

Токсическое поражение печени у кроликов было подтверждено лабораторными методами. В ходе эксперимента происходило повышение маркеров деструкции печени (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, ГГТП). Пик уровня «печеночных» ферментов наблюдается на 30-е сутки эксперимента, к 60-м суткам происходит некоторое снижение показателей.

Наиболее часто в качестве объекта для моделирования токсического поражения печени используют крыс. Однако у данной модели есть ряд недостатков. Во-первых, при одинаковых условиях эксперимента у различных крыс развивались различные морфологические изменения в печени к 60-м суткам, что свидетельствует о неодинаковой чувствительности крыс к тетрахлорметану. Также было отмечено, что после отмены препарата фиброзные цирротические изменения в печени носили обратимый характер. Это связано, в первую очередь, с очень высокой регенераторной способностью печени крыс. Кроме того диаметр магистральных сосудов у крыс очень мал, что затрудняет какие-либо операции на них.

Моделирование токсического поражения печени у кроликов дает несколько преимуществ. Во-первых, регенераторная способность печени кроликов ниже, чем у крыс, что делает данную модель более адекватной. Во-вторых, лабораторная диагностика, а именно биохимический и общий анализ крови кролика в динамике, позволяет оценить функциональные изменения в пораженных органах во время эксперимента, а также оценить результат последующей коррекции вызванных нарушений. Также использование более крупного животного позволит выполнить прижизненную диагностику вызванных поражений печени: ультразвуковое исследование поможет выявить признаки цирроза печени, портальной гипертензии и т. д.

#### **Выводы**

1. Внутривентрикулярное введение кроликам тетрахлорметана приводит к токсическому поражению печени. Острый токсический гепатит развивается на 5-е сутки эксперимента. Процесс развития фиброза печени начинается с 30-х суток эксперимента и завершается формированием цирроза печени примерно к 60-м суткам. Цирроз печени является постнекротическим и преимущественно мультилобулярным.

2. Моделирование поражения печени у крыс имеет ряд недостатков: неодинаковая чувствительности крыс к тетрахлорметану, обратимый характер изменений после отмены препарата.

3. Использование кроликов в качестве объекта для моделирования дает несколько преимуществ: более низкая регенераторная способность печени (по сравнению с крысами), возможность прижизненной лабораторной и инструментальной диагностики патологических изменений.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. член-корр. РАМН проф. Р. У. Хабриева. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 2005. — 832 с.
2. *Constantinou, C.* Modeling liver fibrosis in rodents / *C. Constantinou, N. Henderson, J. P. Iredale* // *Methods Mol Med.* — 2005. — № 117. — P. 237-250.
3. *Автандилов, Г. Г.* Медицинская морфометрия / *Г. Г. Автандилов.* — М.: Медицина, 1990. — 383 с.
4. *Hayashi, H.* Animal models for the study of liver fibrosis: new insights from knockout mouse models / *H. Hayashi, T. Sakai* // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* — 2011. — Vol. 300(5). — P. 729-738.
5. Carbon tetrachloride-induced liver injury in the rabbit / *A. S. Bemacchi [et al.]* // *British Journal of Experimental Pathology.* — 1983. — P. 261-267.

УДК 543.183

### **ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЭНТЕРОСОРБЦИИ**

*Лысенкова А. В., Филиппова В. А.*

Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

г. Гомель, Республика Беларусь

#### **Введение**

Энтеросорбция — это метод, основанный на связывании и выведении из желудочно-кишечного тракта с лечебной или профилактической целью эндогенных и экзогенных веществ, надмолекулярных структур и клеток [1]. Энтеросорбция относится к наиболее древним методам эфферентной терапии. История применения энтеросорбентов берет свое начало в глубокой древности, однако широкое развитие метод энтеросорбции получил в послевоенный период. Именно тогда создаются новые энтеросорбенты, предназначенные для лечения и профилактики заболеваний желудочно-кишечного тракта, почечной недостаточности, сорбции холестерина и желчных кислот при атеросклерозе. В настоящее время энтеросорбенты относят к лечебным препаратам различной структуры, осуществляющие связывание экзо- и эндогенных веществ в ЖКТ путем адсорбции, абсорбции, ионного обмена и

комплексобразования. Современные энтеросорбенты отличаются по составу, лекарственной форме, механизму адсорбционного действия, а также по времени их создания.

