.

Положительная роль карбоксикама подтверждается снижением количества продуктов свободнорадикального перекисного окисления липидов и стимуляцией антиоксидантной защиты организма, в частности, активности глутатионовой системы. Благодаря выраженной каталазной активности угля происходит резкое снижение количества ма-

лонового альдегида – конечного продукта пероксидного окисления диеновых конъюгатов в мембранах эритроцитов (табл. 2).

**Таблица 2.** Сдвиг биохимических показателей крови в относительных единицах к контрольным величинам

Энтеросорбент	Глутатионпероксидаза	Обновленный глутатион	Диеновые конъюгаты	Гидропероксиды	Малоновый диальдегид		Супероксиддисмутаза	Σ***
					в плазме	в эритроцитах		
КАУ-К, Mg	+0,12	-0,005	-0,28	-0,06	-0,03	-1,27	+3,8	5,61
СКН-Se*	-0,7	-0,12	+0,39	-0,13	+0,27	-0,50	+0,6	2,71
СКНО-Se**	-0,7	-0,04	+0,11	+0,1	-0,05	-2,1	-0,2	3,3
СКН-Cu, Se	-0,34	+0,03	+0,32	+0,02	-0,13	-0,48	+3,2	4,52
СКН-Cu	+0,5	+0,04	+0,49	-0,04	+0,09	+1,87	-1,1	4,13
СКН-К, Mg, Cu, Se	-0,8	-0,13-,007	0	+0,04	+0,83	0	1,87	
карбоксикам	+0,6	+0,42	-0,31	0	+0,20	-0,03	-0,04	1,6

\* Образцы синтетического угля СКН (для сравнения), содержащие 0,02% селена; \*\* СКНО – окисленный уголь СКН с 0,04 % селена; \*\*\* Близкие к контролю показатели, которые считаются наилучшими.

Влияние сорбента на антиоксидантную систему организма проявляется в достоверном повышении концентрации восстановленного глутатиона, глутатион-пероксидазы при резком падении глутатион-редуктазы и каталазы.

Полученные данные свидетельствуют о том, что профилактический и лечебный прием карбоксикама существенно улучшает показатели антиоксидантной системы крови и пероксидного окисления липидов, под его влиянием происходит очищение организма от радиотоксинов пероксидной природы. Его можно также использовать как эффективный детоксикант при интенсивной терапии отравлений ионами тяжелых металлов с выраженным влиянием на физиологические процессы в организме. Он также обладает корректирующим действием на биохимический статус организма по электролитному, белковому и липидному составу (табл. 3).

Состав и технология энтеросорбента карбоксикам были запатентованы [18]. Как и препарат ультрасорб, карбоксикам можно считать перспективным в медицинской практике экстремальных ситуаций (медицине катастроф).

В последнее время рынок лечебных материалов, аппликационных и косметических средств вырос за счет использования для этих целей новых дешевых минеральных ресурсов Черного и Азовского морей, илов и грязей озер и лиманов – биологически активных дисперсных минералов и других составляющих донных отложений. Биологически активный органический компонент вместе с минеральной частью действительно дает уникальный природный органо-минеральный комплекс с потенциально возможными лечебными свойствами.

