

УДК [615.46.014.47:615.28]:546.26

ЭФФЕКТИВНЫЕ И БЕЗОПАСНЫЕ МОДИФИЦИРОВАННЫЕ УГЛЕРОДНЫЕ СОРБЕНТЫ МЕДИЦИНСКОГО И ВЕТЕРИНАРНОГО НАЗНАЧЕНИЯ НА ОСНОВЕ НАНОГЛОБУЛЯРНОГО УГЛЕРОДА

Л.Г. Пьянова^{1,2},
В.А. Лихолобов^{1,2},
А.В. Седанова¹

¹ФГБУН Институт проблем переработки углеводородов Сибирского отделения Российской академии наук, ИППУ СО РАН, 644040, г. Омск, Российская Федерация;

²ФГБОУ Высшего образования «Омский государственный технический университет» (ОмГТУ), 644050, г. Омск, Российская Федерация

В Институте проблем переработки углеводородов СО РАН разработаны технологические подходы к целенаправленному синтезу пористых углерод-углеродных материалов нового класса на основе наноглобулярного дисперсного углерода (диаметр частиц 40-60 нм). Углеродные материалы медицинского назначения: гемосорбент углеродный в физиологическом растворе стерильный ВНИИТУ-1, энтеросорбент углеродный ВНИИТУ-2, энтеросорбент углеродный Зоокарб и полученные на их основе модифицированные материалы – безопасные и эффективные препараты для решения задач медицины и ветеринарии. В статье представлены результаты исследований влияния гемосорбента ВНИИТУ-1 на биохимические показатели плазмы крови больных с перитонитом (веществ с низкой и средней молекулярной массой, креатинина и аммиака). Приведены результаты исследования по применению энтеросорбента Зоокарб при хронической интоксикации животных соединениями тяжелых металлов - цинка и железа. Проведена оценка эффективности образцов углеродных гемосорбента и энтеросорбента, модифицированных полиаргинином, по отношению к провоспалительным цитокинам (интерлейкину 6, интерлейкину 8).

Ключевые слова: углеродные сорбенты, наноглобулярный углерод, ИППУ СО РАН, требования к безопасности лекарственных препаратов, гемосорбент углеродный стерильный в физиологическом растворе ВНИИТУ-, энтеросорбент углеродный Зоокарб, композиционный ветеринарный препарат «Бетулин в углеродной микросфере», углеродный сорбент с полиаргинином.

Введение. В настоящее время существует широкий ассортимент лекарственных средств и медицинских изделий, отличающиеся по типу воздействия, эффективности, показаниям. Немаловажную роль играет и их стоимость, но разработка новых, более эффективных и безопасных препаратов (лекарственных средств, изделий медицинского назначения) весьма актуальна.

Требования к безопасности и качеству разрабатываемых препаратов устанавливаются на этапах их разработки, производства с при-

менением материалов, соответствующих требованиям медицины. Требования к качеству оцениваются по нормам, регламентируемым стандартами или техническим условиям.

Безопасность применения определяется отсутствием следующих вредных факторов: травматического воздействия на организм (механического, теплового, химического и др.); выделения вредных для организма веществ, в том числе токсических, аллергических, канцерогенных, мутагенных и т. п.; специфических побочных эффектов и противопоказаний, связанных

Пьянова Лидия Георгиевна (Pyanova Lydia Georgievna), кандидат биологических наук, доцент, ст. научный сотрудник лаборатории синтеза функциональных углеродных материалов ФГБУН Института проблем переработки углеводородов Сибирского отделения Российской академии наук (ИППУ СО РАН), доцент кафедры химической технологии и биотехнологии ФГБУ ВО «Омский государственный технический университет» (ОмГТУ), 644040, г. Омск, Российская Федерация, medugli@ihcp.ru;

Лихолобов Владимир Александрович (Likholobov Vladimir Aleksandrovich) член-корреспондент РАН, доктор химических наук, профессор, научный руководитель ФГБУН Института проблем переработки углеводородов Сибирского отделения Российской академии наук (ИППУ СО РАН); заведующий кафедры химической технологии и биотехнологии ФГБУ ВО «Омский государственный технический университет» (ОмГТУ), 644040, г. Омск, Российская Федерация;

Седанова Анна Викторовна (Sedanova Anna Viktorovna), кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории синтеза функциональных углеродных материалов ФГБУН Института проблем переработки углеводородов Сибирского отделения Российской академии наук (ИППУ СО РАН), 644040, г. Омск, Российская Федерация, medugli@ihcp.ru;

с особенностями свойств конкретных лекарств; лекарственной зависимости, синдрома отмены лекарственного средства.

