

УДК 546.26+661.183+661.12.01

ОСНОВЫ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К СИНТЕЗУ МОДИФИЦИРОВАННЫХ УГЛЕРОДНЫХ СОРБЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО И ВЕТЕРИНАРНОГО НАЗНАЧЕНИЯ

Л.Г. Пьянова, В.А. Лихолобов, А.В. Седанова, М.С. Дроздецкая

ЛИДИЯ ГЕОРГИЕВНА ПЬЯНОВА – доктор биологических наук, доцент, заведующий лабораторией синтеза функциональных углеродных материалов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем переработки углеводородов Сибирского отделения Российской академии наук (ИППУ СО РАН); профессор кафедры «Химическая технологи и биотехнология» Нефтехимического института при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Омский государственный технический университет» (ОмГТУ). Область научных интересов: углеродные сорбенты медицинского и ветеринарного назначения, их синтез и исследование их физико-химических и медико-биологических свойств, нанотехнологии, биотехнологии, физическая химия. E-mail: medugli@ihcp.ru; тел.:(3812) 56-02-09

ВЛАДИМИР АЛЕКСАНДРОВИЧ ЛИХОЛОБОВ – член-корреспондент РАН, доктор химических наук, профессор, научный руководитель ИППУ СО РАН; заведующий кафедрой «Химическая технологи и биотехнология» Нефтехимического института при ОмГТУ. Область научных интересов: создание катализаторов и каталитических процессов нефтехимического и органического синтеза, целенаправленный синтез функциональных углеродных материалов и каталитических композиций.

АННА ВИКТОРОВНА СЕДАНОВА - кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории синтеза функциональных углеродных материалов ИППУ СО РАН. Область научных интересов: углеродные сорбенты медицинского и ветеринарного назначения, их синтез и исследование их физико-химических и медико-биологических свойств, физическая химия. E-mail: medugli@ihcp.ru; тел.:(3812) 56-02-09

МАРИЯ СЕРГЕЕВНА ДРОЗДЕЦКАЯ – младший научный сотрудник лаборатории синтеза функциональных углеродных материалов ИППУ СО РАН. Область научных интересов: углеродные сорбенты медицинского и ветеринарного назначения, их синтез и исследование их физико-химических и медико-биологических свойств. E-mail: medugli@ihcp.ru; тел.:(3812) 56-02-09

644040, Омск, ул. Нефтезаводская, д. 54, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем переработки углеводородов Сибирского отделения Российской академии наук

644050, Омск, проспект Мира, д. 11, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный технический университет»

Описаны направления синтеза модифицированных углеродных сорбентов, разработанных в лаборатории синтеза функциональных углеродных материалов в ИППУ СО РАН. Представлены результаты исследований физико-химических и медико-биологических свойств модифицированных углеродных сорбентов.

Ключевые слова: углеродные материалы, адсорбенты, химическое модифицирование, модификаторы, физико-химические свойства, медико-биологические свойства.

FUNDAMENTALS OF TECHNOLOGICAL APPROACHES TO THE SYNTHESIS OF CARBON SORBENTS OF MEDICAL AND VETERAN APPLICATION

L.G. P'yanova, V.A. Likholobov, A.V. Sedanova, M.S. Drozdetskaya

Some approaches to the synthesis of various modified sorbents which developed in the laboratory for the synthesis of functional carbon materials in the IHP SB RAS are reported. Main results of studies of physicochemical and medical-biological properties of modified carbon sorbents are examined.

Key words: carbon materials, adsorbents, chemical modification, modifiers, physicochemical properties, medical-biological properties

Введение

Современный уровень науки и техники открывает возможности для создания нового поколения модифицированных углеродных материалов медицинского и ветеринарного назначений. Целенаправленный синтез модифицированных сорбентов с заданными биоспецифическими свойствами для решения конкретных задач медицины и ветеринарии является одним из основных направлений исследования в лаборатории синтеза углеродных функциональных углеродных материалов в ИППУ СО РАН [1-9].

В институте разработан комплекс методов химической функционализации поверхности углеродных сорбентов с прочным закреплением азот-, кислородсодержащих групп с целью придания им биоспецифических свойств. Химическое модифицирование углеродных материалов осуществляют путем химических реакций с участием «активных» (реакционноспособных) поверхностных групп. При этом происходит изменение функционального покрова (химической природы) поверхности [10].

Представлены основные направления синтеза модифицированных углеродных сорбентов медицинского и ветеринарного назначений (табл. 1). Основные разработки для медицины были получены на основе мезопористого углеродного гемосорбента ВНИИТУ-1 (ТУ 9398-002-71069834-2004, регистрационное удостоверение № ФСР 2008/03492 от 25.09.2012 г.), для ветеринарии – с использованием мезопористого углеродного энтеросорбента Зоокарб (ТУ 9318-003-71069834-2016, лицензия Россельхознадзора РФ №00-15-1-002530 от 02.09.2015 г., регистрационное удостоверение

36-3-6.16-3198 № ПБП-3-4.5/01658 от 01.06.2016 г., сертификат соответствия № РОСС RU.ФВ01.Н24376 № 0168682, декларация о соответствии №РОСС RU.СС07.Д00156 от 11.10.2017 г.).