**Таблица 3.** Основные показатели крови животных при проведении доклинических испытаний сорбента карбоксикам

№№ п/п	Показатели	До приема сорбента	После приема сорбента	Примечание***
1	эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	5,07±0,12	4,95±0,10	
2	гемоглобин, г/л	132±3	157±3	+
3	количество лейкоцитов, 10 <sup>9</sup> /л	6,8±0,5	7,2±0,4	
4	объем эритроцитов, нм	92±2	91±3	
5	количество тромбоцитов, 10 <sup>9</sup> /л	184±8	188±11	+
Белковый состав				
6	общий белок, г/л	72,5±1,4	72,7±1,4	+
7	альбумин, %	58,1±0,8	53,0±1,2	+
8	АГ-индекс	1,14±0,04	1,46±0,08	
Показатели азотистого обмена				
9	мочевина, ммоль/л	5,8±0,28	5,07±0,5	+
10	креатинин, мкмоль/л	117±5	112±7	+
Показатели липидного обмена				
11	общие липиды, ммоль/л	6,12±0,9	5,4±0,67	+
12	β - липопротеиды, мг/л	5,77±4,19	5,17±4,9	
13	β/α – индекс	1,52±0,13	1,24±0,24	
14	холестерин, ммоль/л	6,75±0,55	4,46±0,42	+
15	триглицериды, ммоль/л	1,33±0,11	0,85±0,12	+
Ферментный состав				
16	общий билирубин, мкмоль/л	11,6±0,9	11,7±0,06	+
17	глутатионпероксидаза, мкмоль ГSH*/г·Нв·хв	12,34±0,29	14,84±0,22	+
18	глутатионредуктаза АДРН**/г·Нв·хв	4,45±0,15	1,09±0,15	
19	обновленный глутатион мкмоль/л эритроцитной массы	1,94±0,04	2,98±0,06	+
20	малоновый диальдегид, мкМ/л	11,4±1,9	5,8±0,5	
21	каталаза, обн.ед.	0,281±0,004	0,241±0,006	+
Электролитный состав				
22	калий, ммоль/л	3,8±0,1	4,6±0,4	+
23	магний, ммоль/л	0,768±0,05	1,416±0,15	+
24	кальций, ммоль/л	2,34±0,05	2,41±0,02	+

\* Обновленный глутатион; \*\* Никотинамидаденин динуклеотидфосфат обновленный; \*\*\* Значком + обозначены положительные сдвиги в биохимическом составе крови животного.

С учетом опыта предыдущих лет [9, 18] нами были разработаны методы получения [24], а также проведены исследования свойств новых композитов с оптимальным составом на основе модифицированного угля КАУ и биологически активных компонентов донных осадков Черного моря в качестве предполагаемых лечебных и бактерицидных форм [7] для их использования в травматологии, ревматологии, при лечении кожных заболеваний, воспалительных процессов в суставах, при радикулите, остеохондрозе, полиартрите и т.п.

Донные отложения (лечебные грязи) относятся к полезным ископаемым. В процессе их образования участвуют разнообразные природные факторы, под влиянием которых формируется определенный тип пелоида. Они оказывают выраженное терапевтическое действие благодаря теплофизическим свойствам, особому органоминеральному составу, содержанию биологически активных соединений, а также гормоно-, антибиотико- и витаминоподобных веществ. Лечебные грязи обладают бактерицидными и бактериостатическими свойствами [31]. Во всех видах грязей и донных осадках находится огромное количество микроорганизмов, принимающих участие в расщеплении органиче-



ских веществ. Условия нахождения глубоководных пелоидов – постоянная низкая температура, отсутствие света, специфические для таких условий микроорганизмы-деструкторы, наличие сероводородного слоя-экрана на глубинах 200–400 м – определяют их длительную консервацию и природную экологическую чистоту [21].

Лечебные эффекты глубоководных морских пелоидных систем обусловлены рядом факторов. Кроме теплового, присущего всем видам лечебных грязей и некоторым аппликационным материалам (парафину, озокериту), к ним относятся физико-химические, химические и биологические факторы [31]. Грязелечение улучшает иммунологические и восстановительные процессы, оказывает благоприятное влияние на белковый, углеводный и водный обмен. Грязевые аппликации воздействуют на рецепторный аппарат кожи и слизистых оболочек, рефлекторно влияют на нервно-эндокринные, нервно-сосудистые механизмы. Тепло лечебной грязи оказывает антисептическое, обезболивающее и противовоспалительное действие, повышается иммунитет и сопротивляемость организма к различным неблагоприятным факторам окружающей среды и болезням.