Вопросы экологической безопасности лекарств и изделий рассматриваются при их изготовлении, транспортировании, хранении, переработке, потреблении и утилизации.

В Институте проблем переработки углеводородов СО РАН разработаны технологические подходы к целенаправленному синтезу пористых углерод-углеродных материалов нового класса на основе наноглобулярного дисперсного углерода (диаметр частиц 40-60 нм). Синтез основан на двухстадийном переходе углерода в нанодисперсные углеродные частицы и пироуглерод [1].

Представленные результаты исследований, свойства, разработанные в ИППУ СО РАН материалов на основе наноглобулярного углерода, подтверждают их безопасность и эффективность для задач медицины и ветеринарии.

Материалы и методы исследования. Углеродные сорбенты медицинского и ветеринарного назначения, разработанные в ИППУ СО РАН: гемосорбент углеродный стерильный в физиологическом растворе ВНИИТУ-1 (ТУ 9318-002-71069834-2004; регистрационный номер № ФСР 2008/03492 от 25.09.2012 г.); энтеросорбент углеродный Зоокарб (ТУ 9318-003-71069834-2006); энтеросорбент углеродный с полиаргинином (ТУ 9318-045-71069834-2014).

Стендовые медицинские испытания гемосорбента углеродного ВНИИТУ-1 и образцов сорбентов, модифицированных полиаргинином, проводились в Центральной научно-исследовательской лаборатории Омского государственного университета под руководством д.м.н., профессора Долгих Т.И.

При оценке биохимических показателей крови до и после контакта с гемосорбентом ВНИИТУ-1 исследовали плазму крови больных с распространенным перитонитом, находившихся в отделении гравитационной хирургии Городской клинической больницы скорой медицинской помощи, до и после сорбции. Плазму перфузировали с помощью аппарата УНИРОЛ-1 при скорости 15 мл/мин, соотношение плазма/сорбент = 10/1 и объеме колонки 5 см³. Стандартизированными методами определяли на автоматическом биохимическом анализаторе «Autolab» и спектрофотометра СФ-56А содержание веществ низкой и средней молекулярной массы, билирубина, креатинина, мочевины, аммиака, с использованием реактивов фирмы «Human» (Германия).

Концентрацию провоспалительных цитокинов и белка острой фазы в плазме крови больных пациентов определяли до и после ее контакта

с образцом сорбента. Уровень провоспалительных интерлейкинов определяли до и после проведения сорбции методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов Pro Con (Санкт-Петербург) на планшеточном фотометре Multiscan EX [2]. Количество иммуноглобулинов А, М, G определяли нефелометрическим методом.

Исследование по оценке эффективности энтеросорбента углеродного Зоокарб при хронической интоксикации соединениями тяжелых металлов проводили на животных (телята, поросята, цыплята) агропромышленных комплексов Омской области в производственных опытах. В испытаниях участвовали животные, у которых было установлено превышение допустимой концентрации таких токсичных элементов в сыворотке, как железо и цинк. По результатам фоновых биохимических исследований были сформированы соответствующие группы животных, которым ежедневно 2 раза в день в течение 10 суток вводили энтеросорбент Зоокарб в дозах 0,2 г/кг. По окончании опыта исследовали сыворотку крови на содержание токсичных элементов методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии.

Изучение адсорбционных свойств образца углеродного энтеросорбента Зоокарб, модифицированного полиаргинином, исследовали по отношению к цитокинам (интерлейкину 6 – ИЛ-6, интерлейкину 8, интерлейкин -1β, фактору некроза опухоли α). Испытания проводили с использованием плазмы крови лабораторных животных [2].

Проведена статистическая обработка результатов [3].

Результаты и обсуждения. К сорбентам медицинского и ветеринарного назначения, непосредственно контактирующим с биологической жидкостью организма, предъявляются особые требования к 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, биосовместимость и др.