Основные преимущества данных сорбентов, позволяющие их использовать в качестве перспективных материалов для создания эффективных медицинских изделий и лекарственных препаратов: высокая химическая чистота (содержание углерода не менее 99,5 %); гладкая поверхность гранул сферической формы (размер 0,5–1,0 мм), которая не травмирует форменные элементы крови и слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Материалы характеризуются практическим отсутствием пыли на поверхности и в порах, что связано с высокой прочностью гранул и предусмотрено технологией получения данных сорбентов; мезопористой структурой, обеспечивающей высокую адсорбционную активность по отношению к веществам различной природы с низкой и средней молекулярной массой [11, 12].

Используемые модификаторы для синтеза сорбентов медицинского и ветеринарного назначений подобраны с учетом требований, предъявляемых к материалам для сорбционной терапии. Они нетоксичны, мономеры модификаторов растворимы в водных растворах, доступны. В структуре используемых мономеров присутствуют функциональные группы, способные вступать в реакцию поликонденсации/полимеризации с образованием олигомеров или полимерных цепей, обуславливающих малую подвижность модификатора в порах носителя (применительно к гемосорбентам), либо способствующих свободной миграции модификатора в водный раствор (применительно к энтеро- и аппликационным сорбентам).

Направления синтеза модифицированных углеродных сорбентов медицинского и ветеринарного назначения с биоспецифическими свойствами

Направление	Исходный углеродный сорбент	Модификаторы	Способ химического модифицирования	Получаемый материал	Биоспецифические свойства	Наблюдаемая эффективность
I	Гемосорбент углеродный ВНИИТУ-1	аминокапроновая кислота	поликонденсация	изделие медицинского назначения, гемосорбент	иммунокорректирующие	снижение концентрации провоспалительных цитокинов
II		фтор, этилендиамин, полиальбумин	фторирование с последующим замещением фтора на аминогруппы и иммобилизацией биолиганда		противовирусные	связывание вирусных частиц гепатита В (снижение содержания антигена HBsAg)
III		винилпирролидон	полимеризация	изделие медицинского назначения, аппликационный материал	детоксикационные, антибактериальные	удаление токсинов, антибактериальное действие
IV		гидроксикислоты	поликонденсация		детоксикационные, антибактериальные, антимикотические	удаление токсинов, антибактериальное, антимикотическое действие
V	Энтеросорбент углеродный Зоокарб	бетулин	импрегнирование	ветеринарный препарат, энтеросорбент	детоксикационные, иммунокорректирующие	защита и восстановление иммунной системы
VI	аргинин	поликонденсация				

Синтез модифицированных углеродных сорбентов медицинского назначения

Углеродный сорбент, модифицированный аминокaproновой кислотой с последующей поликонденсацией (направление I, образец УС-АМК)

Для модифицирования поверхности углеродного сорбента использовали аминокaproновую кислоту производства ООО «Полисинтез», г. Белгород (ФСП 42-0275-6044-04, изм. 1,2). Модифицированные образцы углеродного сорбента получали пропиткой материала 20 % водным раствором аминокaproновой кислоты при соотношении сорбент/раствор модификатора – 1/10, время пропитки – 3 ч, температуре 90 ± 5 °С и непрерывном перемешивании с последующей термообработкой в инертной среде течение 15 мин при температуре 200 ± 5 °С.

Фторуглеродный сорбент с иммобилизованным полиальбумином (направление II, образец УС-Ф-ПА)

Фторирование углеродного сорбента растворами BrF_3 в HF проводили в герметичном фторо-

пластовом реакторе, охлажденного до -20 °С [13]. Затем последовательно добавляли безводный фтористый водород HF , навеску углеродного сорбента ВНИИТУ-1 и трифторид брома BrF_3 . Реактор герметизировали и выдерживали реакционную смесь при 25 °С в течение 5 суток, после чего отделяли сорбент от жидкой фазы фильтрацией на фторопластовой воронке, промывали трижды ацетоном и сушили в токе азота.

Замещение фторид аниона фторуглеродных гемосорбентов на группу $-\text{NH}(\text{CH}_2)_3-\text{NH}_2$ проводили следующим образом: к навеске фторсодержащих образцов углеродного сорбента добавляли смесь 1,3-диаминопропана и пиридина в соотношении 1:1, перемешивали в течение 24 ч при $T=15-18$ °С, центрифугировали и удаляли прореагировавшую смесь. Двукратно отмывали растворителем – диметилформамидом, а затем 0,15 М раствором хлорида натрия до отрицательной реакции 1 % спиртового раствора нингидрина на аминогруппы. Завершали синтез промывкой в фосфатном буферном растворе с pH 7,4. Пиридин в данной реакции использовали в качестве катализатора. Межмолекулярное удаление HF завершается образованием соответствующего фторуглеродного гемосорбента с аминопропильными группами.