Углеродные сорбенты издавна и успешно применяются в энтеросорбции при отравлениях солями тяжелых металлов, алкалоидами, при пищевых интоксикациях (поглощают яды, препятствуя их всасыванию), при метеоризме и т.п. и, что важно в нашем случае, в качестве эффективных лечебных повязок и бактерицидных аппликаторов [1, 2].

Нами синтезированы композиционные сорбенты (КС) разного состава на основе пелоида (глубина залегания 2020 м) и специально модифицированного жизненно важными катионами металлов (К, Mg, Zn, Cu) угля КАУ из фруктовой косточки с соотношением уголь – пелоид 1:1, 1:1,5; 1:2, 2:1, 1:100, и 1:500. В отдельных случаях использовали активированный и окисленный в Н-форме уголь. Были изучены их структурные характеристики (табл. 4), получены кривые распределения пор по радиусам, сорбционная способность по отношению к веществам-маркерам (табл. 5), ионам тяжелых металлов (рис. 4), органическим красителям разной молекулярной массы [23], рассчитаны коэффициенты распределения разных ионов (табл. 6).

**Таблица 4.** Структурно-сорбционные свойства композиционного сорбента карбодон и его составляющих

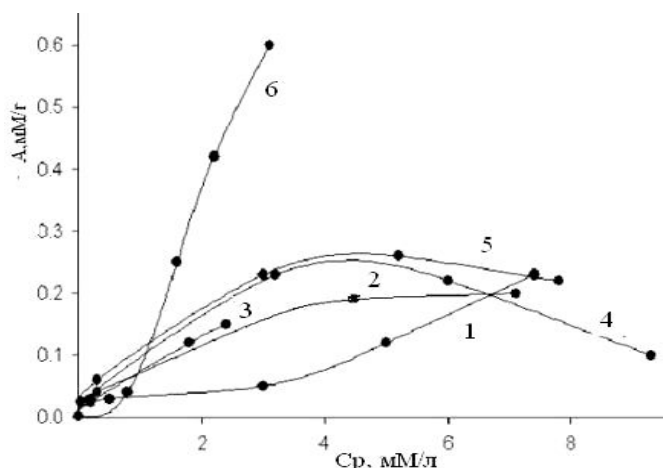
Образец	Ws по C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> , см <sup>3</sup> /г	S <sub>уд</sub> , м <sup>2</sup> /г	S <sub>ми</sub> , м <sup>2</sup> /г	V <sub>ми</sub> , см <sup>3</sup> /г	Радиус пор нм,
Донные осадки Черного моря, ДО (пелоид)	0,001	37	27	0,05	20;50
КАУ-окислен	0,35	560	58	0,18	10;20
карбодон	0,18	635	77	0,11	20;70

карбодон (КС-2) с соотношением уголь КАУ:ДО – 2:1

**Таблица 5.** Сорбционные свойства композита карбодон и его составляющих по отношению к веществам-маркерам и азоту

Образец	Адсорбция		
	МГ, мг/г	В <sub>12</sub> , мг/г	N <sub>2</sub> , см <sup>3</sup> /г
ДО Черного моря (пелоид)	7	8	9
КАУ-О	650	55	365
карбодон (КС-2)	20	40	378

ДО – донные осадки; МГ – метиленовый голубой; В<sub>12</sub> – витамин В<sub>12</sub>; карбодон (КС-2) с соотношением уголь КАУ:ДО – 2:1



**Рис. 4.** Изотермы сорбции ( $A, \text{мМ/г}$ ) ионов тяжелых металлов на комбинированном сорбенте КС: 1 – Cd, 2 – Ni, 3 – Pb, 4 – Zn, 5 – Co, 6 – Cu. Навеска сорбента  $m=0,25$  г; объем сорбированного раствора  $V=25$  мл,  $C_p$  – равновесная концентрация (ммоль/л),  $T=20^\circ\text{C}$ .