### **Цель**

Изучение кинетических и термодинамических закономерностей сорбционных процессов, протекающих при адсорбции как токсичных, так и биологически активных веществ энтеросорбентами, отличающимися как по составу, так и по времени их создания. Полученные данные легли в основу расчетов важнейших характеристик энтеросорбентов.

### **Материал и методы исследования**

Объектом исследования явились энтеросорбенты, широко применяемые в клинической практике: активированный уголь, микроцеллюлоза, полифепан, энтеросгель и белый уголь. Они относятся к различным поколениям и отличаются суточной дозой употребления. С целью изучения особенности сорбционных процессов на указанных энтеросорбентах были исследованы:

- адсорбция тяжелых высокотоксичных металлов (ртути, свинца и никеля);
- адсорбция биометаллов (кальция, магния и меди);
- адсорбция биологически активных соединений (витамина С и холестерина).

Адсорбция тяжелых металлов (свинца, ртути и никеля), а также биометаллов (кальция, магния и меди) выполнялась из растворов с различной начальной концентрацией их ионов (0,05; 0,10; 0,15 и 0,20 моль/л). Масса адсорбента соответствовала рекомендуемым дозировкам. Время завершения эксперимента устанавливалось по времени достижения адсорбционного равновесия. Кинетика сорбционного процесса изучалась путем отбора проб через фиксированные отрезки времени с последующим анализом концентрации катионов никеля, ртути и свинца, кальция, магния и меди в отобранных пробах. Содержание катионов ртути, свинца, никеля, кальция и магния определялось методом комплексометрического титрования, а содержание ионов меди — методом иодометрии [2].

Адсорбция холестерина изучалась из его водо-спиртовых дисперсий с исходными концентрациями 1,64; 1,94; 2,41 ммоль/л. Растворы готовились методом ультразвукового диспергирования. Содержание холестерина определялось фотометрическим методом [3]. Изучение сорбции витамина С проводилось из модельных водных растворов с исходными концентрациями, а его содержание измерялось иодометрическим методом.

Скорость изучаемых процессов адсорбции удовлетворительно описывается параболическим уравнением, напоминающим по виду уравнение Фрейндлиха [4]:

$$a = k\tau^{\frac{1}{n}} \quad (1)$$

где  $k$  — константа скорости, зависящая от размера адсорбирующей поверхности и коэффициента диффузии адсорбтива;  $a$  — адсорбция вещества ммоль/г,  $\tau$  — время, мин.

Полученные кинетические данные легли в основу расчетов адсорбционной емкости и селективности энтеросорбентов по отношению к изучаемым адсорбатам. Адсорбция катионов металлов, а также аскорбиновой кислоты из модельных растворов, протекающая при комнатной температуре, удовлетворительно описывается уравнением Ленгмюра [4]:

$$a = a_{\max} \frac{Kc}{Kc + 1} \quad (2)$$

где  $a_{\max}$  — адсорбционная емкость, характеризующая максимальное количество адсорбата, поглощаемое 1 граммом адсорбента, ммоль/г;  $K$  — константа равновесия адсорбции, характеризующая сродство данного адсорбируемого вещества к данному сорбенту;  $c$  — концентрация адсорбата, ммоль/л.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Изучение динамики выведения катионов ртути, свинца и никеля из модельных растворов позволило оценить скорость адсорбции, время достижения адсорбционного равновесия, а также степень извлечения тяжелых металлов. Полученные данные представленные в таблице 1, свидетельствуют о том, что быстрее всего процесс адсорбции катионов свинца и никеля протекает на активированном угле.

Именно этому сорбенту соответствуют максимальные значения констант адсорбции указанных металлов ( $14,8 \times 10^{-4}$  и  $2,24 \times 10^{-4}$  мин<sup>-1</sup> соответственно), а также минимальное время установления адсорбционного равновесия (20 и 30 мин.).