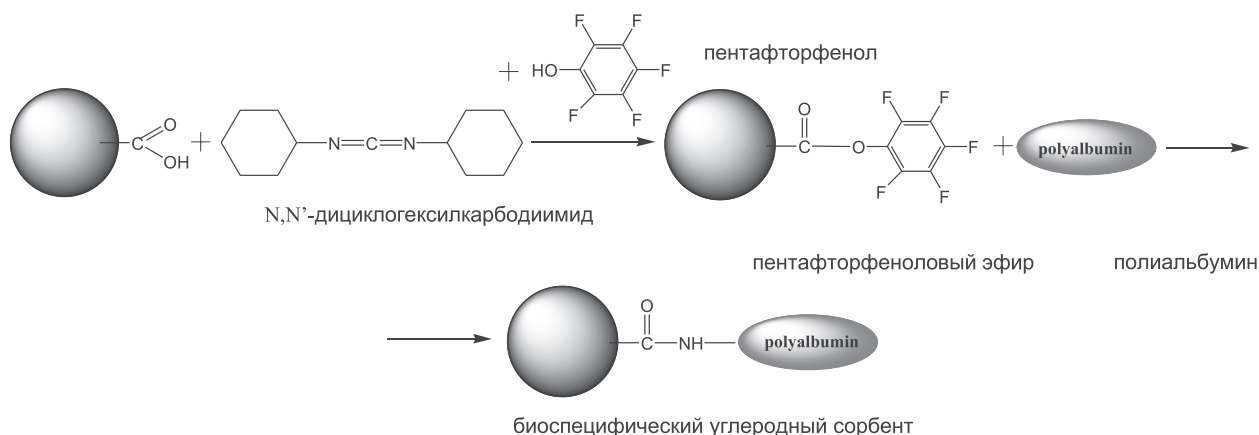


Рис. 1. Схема получения биоспецифического гемосорбента

Для модифицирования человеческого сывороточного альбумина с концентрацией 20 мг/мл, приготовленного в ацетатном буферном растворе (рН 7,0) использовали 25 % раствор глутаральдегида. Инкубацию со свежеприготовленным 25 % водным раствором глutarового альдегида проводили в течение 2 часов при температуре 4 °С при постоянном перемешивании. Затем фторуглеродный гемосорбент с аминогруппами выдерживали с полиальбумином в течение 16–24 часов и отмывали физиологическим 0,15 М раствором хлорида натрия. После этого полученный материал высушивали на воздухе при комнатной температуре в течение 15–20 часов.

Наличие на поверхности углеродного биоспецифического сорбента иммобилизованного белка (полиальбумина) подтверждали физико-химическими методами (спектрофотометрическим методом анализа, методом просвечивающей электронной микроскопии высокого разрешения (ПЭМВР), атомно-силовой спектроскопией). Схема синтеза представлена на рис. 1.

Углеродный сорбент, модифицированный поли-N-винилпирролидоном (направление III, образец УС-ПВП)

Пропитку гранул углеродного сорбента проводили 0,2–1,0 % раствором инициатора в N-винилпирролидоне при рН 7,0–7,5, остаточном давлении 15–20 мм рт.ст. и соотношении гемосорбент : раствор инициатора в N-винилпирролидоне 1 : 1,4–2,0 в течение 15–30 минут. Затем температуру поднимали до 65–75 °С и выдерживали в течение 0,5–8 часов в инертной атмосфере (патент ссылкой оформить). Способ модифицирования разработан под руководством к.т.н., ст.н.с. ИППУ СО РАН Баклановой О.Н.

Углеродный сорбент, модифицированный гидроксикислотами с последующей поликонденсацией (направление IV, образцы УС-ГК, УС-МК и УС-ГК-МК)

Углеродный сорбент пропитывали 50 % водным раствором гликолевой кислоты (заполнение пор по влагоемкости, статические условия) в течение 8 часов при комнатной температуре (23±2 °С) при соотношении сорбент : р-р модификатора 1:1 [14]. Затем проводится сушка в течение часа при 105±2 °С. Поликонденсацию гликолевой кислоты на углеродном сорбенте проводили на песчаной бане при температуре 195±5 °С в течение 1 часа, а затем в течение 5 ч. при температуре 225±5 °С.

Способ получения углеродного сорбента, модифицированного 50 % раствором молочной кислоты или сополимером гликолевой и молочной кислот (соотношение гликолевой кислоты : молочная кислота 70:30 или 20–50 % водные растворы) включает пропитку гранул углеродного сорбента раствором модификатора, при соотношении гемосорбент : раствор модификатора 1:1 в течение 20–24 ч. Термообработку проводили в три стадии: при температуре 105–135 °С в течение 1–2 ч, при температуре 145–175 °С в течение 4–13 ч и при температуре 165–185 °С в течение 6–20 ч.

Синтез модифицированных углеродных сорбентов ветеринарного назначения

Углеродный сорбент, модифицированный бетулином (направление V, образец УС-Б)

При разработке способа модифицирования углеродного сорбента бетулином одна из основных задач заключалась в разработке технологиче-

ских приемов, обеспечивающих перевод бетулина в водорастворимое состояние при варьировании его дисперсности (патент ссылкой оформить). В качестве растворителей использовали этиловый спирт и смесь этанола с глицерином (92 % : 8 % по объему соответственно). Нанесение растворенного в глицерине бетулина на гидрофобную поверхность углеродного носителя способствовало полной его десорбции в биологическую среду организма животного.

Процесс импрегнирования этанол-глицериновым раствором бетулина углеродного сорбента проводили в несколько стадий: приготовление 1 %-ного этанольно-глицеринового раствора бетулина: массовое соотношение компонентов «бетулин:глицерин:этанол» = 0,07 : 0,14 : 1; пропитка образца спиртовым раствором бетулина с глицерином при массовом соотношении компонентов «раствор бетулина:углеродный носитель» = 0,4 : 1; выделение этилового спирта из реакционной смеси в реакторе-пропитывателе по окончании процесса пропитки сорбента; сушка препарата при температуре 150 °С.