**Таблица 6.** Сорбционная активность ( $K_d$ ) к ионам различных тяжелых металлов на фоне солевого раствора Рингера адсорбционного препарата карбодон, его составляющих и (для сравнения) энтеросорбентов ультрасорб и карбоксикам

Композиции или их составляющие	$K_d, \text{мл/г}$					
	Cd	Co	Zn	Ni	Cu	Pb
ультрасорб	325	11700	1650	3250	17000	31500
карбоксикам	520	-	-	-	-	46000
КАУ <sub>о</sub> -модифицированный	170	10000	2400	4100	12100	34800
донные осадки	452	-	-	-	-	51000
карбодон	593	14000	6000	6000	32450	58500

Полученный ряд сорбируемости:  $\text{Cu} > \text{Co} > \text{Zn}, \text{Ni} > \text{Pb} > \text{Cd}$  является типичным для большинства окисленных углей и практически совпадает с данными для ультрасорба. Обнаружено, что в отличие от ультрасорба неорганическая составляющая композита – пеллоид обладает высокой сорбционной способностью по отношению к ионам тяжелых металлов, а углеродная часть способствует еще большему ее увеличению. Сделано предположение о возможности снижения концентрации указанных ионов до физиологически допустимых норм в организме с помощью комбинированных материалов на основе донных осадков.

Синтезированные композиты, названные карбодоном, являются мезопористыми материалами с преобладающим содержанием пор радиусами от 20 до 70 нм, удельной поверхностью 20–670  $\text{м}^2/\text{г}$ . За счет углеродной составляющей структурно-сорбционные характеристики карбодона улучшены по сравнению с исходным пеллоидом [21].

В Украинском НИИ медицинской реабилитации и курортологии МЗ Украины впервые были проведены доклинические (фармакологические, физиологические и токсикологические) исследования образцов карбодона разного состава и с разным соотношением углеродной и минеральной составляющих. Определялось общее действие препаратов на организм животных (тесты по поведению, нервно-мышечной возбудимости, рефлексии и вегетативным эффектам), а также влияние препаратов на центральную нервную систему (по продолжительности наркотического сна, табл. 7) и функциональное состояние печени. Кроме того, определялся механизм мочеобразования по показателям скорости ее фильтрации, количеству реабсорбированной воды в канальцах нефрона почек.

**Таблица 7.** Кожно-резорбтивное влияние препаратов на основе донных отложений Черного моря на функциональное состояние ЦНС

Образцы (состав)	Этапы опытов	Время засыпания, мин		Продолжительность сна, мин	
		( $M_1 \pm m_1$ )	n	( $M_1 \pm m_1$ )	n
КС-1 (КАУ <sub>м</sub> :ДО) 1:500	контроль	3,60 ± 0,55	5	66,20 ± 1,47	5
	опыт	1,90 ± 0,10	5	108,50 ± 5,30	5
	D	- 1,760		+ 42,30	
	p	< 0,02		< 0,001	
КС-2 (КАУ <sub>м</sub> :ДО) 1:100	контроль	2,75 ± 0,23	5	54,60 ± 1,30	5
	опыт	2,70 ± 0,27	5	36,50 ± 8,32	5
	D	- 0,05		- 18,10	
	p	> 0,5		> 0,05	
КС-3 (КАУ <sub>о</sub> :ДО) 1:500	контроль	3,50 ± 0,12	5	55,60 ± 1,05	5
	опыт	2,90 ± 0,20	5	29,40 ± 9,60	5
	D	- 0,60		- 26,40	
	p	< 0,05		< 0,05	
КС-4 (КАУ <sub>актив.</sub> :ДО) 1:500	контроль	3,30 ± 0,35	5	40,30 ± 3,91	5
	опыт	2,80 ± 0,35	5	41,60 ± 5,34	5
	D	- 0,50		+ 1,30	
	p	> 0,2		> 0,5	

M – среднееарифметическое; m – ошибка среднееарифметического; D – разница; p – вероятность; n – количество мышей. КАУ<sub>м</sub> – модифицированный уголь КАУ; КАУ<sub>о</sub> – окисленный уголь в H-форме, КАУ<sub>ак.</sub> – активированный уголь КАУ; ДО – донные осадки.