Углеродные сорбенты, разработанные в ИППУ СО РАН, по своему внешнему виду представляют сферические гранулы черного цвета, преимущественно без запаха и вкуса, различающиеся по своему диаметру, в зависимости от области применения: для медицинского назначения преимущественный размер гранул диаметром 0,5-1,0 мм; для ветеринарии – 0,1 до 1,0 мм. Согласно полученным результатам физико-химических и медико-биологических иссле-

дований углеродных сорбентов разработаны технические условия [1].

Согласно проведенным медицинским испытаниям гемосорбент углеродный ВНИИТУ-1 применяется для детоксикации больных с эндотоксикозами, развивающимися при сепсисе, гнойных перитонитах, панкреатитах, ожоговой болезни, травмах, независимо от этиологии. Сорбент эффективен также при заболеваниях, сопровождающихся накоплением среднемолекулярных токсических веществ при острой и хронической печеночной и почечной недостаточности, в постреанимационном периоде, у онкологических больных, при лечении некоторых кожных и психоневрологических заболеваний, а также при экзотоксикозах, связанных с отравлением фосфорорганическими соединениями и барбитуратами.

В таблице 1 представлены результаты исследования влияния гемосорбента ВНИИТУ-1 на биохимические показатели плазмы крови больных с перитонитом.

Стендовые испытания показали, что углеродный сорбент достоверно снижал содержание веществ с низкой и средней молекулярной массой, креатинина и аммиака.

Энтеросорбент углеродный Зоокарб применяют крупному рогатому скоту, лошадям, свиньям, пушным зверям, собакам, кошкам и птицам при острых и хронических отравлениях, в том числе ядами растительного происхождения, пестицидами, соединениями тяжелых металлов, мышьяка, алюминия, недоброкачественными кормами, а также при

заболеваниях, сопровождающихся развитием эндогенного токсикоза, процессами брожения и гниения в кишечнике и при внутриутробной интоксикации.

В таблице 2 приведены результаты исследования по применению энтеросорбента Зоокарб при хронической интоксикации животных соединениями тяжелых металлов – цинка и железа.

Данные таблицы 2 свидетельствуют о том, что энтеросорбент углеродный Зоокарб является эффективным средством детоксикации организма животных при отравлении тяжелыми металлами.

Углеродные сорбенты являются перспективными материалами (носителями) для модифицирования с целью разработки и получения лекарственных средств как для медицины, так и для ветеринарии. Разработанные в ИППУ СО РАН методы химической функционализации поверхности углеродных сорбентов кислород- и азотсодержащими модификаторами позволяют получить широкий спектр эффективных сорбционных материалов для медицины, избирательно поглощающих патологические соединения белковой природы (провоспалительные цитокины, вирусные частицы гепатитов, продукты вирусов и бактерий и т.д.) (табл. 3) [1, 4, 5]. Повышение содержания на поверхности модифицированного сорбента азот- и кислородсодержащих функциональных групп влияет и на его адсорбционные свойства по отношению к токсичным соединениям, в том числе белковой природы.

Таблица 1

Влияние гемосорбента углеродного ВНИИТУ-1 на биохимические показатели плазмы крови больных с перитонитом, (M±m)

Исследуемый показатель	до сорбции	после контакта с сорбентом
Вещества низкой и средней молекулярной массы, усл. ед.	0,62±0,020	0,52±0,018*
Билирубин, мкмоль/л	30,4±1,33	29,1±1,22
Мочевина, моль/л	4,6±0,20	4,3±0,22
Креатинин, мкмоль/л	72,2±1,58	64,4±2,06*
Аммиак, мкмоль/л	22,3±0,58	13,9±0,25**

Примечание: соответствующие значения достоверно различаются

*- при $p < 0,01$; **- при $p < 0,001$

Таблица 2

Содержание цинка и железа в сыворотке крови животных при введении Зоокарба в течение 10 суток, (M±m)

Вид животных	Определяемый элемент	Содержание токсичных элементов в сыворотке крови, мг%	
		до курса энтеросорбции	после курса энтеросорбции
Телята	Цинк	1,45±0,04	0,28±0,03**
	Железо	1,2±0,19	0,41±0,07*
Поросята	Цинк	1,33±0,05	0,56±0,04**
	Железо	1,47±0,17	0,73±0,05*
Цыплята	Цинк	1,10±0,12	0,51±0,03*
	Железо	0,92±0,03	0,67±0,05**

Примечание: соответствующие значения достоверно различаются
* - при p < 0,05; ** - при p < 0,01