Углеродный сорбент, модифицированный аргинином с последующей поликонденсацией (направление VI, образец УС-А)

Пропитку образца углеродного сорбента проводили в течение 1 ч 15 %-ным водным раствором аргинина (рН=10,76) при соотношении сорбент/раствор модификатора 1:5 и температуре 20±2 °С с непрерывным перемешиванием (патент ссылкой оформить). Термообработку пропитанного сорбента проводили при температуре 105±2 °С до постоянной массы. Затем образец выдерживали в проточной печи в атмосфере аргона в течение 15 минут при температуре 160±2 °С (для более прочного закрепления модификатора на углеродном материале). Далее проводилась повторная пропитка и сушка сорбента при условиях как при аналогичных этапах.

Физико-химические и медико-биологические свойства модифицированных углеродных сорбентов медицинского и ветеринарного назначения

При химическом модифицировании углеродных сорбентов одной из главных задач – определение параметров модифицирования и условий, позволяющие получить на поверхности полимер, не содержащий токсичные примеси мономера, или внести в поры сорбента модификатор, установить наличие модификатора, оценить его коли-

чество на сорбенте. Использование физико-химических методов является необходимым условием для получения образцов высокого качества, соответствующих медицинским и ветеринарным требованиям.

Для оценки влияния модифицирования материалов на их свойства использовали комплекс физико-химических методов: метод низкотемпературной адсорбции азота с расчетом по теории БЭТ (объемная вакуумная автоматизированная статическая установка "Sorptomatic-1900", анализатор Gemini 2380), метод термического анализа (прибор DTG-60H, SHIMADZU), инфракрасная (ИК) спектроскопия (спектрометр NICOLET-5700, Thermo Fisher Scientific), элементный анализ (CHNOS элементный анализатор Vario EL Cube Elementar) и др. [15, 16]. Исследования проводились на оборудовании ЦКП Омского научного центра СО РАН.

Исследование рельефа углеродных материалов методом растровой электронной микроскопии позволяет в целом представить характер распределения модификатора на поверхности сорбента, оценить влияние способа нанесения модифицирующего агента и его количества на морфологию получаемого образца.

В зависимости от поставленной задачи и используемого направления синтеза модификатор наносится на углеродный сорбент либо неравномерно и локально в виде «островков» (например, при синтезе гемосорбентов избирательного назначения), либо по всей поверхности с заполнением пор (при создании аппликационных материалов, энтеросорбентов) (рис. 2).

Определение текстурных характеристик, в том числе определение удельной площади поверхности, и проведение термического анализа синтезированных углеродных материалов позволяют оценить влияние процесса модифицирования и определить количество модификатора, заполнившего поры сорбента (табл. 2). При модифицировании углеродной поверхности наблюдается закономерное уменьшение удельной площади поверхности и объема пор, что связано с заполнением пористого пространства сорбента биологически активными веществами, олиго/полимерами.

По результатам термического анализа установлено, что на кривой дифференциально-термического анализа для каждого модифицированного образца в отличие от исходного имеется один экзотермический пик в области температур 200–400 °С, соответствующий окислительной деструкции нанесенного модификатора. Потеря массы образцов в данном температурном интервале соответствует количеству нанесенного модификатора в каждом случае (табл. 2) [17-24].