Полученные данные свидетельствуют о том, что препараты на основе донных отложений по-разному влияют на функциональное состояние ЦНС. Оказалось, что синтезированные композиты в разной степени стимулируют метаболические процессы в печени, из-за чего ее антитоксическая способность обуславливает сокращение длительности медикаментозного сна.

Так, препарат КС-1 влияет на время засыпания мышей после введения им барбитуратов, достоверно уменьшая его ( $p < 0,02$ ). Но при этом в 1,6 раза увеличивается продолжительность наркотического сна, по сравнению с исходными значениями этого показателя ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует о торможении этим препаратом антитоксической способности печени.

Препарат КС-2 не имеет влияния на ЦНС, о чем свидетельствует отсутствие изменений времени засыпания животных после введения им барбитуратов. Под влиянием препарата КС-3 уменьшается время засыпания животных, которое характеризует наличие седативного действия его на ЦНС ( $p < 0,05$ ). При этом в 1,9 раз сокращается продолжительность наркотического сна ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о стимуляции антитоксической способности печени. Препарат КС-4 практически не имеет влияния ни на функциональное состояние ЦНС ( $p < 0,2$ ), ни на метаболические процессы в печени ( $p < 0,5$ ).

Физиологические исследования показали, что все образцы по-разному влияют на состояние животных. Практически неактивным оказался образец КС-1, последние три препарата безвредны, но препарат КС-4 не проявил биологической активности. Слабую биологическую активность имеет композит КС-2. Лучшее действие проявил сорбент КС-3, в котором отсутствовали модифицирующие уголь ионы. Вероятно, в дальнейшем для получения оптимального композиционного сорбента на основе пелоида необходимо использовать окисленный уголь КАУ не в метало-, а в H-форме. Для достижения необхо-

димого терапевтического эффекта достаточно наличия биологически активных ионов в самом пелоиде [21].

По прогнозной оценке лечебными свойствами может обладать несколько исследуемых образцов, особенно композит КС-3.

## Выводы

Предложен новый подход к созданию гибридных углеродно-минеральных сорбентов для нужд медицины. Разработаны композиционные сорбенты на основе специально модифицированной углеродной составляющей (АУВ-М) и палыгорскита (ультрасорб), угля КАУ различной химической природы поверхности и эламина (карбоксихам) либо донных отложений Черного моря (карбодон).

Изучены структурно-сорбционные свойства исходных компонентов и полученных на их основе КС. Определены их удельная поверхность, общий объем сорбционных пор по бензолу, найдены изотермы сорбции веществ-маркеров и азота при 77 К; на их основе рассчитаны величины объемов микропор исследуемых сорбентов, их поверхности. Найдено улучшение показателей пористой структуры разработанных КС по сравнению с исходными материалами.

Установлено, что синтезированные таблетированные формы энтеросорбента ультрасорб эффективно поглощают радиоизотопы цезия из модельных растворов, имитирующих биологические среды организма, проявляют высокую селективность сорбции по  $^{137}\text{Cs}$  из биологических сред (коэффициент распределения- $K_d \sim 30\,000$ ), высокую поглощательную способность по  $^{90}\text{Sr}$  ( $K_d \sim 600$ , ультрасорб), увеличивают ~ на 20% естественную элиминацию инкорпорированных РН (ультрасорб), обладают биологической активностью (ультрасорб, карбодон) и антиоксидантными свойствами (карбоксихам).

Проведены всесторонние медико-биологические исследования – фармакологические, физиологические, токсикологические (доклинические и клинические) – синтезированных КС, которые показали, что синтезированные сорбенты обладают корректирующим действием на биохимический статус организма лабораторных животных по электролитному, белковому и липидному составу. Они безвредны и могут быть использованы для нужд энтеросорбции.