Таблица 3

Разработанные в ИППУ СО РАН модифицированные углеродные сорбенты с биоспецифическими свойствами

Носитель	Модифицирующий агент	Способ модифицирования	Биоспецифические свойства (наблюдаемая эффективность)
Углеродный гемосорбент ВНИИТУ-1	поли-N-винилпирродон	полимеризация	антибактериальные свойства (удаление токсинов, антибактериальное действие)
	аминокислоты	поликонденсация	иммунокорректирующие свойства (удаление провоспалительных цитокинов)
	гидроксикислоты	поликонденсация	антибактериальные и антимикотические свойства (удаление токсинов, антибактериальное и антимикотическое действие)
Фторированный углеродный гемосорбент ВНИИТУ-1	полиальбумин	иммобилизация	противовирусные свойства (удаление вирусных частиц гепатита В)

Носитель	Модифицирующий агент	Способ модифицирования	Биоспецифические свойства (наблюдаемая эффективность)
Энтеросорбент углеродный Зоокарб	аминокислоты	поликонденсация	иммунокорректирующие свойства (удаление провоспалительных цитокинов)
	бетулин	импрегнирование	иммунокорректирующие свойства, (связывание синтетических пиретроидов, удаление провоспалительных цитокинов)

Для ветеринарии наиболее перспективными представляют собой разработки углеродных энтеросорбентов комплексного действия, содержащие биологически активные вещества. На основе углеродного энтеросорбента Зоокарб были разработаны ветеринарные препараты: «Бетулин в углеродной микросфере» и энтеросорбент с полиаргинином (табл. 3). Действие таких препаратов позволяет проводить коррекцию различных патологий иммунной системы, обмена веществ желудочно-кишечного тракта, повысить естественную и специфическую резистентность организма, стимулировать рост и продуктивность животных и птиц. Для данных препаратов проведены физико-химические и фармакотоксикологические исследования,

доказана их эффективность в ветеринарной медицине при детоксикации животных после отравления и обработки дельтаметрином, Аверсектом-2, неостомозаном [6, 7].

В таблице 4 приведены результаты стендовых медицинских исследований по оценке эффективности образцов углеродного энтеросорбента, модифицированного полиаргинином. Изучены адсорбционные свойства образцов по отношению к провоспалительным цитокинам (интерлейкину 6, интерлейкину 8, фактору некроза опухоли).

Установлено, что модифицированные полиаргинином образцы энтеросорбента значительно снижают уровень провоспалительных цитокинов при экспериментальном перитони-

Таблица 4

Адсорбционные свойства по отношению к белкам энтеросорбента углеродного Зоокарб, модифицированного полиаргинином, ($M \pm m$)

Белки плазмы крови*	Уровень цитокинов в крови, пг/мл	
	до сорбции	после сорбции
Интерлейкин 6 М.М. 21000; pI 6,2	26,40±1,20 (11,20;39,9)	22,20±0,50** (5,68;27,2)
Интерлейкин 8 М.М. 8500; pI 9,9	3,10±0,20 (1,03;5,32)	0,95±0,06** (0,58;2,25)
Фактор некроза опухоли М.М. 26000; pI 5,3	2,25±0,75 (0,88;4,55)	1,2±0,03 (0,10;3,10)

Примечание: *М.М. – молекулярная масса молекулы белка, г/моль; pI- изоэлектрическая точка белка; ** соответствующие значения достоверно различаются при $p < 0,05$

те (в крови крыс). Более высокие адсорбционные свойства модифицированных образцов по отношению к цитокину – интерлейкину-8 объясняются структурой и молекулярной массой последнего, размерами пор сорбента. Можно предположить, что сорбция цитокинов протекает при взаимодействии функциональных групп модифицированного сорбента с поверхностными группами белка. Установлено, что исследуемые углеродные сорбенты не влияют на концентрацию иммуноглобулинов, что является

положительным моментом, так как они играют важную роль в иммунной защите.