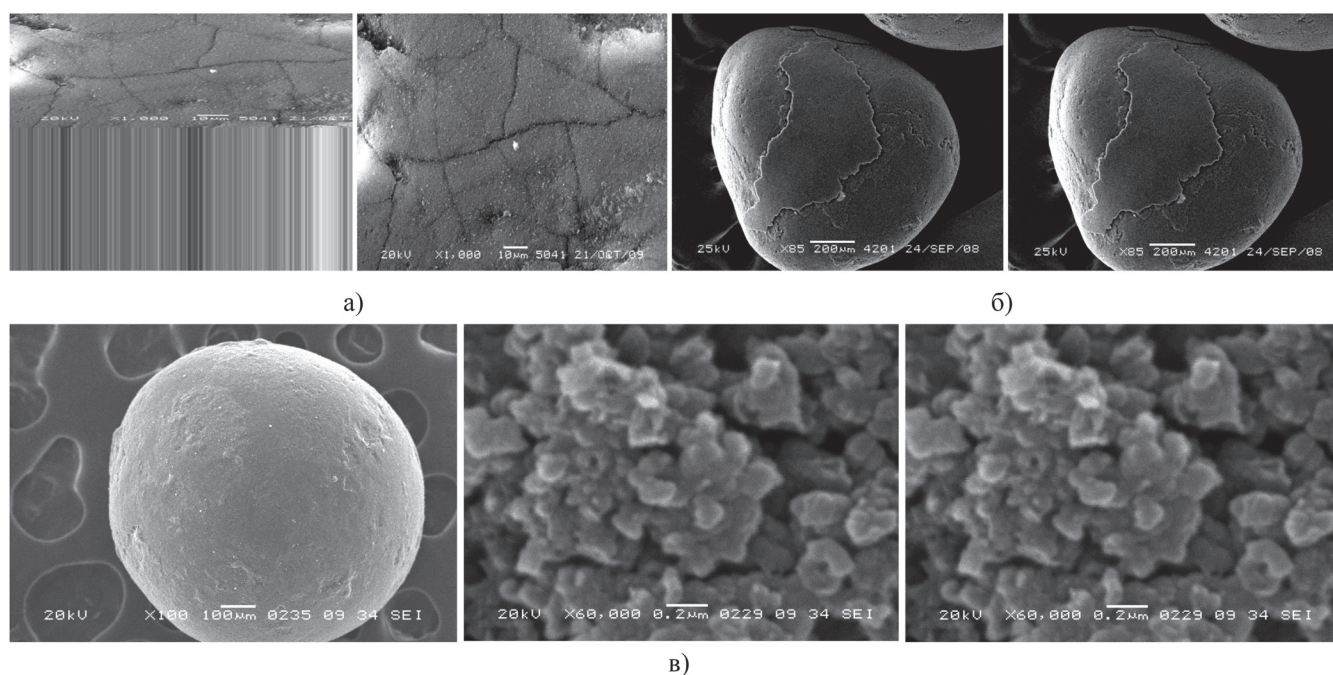


Рис. 2. Электронно-микроскопические снимки гранул и поверхности углеродных сорбентов до (а) и после модифицирования (б, в)

б) образцы, модифицированные пропиткой раствором аминокaproновой кислоты с последующей ее поликонденсацией; в) образцы, модифицированные пропиткой N-винилпирролидоном с последующей его полимеризацией

Отличительная особенность предлагаемых способов модифицирования углеродных сорбентов заключается в том, что подобранные параметры и условия синтеза позволяют нанести модификатор в виде полимерной пленки на поверхность углеродного материала «локально» или внести в его поры с сохранением и мезопористой структуры. Таким образом, модифицированные сорбенты приобретают бифункциональность: с одной стороны, они обладают биоспецифическими свойствами, обусловленные действием нанесенных модификаторов, а с другой – детоксикационными свойствами за счет пористой структуры углеродного материала.

Изменения в составе функциональных групп на поверхности углеродного материала при модифицировании качественно определены методом ИК спектроскопии (табл. 3) [24-35]. Установлено, что при модифицировании

- происходит перераспределение состава, содержания кислородсодержащих групп;
- возможно образование пептидной (при поликонденсации аминокислот) или сложноэфирной связи (при поликонденсации гидроксикислот);
- появляются полосы поглощений для азот-, фторсодержащих групп, обусловленных природой модификатора;
- можно определить наличие/отсутствие токсичных мономеров, не вступивших в реакцию по-

лимеризации (например, при образовании поли-N-винилпирролидона) и др.

Ряд образцов имеют в ИК спектрах отличные от других полосы поглощения:

- в спектрах образца УС-А отмечаются асимметричные деформационные колебания NH^{3+} в области 1651 см^{-1} ; а для образца УС-АМК симметричные деформационные колебания NH^{3+} в области 1380 см^{-1} ;
- присутствие бетулина в составе образца УС-Б приводит к появлению валентных колебаний связи $-\text{C}-\text{CH}_2$ в области 875 см^{-1} ;
- при модифицировании углеродного сорбента поливинилпирролидоном (образец УС-ПВП) в спектрах появляются полосы поглощения, которые соответствуют деформационным колебаниям CH в связи $-\text{CH}=\text{CH}$ в структурных фрагментах ($1080-1840 \text{ см}^{-1}$); плоскостным деформационным колебаниям CH в связи $-\text{HC}=\text{CH}_2$ ($1300-1400 \text{ см}^{-1}$) и валентным колебаниям связи $\text{C}=\text{O}$ (амид I) и $\text{C}-\text{N}$ в кольце лактама в областях 1640 см^{-1} и 1250 см^{-1} ;
- в спектрах образца УС-АМК при 1643 см^{-1} появляются п.п. соответствующие валентным колебаниям в связи $\text{C}-\text{N}$ (амид II);
- образец УС-Ф-ПА имеет характерные полосы поглощения при 1238 см^{-1} , характерные для валентных колебаний связи $\text{C}-\text{F}$ в структурных фрагментах $-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2-$, HF_2 , $(\text{CF})_n$, а п.п. при 1073 см^{-1} – для C_xF .

Физико-химические характеристики углеродных сорбентов

Наименование образца	Текстурные характеристики				Количество нанесенного модификатора, масс. % (термический анализ)	Элементный состав, масс. %*			
	Удельная площадь поверхности, м ² /г	Объем пор, см ³ /г	общий макро- мезо- микро-	микро-		C	O	N	
Сорбенты медицинского назначения									
Исходный углеродный гемосорбент ВНИИТУ-1 (ВНИИТУ-1)	425	0,961	0,079	0,860	0,022	0	98,46	0,96	отс.
Сорбент, модифицированный аминокaproновой кислотой с последующей поликонденсацией (УС-АМК)	125	0,541	0,091	0,450	–	2,8	91,17	3,90	3,22
Фторуглеродный сорбент с иммобилизованным полиальбумином (УС-Ф-ПА)	226	0,323	–	0,309	0,014	4,2	69,00	5,44	1,32
Сорбент, модифицированный гликолевой кислотой с последующей поликонденсацией (УС-ГК)	200	0,408	–	0,402	0,006	12,0	88,98	8,40	отс.
Сорбент, модифицированный молочной кислотой с последующей поликонденсацией (УС-МК)	32	0,117	–	0,117	–	31,0	82,36	1,92	отс.
Сорбент, модифицированный смесью молочной и гликолевой кислот с последующей поликонденсацией (УС-ГК-МК)	10	0,030	–	0,029	0,001	45,0	73,44	24,49	отс.
Сорбент, модифицированный поли-N-винилпирролидоном (УС-ПВП)	8	0,052	–	0,050	0,002	7,6	85,30	6,65	5,28
Сорбенты ветеринарного назначения									
Исходный углеродный энтеросорбент Зоокарб (Зоокарб)	306	0,398	0,031	0,351	0,016	0	98,46	0,96	отс.
Сорбент, модифицированный бетулином (УС-Б)	228	0,363	0,050	0,313	–	0,5	97,50	1,25	отс.
Сорбент, модифицированный аргинином с последующей поликонденсацией (УС-А)	212	0,249	0,020	0,229	–	3,0	90,89	0,96	3,18