Ртуть с максимальной скоростью адсорбируется на поверхности энтеросгеля (константа скорости адсорбции и время достижения адсорбционного равновесия составляют соответственно  $13,5 \times 10^{-4}$  мин<sup>-1</sup> и 40 минут), а вот по скорости поглощения свинца и никеля энтеросгель существенно уступает другим энтеросорбентам. Белый уголь может быть использован для быстрого выведения из модельных растворов катионов ртути и свинца (константы скорости  $4,10 \times 10^{-4}$  и  $5,12 \times 10^{-4}$  мин<sup>-1</sup>), но скорость ад-

сорбции катионов никеля на его поверхности крайне мала (константа скорости  $0,25 \times 10^{-4} \text{ мин}^{-1}$ ). Микроцеллюлоза с высокой скоростью выводит из растворов только свинец (константа скорости  $10,2 \times 10^{-4} \text{ мин}^{-1}$ ), но не эффективна для адсорбции ртути и никеля. Полифепан достаточно быстро выводит из растворов свинец (константа скорости адсорбции  $3,81 \times 10^{-4} \text{ мин}^{-1}$ ), а вот адсорбция ртути и никеля протекает на его поверхности медленно, о чем кроме низких значений констант скорости адсорбции, свидетельствует продолжительное время достижения равновесия.

Если кинетические параметры характеризуют скорость выведения тяжелых металлов из модельных водных растворов, то термодинамические параметры процесса позволяют оценить адсорбционную емкость энтеросорбентов и их сродство к каждому из изучаемых токсикантов. Термодинамические параметры адсорбции ртути, свинца и никеля на энтеросорбентах различных типов представлены в таблице 2.

Таблица 1 — Кинетические параметры адсорбции ртути, свинца и никеля на различных энтеросорбентах

Энтеросорбенты	Константы скорости адсорбции, $k \times 10^4, \text{ мин}^{-1}$			Время установления адсорбционного равновесия, мин.			Степень извлечения, %		
	ртуть	свинец	никель	ртуть	свинец	никель	ртуть	свинец	никель
Активированный уголь	4,47	14,8	2,24	15	20	30	50	79	17
Белый уголь	4,1	5,12	0,25	40	20	40	56,8	40,5	13
Микроцеллюлоза	0,38	10,2	1,9	50	20	40	90	59	7
Энтеросгель	13,5	3,01	1,8	40	40	40	60	20	6
Полифепан	0,57	3,81	0,447	50	45	70	88,1	25	5

*Примечание.* При экспериментальном определении адсорбции каждого металла проводили 5 измерений. Относительная ошибка составила менее 5 %.

Таблица 2 — Термодинамические параметры адсорбции ртути, свинца и никеля на энтеросорбентах различных типов

Энтеросорбенты	Адсорбционная емкость $\times 10^3, \text{ моль/г}$			Константа адсорбции $\times 10^3$		
	ртуть	свинец	никель	ртуть	свинец	никель
Активированный уголь	55,6	21	12,5	22,5	14,1	0,92
Микроцеллюлоза	8,33	20	3,6	0,8	13,1	0,6
Полифепан	10,9	4,21	1,4	12,5	4,7	0,3
Энтеросгель	16,7	12,5	2,6	17	8,23	0,36
Белый уголь	42,7	17,0	3,7	13,8	12,5	0,63

*Примечание.* При экспериментальном определении адсорбции каждого металла проводили 5 измерений. Относительная ошибка составила менее 5 %.

Наиболее активными энтеросорбентами, имеющими наибольшее сродство к ртути, свинцу и никелю, являются активированный и белый уголь. Однако их приблизительно одинаковая эффективность по связыванию и выведению тяжелых металлов имеет место под воздействием разных суточных доз указанных энтеросорбентов. Так, средняя суточная доза белого угля в несколько раз меньше, чем угля активированного (2–12 и 20–30 г соответственно). Таким образом, применение белого угля при отравлении тяжелыми металлами имеет неоспоримое преимущество перед использованием других энтеросорбентов.

Результаты изучения адсорбции катионов меди, кальция и магния из модельных растворов представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Адсорбция биометаллов кальция, магния и меди на энтеросорбентах различных поколений

Энтеросорбенты	Адсорбционная емкость $\times 10^3, \text{ моль/г}$			Константа адсорбции $\times 10^3$		
	магний	кальций	медь	магний	кальций	медь
Активированный уголь	8,33	20	9,98	13,8	14,1	2
Микроцеллюлоза	25	38,9	4,67	22,5	13,1	18,8
Полифепан	10,1	66,7	2,5	12,5	4,70	9
Энтеросгель	8,51	47,2	3,1	17	8,23	11,2
Белый уголь	7,35	2,70	6,2	0,8	12,5	13,5

*Примечание.* При экспериментальном определении адсорбции каждого металла проводили 5 измерений. Относительная ошибка составила менее 5 %.