Заключение. Проведенные многочисленные исследования разработанных сорбентов биоспецифического действия позволили установить и подтвердить их эффективность и безопасность. Данные разработки позволяют расширить спектр сорбционных материалов, используемых в медицинской и ветеринарной практике для профилактики и комплексного лечения целого ряда заболеваний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Суровикин В.Ф., Пьянова Л.Г., Лузянина Л.С. Новые гемо- и энтеросорбенты на основе нанодисперсных углерод-углеродных материалов. Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.М. Менделеева). 2007; Т.11. №5: 159-165.
2. Малахова М.Я. Метод регистрации эндогенной интоксикации: пособие

для врачей. СПб.: ИАПО; 1995.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. М.: Практика; 1998.
4. Пьянова Л.Г. Углеродные сорбенты в медицине и протеомике. Химия в интересах устойчивого развития. 2011; 19 (1): 113.
5. Лихолобов В.А., Пьянова Л.Г.,

Бакланова О.Н., Седанова А.В. Модифицированные материалы на основе нанодисперсного углерода. Химия твердого топлива. 2014; 6: 57-66.
6. P'yanova L.G., Gerunova L.K., Likholobov V.A., Sedanova A.V., Okolelov V.I., Lavrenov A.V. Development of carbon sorbents based on nanodispersed carbon using

biotechnology. Procedia Engineering, 2016; 152: 655-663.
7. Пьянова Л.Г. Разработка и фармакотоксикологическая оценка модифицированных биологически активными веществами сорбентов ветеринарного назначения на основе нанодисперсного углерода: Автореф. Дис. канд. – Казань; 2016.

REFERENCES:

1. Surovikin V.F., P'yanova L.G., Luzyanina L.S. New hemo- and enterosorbent based on the nanodisperses carbon-carbon materials. Ros. Khim. Zh. 2007; T.11. №5: 159-165 (in Russian).
2. Malakhova M.Y. The method of registration of endogenous intoxication: guide for physicians. SPb: IAPO; 1995 (in Russian).

3. Glants S. Biomedical Statistics: translated from English. Moscow: Praktika; 1998 (in Russian).
4. P'yanova L.G. Carbon Sorbents in Medicine and Proteomics. Chemistry for Sustainable Development. 2011; T.19. №1: 113 (in Russian).
5. Likholobov V.A., P'yanova L.G., Baklanova O.N., Sedanova A.V. Modified

materials based on nanodispersed carbon. Solid Fuel Chemistry. 2014; 48: 382-391. DOI: 10.3103/S0361521914060020
6. P'yanova L.G., Gerunova L.K., Likholobov V.A., Sedanova A.V., Okolelov V.I., Lavrenov A.V. Development of carbon sorbents based on nanodispersed carbon using biotechnology. Procedia Engineering,

2016; 152: 655-663. DOI: 10.1016/j.proeng.2016.07.670
7. P'yanova L.G. Development and pharmacotoxicological evaluation of modified sorbents biologically active substances for veterinary use based on nanodisperses carbon. Dr. biol. sci. diss. Kazan'; 2016 (in Russian).

L.G. P'yanova^{1,2}, V.A. Likholobov^{1,2}, A.V. Sedanova¹.

EFFETIVE AND SAFE MODIFIED CARBON SORBENTS BASED ON NANOGLOBULAR CARBON FOR MEDICAL AND VETERINARY PURPOSES

¹Institute of Hydrocarbons Processing, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 644040, Omsk, Russian Federation

²Omsk State Technical University, 644050 Omsk, Russian Federation

At the Institute of Hydrocarbon Processing, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, technological approaches were developed to the targeted synthesis of porous carbon-carbon materials of a new class based on nanoglobular dispersed carbon (particle diameter 40-60 nm). Carbon materials for medical purposes are carbon hemosorbent in sterile saline VNIITU-1, carbon enterosorbent VNIITU-2, carbon enterosorbent Zookarb and modified materials derived from them that are safe and effective drugs for solving problems in medicine and veterinary. The article reports investigation results of effects posed by hemosorbent VNIITU-1 on blood plasma biochemical parameters in patients with peritonitis (substances with low and medium molecular weight, creatinine and ammonia). The results of the study on using enterosorbent Zookarb at chronic intoxication of animals with heavy metals – zinc and iron compounds are presented. The efficiency of samples of carbon hemosorbent and enterosorbent modified with polyarginine against pro-inflammatory cytokines (interleukin 6, interleukin 8) was assessed.

Keywords: Carbon sorbents, nanoglobular carbon, Institute of Hydrocarbons Processing, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, safety requirements for drugs, carbon hemosorbent in sterile saline solution VNIITU-, carbon enterosorbent Zookarb, composite veterinary drug «betulin in the carbon microsphere», carbon sorbent with polyarginine.

Материал поступил в редакцию 18.11.2016 г.