Примечание.* – содержание элементов H, S не представлены в таблице, так как их содержание составляет менее 1 масс. %

Таблица 3

Полосы поглощения в ИК-спектрах исследуемых образцов

Валентные колебания связей	Наблюдаемые п.п. в ИК спектрах в области 800–1900 см ⁻¹										
	Сорбенты медицинского назначения										
	ВНИИТУ-1	УС-АМК	УС-Ф-ПА	УС-ГК	УС-МК	УС-ГК-МК	УС-ПВП	Зоокарб	УС-Б	УС-А	
Валентные колебания С=О в кетонах, кислотах и сложных эфирах, в карбонильных и карбоксильных фрагментах	1700–1735	1705–1710	–	1700–1735	1700–1750	1700–1750	–	1700–1735	1735	1730	
Асимметричные валентные колебания СОО ⁻	–	1452	–	–	–	–	–	–	–	1555	
Деформационные колебания –СН ₂ , связанные с атомами О или С	–	–	–	1410–1480	1410–1480	1418	1400–1500	–	1445	–	
Деформационные колебания –СН, в структурных фрагментах –СН ₂ и –СН ₃	980–985	–	–	–	1350–1380	1388	997,1375	980–985	–	1387	
Валентные колебания С–О и С–N	–	–	–	–	–	–	1250–1300	–	1165	1157, 1205	
Валентные колебания С–О в спиртовых и фенольных фрагментах	1000–1200	1000–1180	1190–1195	1000–1200	1000–1200	1000–1200	1165, 1196	1000–1200	–	–	
Валентные колебания С–О–С в эфирных и лактонных структурах	1200–1230	1217	–	–	–	1200–1280	–	1200–1230	–	–	
Валентные колебания С=C в полиароматических системах	1500–1570	1550–1560	1575–1580	1570–1575	1570–1575	1550–1590	–	1500–1570	1557	1556	
Валентные колебания связи С=О (амид I) и С–N в кольце лактама	–	–	1660	–	–	–	1250, 1640	–	–	–	

Результаты С, Н, N, O, S, анализа (в объеме) демонстрируют влияние модифицирования на элементный состав углеродного сорбента: заметно отличается от исходного: повышается содержание кислорода до 24 масс. %, при этом снижается общее содержание углерода до 74 масс. % (табл. 2). Для образцов УС-АМК, УС-Ф-ПА, УС-ПВП, УС-А, при синтезе которых используются азотсодержащие модификаторы, отмечается появление азота до 5 масс. %. В составе фторированного сорбента с иммобилизованным полиальбумином в количестве 20 масс. % появляется фтор.

Оценку медико-биологических свойств разработанных сорбентов проводят в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ (испытание медицинских изделий) и Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Омский государственный аграрный университет им. П.А. Столыпина» (исследование ветеринарных препаратов).

Полученные результаты испытаний показали, что модифицированные сорбенты обладают выраженными биоспецифическими свойствами и являются перспективными материалами для сорбционной терапии (табл. 1).

Стеновые медицинские испытания показали, что образцы углеродного сорбента, модифицированные аминокaproновой кислотой с последующей поликонденсацией (УС-АМК), значительно снижают уровень провоспалительных цитокинов (интерлейкина 6 и интерлейкина 8) в плазме крови при остром панкреатите и осложненном панкреонекрозе. Применение данного сорбента не влияет на концентрацию иммуноглобулинов, что является положительным моментом, так как они играют важную роль при защите иммунной системы.

Углеродный сорбент, модифицированный поливинилпирролидоном (УС-ПВП), проявляет выраженную антибактериальную активность по отношению к грамположительным бактериям *St. aureus* при времени контакта не менее 6 часов, к грамотрицательным бактериям *Kleb. pneumoniae* – не менее 3 часов, *Ps. aeruginosa*, *E. coli* – не менее 6 часов. Также в отличие от исходного сорбента, по истечении 24 часов после контакта модифицированного сорбента УС-ПВП со смесями культур отмечается отсутствие роста тест-микроорганизмов. Противогрибковые свойства у сорбента, модифицированного поливинилпирролидоном, не обнаружены.