Получен ряд сорбируемости ионов тяжелых металлов ( $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ) на синтезированных КС. Сделано предположение о возможности снижения концентрации указанных ионов до физиологических норм в организме с помощью комбинированных материалов на углеродной и неорганической основе.

Получены количественные характеристики (коэффициенты распределения по каждому из ионов,  $K_d$ ), демонстрирующие избирательность сорбции композиционными сорбентами ионов тяжелых металлов и радиоцезия. Эти данные необходимы для объективной оценки свойств исследуемых сорбентов, являющихся лекарственной субстанцией, при сравнении с известными аналогами, а также для обоснования правильной дозировки их приема как лекарственного средства. Показана перспективность использования разработанных сорбентов в медицине.

## Литература

1. Энтеросорбция / Под ред. Н.А. Белякова. – Ленинград: ЦСТ, 1991. – 336 с.
2. Давыдов В.И., Ставицкая С.С., Стрелко В.В., Картель Н.Т. Энтеросорбция: состояние, проблемы и перспективы применения. – Киев: Препринт ИСПЭ 93/09, 1993. – 67 с.
3. Купчик Л.А., Картель М.Т. Тестування ентеросорбентів за селективністю до органічних забруднювачів різної молекулярної маси // Планета без стійких органічних забруднювачів (СОЗ): Збірник наук.-практ. семінару. – Киев: ВГЛ Обрії, 2005.–С. 79–82.
4. Пинчук Л.Б., Серкиз Я.И., Николаев В.Г. Модифицирующее влияние сорбционных методов очистки организма на костномозговое кроветворение в эксперименте на

- животных, находящихся в условиях постоянного действия малых доз ионизирующих излучений различного качества низких интенсивностей // Активация кровотока и радиорезистентность организма: Тез. докл. науч.-практ. конф. – Обнинск: НИИ МР АМН СССР, 1990. – С. 59–61.
5. Беляков Н.А., Леванова В.П., Шабанов Л.Ф. Влияние энтерального адсорбента полифепана на систему гомеостаза при длительном применении // Физиолог. журн. – 1989. – Т. 34, № 3. – С. 83–88.
  6. Ставицкая С.С., Викарчук В.М., Цыба Н.Н. Сорбционное извлечение органических загрязнителей различной молекулярной массы донными осадками и глинистыми сорбентами // Экотехнологии и ресурсосбережение. – 2006. – № 6. – С. 58–63.
  7. Ставицкая С.С., Стрелко В.В., Викарчук В.М. Сорбционные и бактерицидные свойства композиционных материалов из донных отложений и модифицированных углей // Экотехнологии и ресурсосбережение. – 2008. – № 1. – С. 21–27.
  8. Ставицкая С.С., Петренко Т.П., Герасименко Н.В. и др. Влияние нового комбинированного энтеросорбента "Ультрасорб" на биохимические и морфологические показатели крови // Укр. биохим. журн. – 1996. – Т. 68, № 4. – С. 95–100.
  9. Патент № 20718 Украина, B01J20/04. Адсорбирующий препарат "Ультрасорб" для вылучення радіонуклідів з організму / В.В. Стрелко, М.Т. Картель, С.С. Ставицька та ін. – № 96124929; Заявл. 27.12.1996; Опубл. 15.06.2001, Бюл. № 5. – 10 с.
  10. Герасименко Н.В., Ставицкая С.С., Петренко Т.П. и др. Элиминация радионуклидов из организма людей с высоким уровнем загрязненности комбинированным адсорбирующим препаратом "Ультрасорб" // Эфферентная терапия. – 1999. – Т. 5, № 4. – С. 66–71.
  11. Картель Н.Т., Ставицкая С.С., Викарчук В.М. и др. Сорбция ионов тяжелых металлов и радиоцезия композиционным сорбентом "Ультрасорб" // Теорет. и эксперим. химия. – 2000. – Т. 35, № 1. – С. 53–57.
  12. Ставицкая С.С., Картель Н.Т., Стрелко В.В. и др. Оценка селективности сорбции ионов токсичных металлов композиционным сорбентом "Ультрасорб" и его составляющими компонентами // Эфферентн. терапия. – 2001. – Т. 7, № 1. – С. 60–63.
  13. Ставицкая С.С., Стрелко В.В., Картель Н.Т. и др. Оценка эффективности и переносимости препарата Ультрасорб в комплексной терапии при интоксикации различного генезиса // Эфферентная терапия – 2005. – Т. 11, № 2. – С. 27–35.
  14. Stavitskaya S.S., Davydov V.I. Composites based on porous modified carbon fibres and mineral adsorbents, their properties and application // Carbon-95: 22<sup>th</sup> Biennial Conf. on Carbon – (1995, San Diego, USA). – P. 536–537.
  15. Stavitskaya S.S., Kartel N.T., Strelko V.V., Petrenko T.P. Adsorption of radioactive cesium by composite sorbent "Ultrasorb" // Sorption methods and technologicis in settlment of ecological and endoecological problems of the Chernobyl accident: Intern. seminar (14–17 July, 2000, Kyiv, Ukraine). – P. 61–63.
  16. Ставицкая С.С., Стрелко В.В., Картель Н.Т. и др. Синтез и исследование нового композиционного энтеросорбента "Ультрасорб" // Современное состояние и перспективы развития теории адсорбции: Тез. докл. IX Междунар. конф. по теоретическим вопросам адсорбции и адсорбционной хроматографии (23–27 апреля, 2001, Клязьма, Россия). – С. 136–140.
  17. Ставицкая С.С., Стрелко В.В., Картель Н.Т. и др. Новые комбинированные энтеросорбенты для декорпорации радионуклидов, тяжелых металлов и нормализации основных биохимических показателей организма // Медицинские последствия Чернобыльской катастрофы: итоги 15-летних исследований: Тез. докл. III Междунар. конф. (4–8 июля, 2002, Киев, Украина). – С. 296.