Адсорбция кальция и магния, являющихся электронными аналогами, подчиняется общей закономерности: они прекрасно адсорбируются на микроцеллюлозе и полифепане, и значительно хуже — на активированном и белом угле. Высокую адсорбционную емкость указанных энтеросорбентов по отношению к биометаллам можно объяснить значительным ион-дипольным взаимодействием, возникающим между ионами  $\text{Ca}^{+2}$  и  $\text{Mg}^{+2}$ , с одной стороны, и макромолекулами целлюлозы и лигнина, с другой стороны. Связывание и выведение ионов кальция и магния из ЖКТ и биологических жидкостей рассматривается как побочный и крайне нежелательный эффект воздействия энтеросорбентов на организм. Поскольку адсорбционная емкость активированного и, особенно, белого угля по отношению к биометаллам невелика, то именно белый уголь отвечает одному из главных требований, предъявляемых к энтеросорбентам. Он обладает высокой адсорбционной емкостью по отношению к токсичным компонентам химуса при сведенной к минимуму возможности потери организмом полезных компонентов (в частности, биометаллов).

Результаты изучения адсорбции биологически активных веществ (холестерина и витамина С) приведены в таблице 4.

Таблица 4 — Адсорбция биоактивных соединений на энтеросорбентах различных поколений

Энтеросорбенты	Адсорбционная емкость $\times 10^3$ , моль/г		Константа адсорбции $\times 10^3$	
	холестерин	витамин С	холестерин	витамин С
Активированный уголь	40	2,94	41	0,37
Микроцеллюлоза	4	35	24	46,9
Полифепан	6,5	25	25,1	50
Энтеросгель	8,7	20	26,1	39,6
Белый уголь	14,3	3,42	28,3	0,41

*Примечание.* При экспериментальном определении адсорбции каждого вещества проводили 5 измерений. Относительная ошибка составила менее 5 %.

Одним из преимуществ использования активированного угля для понижения концентрации холестерина в биологических жидкостях человека является его высокая адсорбционная емкость по холестерину и низкая адсорбционная емкость по отношению к витамину С. Другими словами, побочное действие данного сорбента при лечении атеросклероза крайне незначительно.

Несмотря на то, что максимальная адсорбция холестерина на белом угле приблизительно в четыре раза ниже, чем на угле активированном, белый уголь также может быть использован для профилактики и лечения атеросклероза. А вот высокая адсорбционная емкость микроцеллюлозы, полифепана и энтеросгеля по отношению к витамину С, обусловленная наличием сил межмолекулярного взаимодействия, возникающего между аскорбиновой кислотой и указанными сорбентами, практически исключает их использование для понижения содержания холестерина в биологических жидкостях.

### **Выводы**

Исследование кинетических и термодинамических закономерностей сорбционных процессов, протекающих в модельных растворах, позволили рассчитать адсорбционную емкость и селективность энтеросорбентов по отношению к токсичным металлам (свинец, ртуть, никель), биометаллам (кальцию, магнию, меди), а также по отношению к биологически активным соединениям (витамин С и холестерин). Выполненные расчеты позволяют оценить эффективность использования энтеросорбентов в качестве лекарственных препаратов, а также вероятность протекания побочных эффектов и степень их воздействия на организм человека.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Энтеросорбция / под ред. Н. А. Белякова. — Л., 1991. — 336 с.
2. Основы аналитической химии: учебник: в 2-х кн. Кн. 2. Методы химического анализа / под ред. Ю. А. Золотова. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Высш. шк., 2000. — С. 494.
3. Теоретические основы адсорбционной терапии атеросклероза / А. В. Лысенкова [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. — 2010. — № 1 (23). — С. 101–104.
4. Евстратова, К. И. Физическая и коллоидная химия: учебник / К. И. Евстратова, Н. А. Купина, Е. Е. Малахова; под ред. К. И. Евстратовой. — М.: Высш. шк., 1990. — 487 с.