Углеродный сорбент, модифицированный олигомером гликолевой кислоты (УС-ГК) обладает более выраженным антибактериальным действием

по сравнению с образцом УС-ПВП в отношении грамположительных и грамотрицательных монокультур *St. aureus*, *Ps. aeruginosa*, *Kl. pneumoniae*, *Enterococcus faecalis.*, *E. coli* и их смесей: бактерии чувствительны при времени контакта не менее 1 ч. Сорбент, модифицированный олигомером молочной кислоты, УС-МК эффективен в отношении бактериально-грибковых ассоциаций, в частности, *Staphylococcus aureus* + *Candida albicans*.

Установлено, что фторуглеродный сорбент с иммобилизованным полиальбумином (УС-Ф-ПА) при испытаниях «*in vitro*» на плазме больных гепатитом В проявляет противовирусные свойства: после контакте с модифицированным материалом в плазме крови снижается концентрация вирусных частиц гепатита В (поверхностный антиген вируса гепатита В, ДНК вируса гепатита В).

Энтеросорбенты, модифицированные бетулином (УС-Б) и полиаргинином (УС-А), обладают детоксикационными, иммунокорректирующими свойствами [36, 37]. Они могут быть применены после противопаразитарной обработки животных различными препаратами и при остром отравлении пестицидами (УС-А).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о биоспецифичности разработанных модифицированных углеродных сорбентов, показывают различия между ними. Это обусловлено природой модификаторов и способом модифицирования (импрегнирование, полимеризация и др.). В свою очередь, это предполагает и тот факт, что данные материалы медицинского и ветеринарного назначения различаются и по механизму биоспецифического действия. Например, повышение антибактериальных свойств сорбента, модифицированного поливинилпирролоном, можно объяснить проявлением собственных антибактериальных свойств модификатора – поли-N-винилпирролидона. В случае модифицированных гидроксикислотами углеродных сорбентов механизм антибактериального и противогрибкового действия связан с кислотно-основными свойствами нанесенных олигомеров гидроксикислот: при контакте олигомеров гликолевой, молочной кислот с биологической средой заметно снижается pH до 2–4 единиц за счет гидролиза по сложнотермическим связям до исходных мономеров, димеров и тримеров [38–40]. Локальное подкисление среды приводит к разрушению и гибели патогенных микроорганизмов, так как молекулы гидроксикислот способны проникать через клеточную мембрану патогенной клетки и нарушать ее кислотно-основной баланс.

Высокая способность образца УС-Ф-ПА по отношению к поверхностному антигену вируса гепа-

тата В связана с проявлением взаимодействия антигена HBsAg с полиальбумином, иммобилизованного на поверхности фторуглеродного гемосорбента по рецепторному механизму [41-43].

Заключение

Впервые разработаны способы химического модифицирования углеродных гемо- и энтеросорбентов. Использование комплекса физико-химических методов позволяет изучить процесс модифицирования углеродных сорбентов, определить оптимальные параметры и оценить влияние модифицирования на их свойства. При проведении химического модифицирования можно регулировать физико-химические свойства материалов в зависимости от направления и цели их применения.

Выбранные направления модифицирования углеродной поверхности позволяют получить широкий спектр эффективных специфических углеродных материалов медицинского и ветеринарного назначения нового поколения.

Авторы выражают благодарность зав. лаборатории, к.х.н. В.А. Дроздову и его сотрудникам за проведение физико-химических исследований (ИК-спектроскопия, термический и элементный анализ).

«Работа выполнена при финансовой поддержке ФАНО России в соответствии с Программой фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013–2020 годы по направлению пункт программы 45 «Научные основы создания новых материалов с заданными свойствами и функциями, в том числе высокочистых и наноматериалов», тема № V.42.2.3. «Научные и технологические основы создания новых материалов на основе наноглобулярного углерода для нанотехнологии и медицины» (Номер госрегистрации в системе ЕГИСУ НИОКТР 0364-201-0001).

Литература

1. Суrowикин В.Ф., Пьянова Л.Г., Лузянина Л.С. Рос. хим. ж. 2007. т. LI. №5. с. 159.
2. Суrowикин В.Ф., Суrowикин Ю.В., Цеханович М.С. Рос. хим. ж. 2007. т. LI. №4. с. 111.
3. Суrowикин В.Ф. Рос. хим. ж. 2007. т. LI. №4. с. 92.
4. Суrowикин В.Ф., Лузянина Л.С., Пьянова Л.Г. и др. Способ обработки гранул углеродного материала для гемо- и энтеросорбции и реактор для его осуществления. Патент РФ № 2211727. 2003. Бюл. №25.
5. Суrowикин В.Ф., Суrowикин Ю.В., Цеханович М.С. Способ получения углерод-углеродного материала