18. Патент № 80423 Україна, B01J20/20. Адсорбційний препарат карбоксикам та спосіб його одержання / В.В. Стрелко, М.Т. Картель, С.С. Ставицька, Т.П. Петренко. – № 20041008781; Заявл. 27.10.2004; Опубл. 25.09.2007, Бюл. № 15. – 8 с.
19. Картель Н.Т., Ставицька С.С., Купчик Л.А. и др. Комбинированный энтеросорбент Карбоксикам для профилактики и лечения ишемической болезни сердца // Эффективная терапия. – 2004. – Т. 10, № 4. – С. 66–69.
20. Kartel M.T., Strelko V.V., Stavitskaya S.S. Combined adsorption preparations from active carbons, clay minerals and natural plant products // Combined and Hybrid Adsorbents: Fundamentals and Applications / Eds. J.M. Loureiro, M.T. Kartel. – Dordrecht: Springer, 2006. – P. 165–180.
21. Ставицька С.С., Картель Н.Т., Цыба Н.Н. Изучение минерального, химического состава, структурно-сорбционных свойств донных осадков как основных компонентов энтеросорбентов и аппликационных материалов // Журн. прикл. химии. – 2007. – Т. 80, № 3. – С. 381–387.
22. Ставицька С.С., Картель Н.Т., Цыба Н.Н. Природные минеральные донные отложения Черного моря как базовая основа новых лечебных средств // Экотехнологии и ресурсосбережение. – 2007. – № 5. – С. 65–71.
23. Ставицька С.С., Викарчук В.М., Цыба Н.Н. Тестирование селективности некоторых минеральных сорбентов, а также морских и речных отложений по органическим красителям различной молекулярной массы // Журн. прикл. химии. – 2007. – Т. 80, № 1. – С. 49–53.
24. Патент № 84246. Україна, B01J20/20. Адсорбційний препарат на основі активованого вугілля і пелоїду та спосіб його одержання / С.С. Ставицька, В.В. Стрелко, М.Т. Картель та ін. – № а200800847; Заявл. 24.01.2008; Опубл. 25.09.2008, Бюл. № 18. – 11 с.
25. Ставицька С.С., Викарчук В.М., Петренко Т.П. Оптимизация соотношения и состава новых композиций "донные осадки-модифицированный уголь", их структурно-сорбционные свойства // Актуальные проблемы теории адсорбции, пористости и адсорбционной селективности и хроматографии: Тез. докл. XII Всерос. симп. (16–20 апреля, 2007, Клязьма, Россия). – С. 72.
26. Кельцев Н.В. Основы адсорбционной техники. – Ленинград: Химия, 1984. – 592 с.
27. Некоторые вопросы токсичности ионов металлов / Под ред. Х. Зигель, А. Зигель. – Москва: Мир, 1993. – 368 с.
28. Методические рекомендации по представлению документации на лекарственные средства в Фармакологический комитет МЗ Украины. – Киев, 1993. – 35 с.
29. Разработки и доклиническая оценка сорбентов медицинского назначения // Методические рекомендации. – Киев, 1988. – 19 с.
30. Трахтенберг И.М., Сова Р.Е., Шефтель В.О., Оникиенко Ф.А. Проблема нормы в токсикологии. – Москва: Медицина, 1991. – 208 с.
31. Верба О.Ю., Потапова О.В., Курнявкин В.Н. Молекулярно-клеточные механизмы противовоспалительного действия пелоидов // Бюлл. СО РАН. – 2005. – № 2(116). – С. 134–138.