- для производства гемо- и энтеросорбента. Патент РФ № 2275237. 2005. Бюл. №12.
6. Суrowикин В.Ф., Суrowикин Ю.В., Цеханович М.С. Способ получения пористого углеродного материала. Патент РФ № 2303568. 2007. Бюл. №21.
7. Суrowикин В.Ф., Лузянина Л.С., Пьянова Л.Г. и др. Углеродный мезопористый гемосорбент. Патент РФ № 2331581. 2008. Бюл. №23.
8. Лузянина Л.С., Пьянова Л.Г., Суrowикин В.Ф. Способ обработки углеродного мезопористого гемосорбента. Патент РФ № 2362733. 2009. Бюл. №21.
9. Лихолобов В.А., Пьянова Л.Г., Бакланова О.Н. и др. Журнал прикладной химии. 2010. т. 83. №3. с. 407.
10. Пьянова Л.Г., Лузянина Л.С., Дроздов В.А. и др. Физикохимия поверхности и защита материалов. 2010. т. 46. №3. с. 272.
11. Суrowикин В.Ф., Червяков П.И., Пьянова Л.Г. Тезисы докладов II научно-практической конференции. 1995. с. 12.
12. Долгих Т.И., Суrowикин В.Ф., Пьянова Л.Г. Эффективная терапия. 2006. т. XII. №3. с. 36.
13. Лихолобов В.А., Кнорре Д.Г., Даниленко Д.А. и др. Способ получения фторуглеродного гемосорбента и фторуглеродный гемосорбент (ВНИИТУ-1Ф) // Патент РФ № 2477652. 2013. Бюл. №8.
14. Пьянова Л.Г., Бакланова О.Н., Лихолобов В.А. и др. Углеродный сорбент с антибактериальными и антимикомическими свойствами и способ его получения // Патент РФ № 2541103. 2015. Бюл. №4.
15. Пьянова Л.Г., Бакланова О.Н. и др. Физикохимия поверхности и защита материалов, 2013. т. 49. №4. с. 408–417.
16. Пьянова Л.Г., Бакланова О.Н. и др. Химия в интересах устойчивого развития. 2014. т. 22. №6. с. 633–641.
17. Zhenfeng C., Huijuan R., Guixia L., Guangyan H. Journal of rare earths. 2006. v. 24. p. 724.
18. Lewandowska K. Thermochemica Acta. 2011. v. 517. p. 90.
19. Kim S.J., Park S.J., Kim I.Y., Lee Y.H., Kim S.I. Journal of Applied Polymer Science. 2002. v. 86. p. 1844.
20. Loia-Bastarrachea M.I., Herrera-Kao W., Cauch-Rodriguez J.V., Cervantes-Us J.M., Vazquez-Torres H., Avila-Ortega A. Journal Thermal Analysis and Calorimetry. 2011. v. 104. p. 737.
21. Lim T.Y., NG W.K., Reginald B.H.T. The Journal of Supercritical Fluids. 2010. v. 53. p. 179.
22. Uzun I.N., Sipahigil O., Dincer S. The Journal of Supercritical Fluids. 2011. v. 55. p. 1059.
23. Zhou J.-H., Sui Z.-J., Zhu J., Li P., Chen D., Dai Y.-C., Yuan W.-K. Carbon. 2007. v. 45. p. 785.
24. Wang N., Wu X. S. et al. J. Biomater. Sci. Polym. Ed. 2000. v. 11. №3. p. 301–318.
25. Bettinger H.F. Chem. Phys. Chem. 2003. v. 4. p. 1283–1289.
26. Pehrsson P.E., Zhao W., Baldwin J.W., Song Ch., Liu J., Kooi S. and Zheng B. J. Phys. Chem. B. 2003. v. 107. No. 24. p. 5690-5695.
27. Lee Y.S. J. of fluorine chemistry. 2003. v. 120. p. 99-104.
28. Mitkin V.N., Yudanov N.F., Galizky A.A. Journal of Fluorine Chemistry. 2006. v. 127. p. 1374–1382.

29. Yu L. Chem. Mater. 2004. v. 16. No. 20. p. 3924-3930.
30. Khabashesku V.N., Billups W.E., Margrave J.L. Accounts of chemical research. 2002. v. 35. No.12. p. 1087-1095.
31. Zhang L., Kiny V.U., Peng H., Zhu J., Lobo R.F.M., Margrave J.L. and Khabashesku V.N. Chem. Mater. 2004. v. 16. No. 11. p. 2055-2061.
32. Bartolozzi I., Solaro R., Schacht E., Chiellini E. European Polymer Journal. 2007. v. 43. p. 4628.
33. Wei S.F., Lian J.S., Jian Q. Applied Surface Science. 2009. v. 255. p. 6978.
34. Woo H.-Y., Jung W.-G., Ihm D.-W., Kim J.-Y.I. Synthetic Metals. 2010. v. 16. p. 588.
35. Abu Bakar N.H.H., Ismail J., Abu Bakar M. Reactive & Functional Polymers. 2010. v. 70. p. 168.
36. Толстиков Г.А., Флехтер О.Б., Шульц Э.Э., Балтина Л.А., Толстиков А.Г. Химия в интересах устойчивого развития. 2005. т. 13. № 1. с. 1 - 30.
37. Флехтер О.Б. Химико-фармацевтический журнал. 2002. т. 36. № 9. с. 29 - 32.
38. Mogosanu G.D., Grumezescu A.M. International Journal of Pharmaceutics. 2014. v. 463. p. 127-136.
39. Кедик С.А., Жаворонок Е.С. и др. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2013. № 2 (3). с.18-35.
40. Ozdil D., Aydin H. M. J. Chem. Technol. Biotechnol. 2014. v. 89. p. 1793-1810.
41. Yu M.W., Finlayson J.S., Shih J. W.-K. J. Virology. 1985. v. 55. No.3. p. 736-743.
42. Harrison Ph. M., Lau J.Y.N., Williams R. Postgrad. Med. J. 1991. v. 67. p. 719-741.
43. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита: практич. рук.: пер. с нем. М.: ГЭОТАР-МЕД. 2004. 720 с. Ut magnimus ut unt. Nil iumquodi dolore re voloremquo