## **СИНТЕЗ ВУГЛЕЦЕВО-МІНЕРАЛЬНИХ СОРБЕНТІВ З ПОЛПШЕНИМИ ТЕРАПЕВТИЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ**

**С.С. Ставицька, Т.П. Петренко, Н.В. Сич, В.М. Вікарчук**

*Інститут сорбції та проблем ендоекології Національної академії наук України  
вул. Генерала Наумова, 13, Київ, 03164, Україна, ispe@ispe.kiev.ua*

*Дано короткий огляд робіт з синтезу гібридних вуглецево-мінеральних сорбентів, виконаних за останні роки. Розроблені нові ефективні композиційні сорбенти медичного призначення на основі вуглецевої складової (АУВ-М) і палигорскіту (ультрасорб), вугілля КАВ й еламіну (карбоксікам) або донних відкладень Чорного моря (карбодон). Показана можливість регулювання структурних, сорбційних, бактерицидних, реологічних властивостей комбінованих матеріалів за рахунок використання складових різної природи, походження, зміни їхнього співвідношення в композиті, використання оптимального складу. Обговорена перспективність використання розроблених сорбентів у медицині.*

## **SYNTHESIS OF CARBON-MINERAL SORBENTS WITH IMPROVED THERAPEUTIC PROPERTIES**

**S.S. Stavitskaya, T.P. Petrenko, N.V. Sych, V.M. Vikarchuk**

*Institute for Sorption and Problems of Endoecology  
of National Academy of Sciences of Ukraine  
13 General Naumov Str., Kyiv, 03164, Ukraine, ispe@ispe.kiev.ua*

*A brief review has been made on recent articles devoted to synthesis of hybrid carbon-mineral sorbents. Novel sorption compositions on the base of specially modified carbonaceous constituent (ACF-M) and palygorskite (Ultrisorb), carbon KAU, elamine (Carboxicam) or Black Sea marine sediments (Carbodon) have been elaborated. An opportunity has been shown to control structural, sorption, bactericidal, and rheological properties of the combined materials due to use of the components of various nature, origin, change in their ratio in the composite, application of compositions. The outlook has been discussed for the use of sorbents in medicine.*