



УДК 541.(64+183.12)

Равновесие и кинетика сорбции мочевой кислоты молекулярно импринтированным полимерным сорбентом

Лещинская А.П., Грошикова А.Р., Полякова И.В.,
Писарев О.А., Панарин Е.Ф.

Институт высокомолекулярных соединений РАН, Санкт-Петербург

Поступила в редакцию 8.09.2010 г.

Аннотация

Разработан способ синтеза молекулярно импринтированного сорбента МК-МИП-16 для извлечения уремического токсина мочевой кислоты (МК) из плазмы крови. Изучены равновесие и термодинамические функции сорбции МК и ксантина на МК-МИП-16 и соответствующим контрольным полимером (КП). Проведено экспериментальное изучение кинетики сорбции, проведен анализ и выбор моделей кинетики сорбции для адекватной обработки экспериментальных данных. Равновесно-кинетические параметры сорбции использованы для оптимизации режимов селективной сорбции МК синтезированными сорбентами в динамических условиях.

Ключевые слова: мочевая кислота, сорбенты с молекулярными отпечатками, плазмсорбция, гиперурикемия, подагра

To elaborate the efferent methods of eliminating the uric acid (UA) directly from human organisms, the UA-MIP-16 was synthesized. The authors have realized study of the specific and non-specific sorption of the UA by UA-MIP-16. The equilibrium adsorption of uric acid and its closest structural analogue xantine from the model aqua solutions was investigated. The main thermodynamic functions of uric acid and xantine adsorption on UA-MIP-16 and on the NIP (non-imprinted polymeric sorbent) demonstrated the prevalence of specific binding uric acid with imprinted sorbent. Kinetic and parameters of sorption uric acid by UA-MIP-16 from model aqua solutions and peritoneal liquid was studying.

Keywords: uric acid, molecularly imprinted polymer, plasmadsorption, hyperuricemia, gout

Введение

Мочевая кислота – конечный продукт пуринового метаболизма в организме человека. Высокие концентрации МК (свыше 420 мкмоль/л) могут вызывать значительные дисфункции организма, такие как артериальная гипертензия, атеросклероз и их осложнения, сердечная и почечная недостаточность, гиперурикемия, подагра. Для коррекции гиперурикемии и подагры можно использовать два подхода. Во-первых, специальная диета (прежде всего, ограничивается употреблением богатой пуринами пищи). К сожалению, это трудно

реализуемое и малоэффективное лечение. Во-вторых, используются лекарства двойкой направленности: ограничивающие образование мочевой кислоты или способствующие выведению ее почками. Эффективность такой фармакотерапии умеренная, существуют ограничения, поскольку возможны побочные эффекты [1,2].

Все большее внимание уделяется развитию и внедрению в клиники современных эфферентных методов лечения, в основе которых лежат сорбционные механизмы связывания токсинов. С этой точки зрения представляются перспективными сорбционные методы удаления МК непосредственно из крови больных [3]. Синтез новых сорбентов, способных селективно поглощать уремические токсины из плазмы крови является актуальным и может явиться основой для создания экстракорпоральной установки многократного использования.

Для извлечения избыточного количества МК из плазмы крови больных гемосорбционным методом был разработан и модифицирован способ синтеза сорбента с молекулярными отпечатками МК [4,5]. Сорбент с молекулярными отпечатками МК – МК-МИП-16 был синтезирован методом радикальной полимеризации на основе диметакрилата этиленгликоля (ДМЭГ) [6].

Обсуждение результатов

В ходе выполнения работы было изучено равновесие межмолекулярного взаимодействия МК с импринтированной матрицей сорбента МК-МИП-16 и соответствующем КП. Равновесная емкость сорбции МК на МК-МИП-16 превышала сорбцию на КП (контрольный полимер на основе ДМЭГа при синтезе которого не вводились молекулы МК в полимеризационную среду). Сорбция МК на полимерах превышала более чем в двадцать раз сорбцию наиболее близкого структурного аналога ксантина, что свидетельствовало о доминировании специфичного связывания МК с сорбентом, и указывало на молекулярную настройку на функциональные группы МК в комплементарных полостях в матрице МК-МИП-16 [7].

Детальная интерпретация природы межмолекулярных взаимодействий МК с импринтированным и неимпринтированным сорбентами была осуществлена на основании анализа термодинамических функций сорбции. Анализ термодинамических функций при сорбции МК и ксантина на МК-МИП-16 и КП позволил определить соотношение вкладов специфичной и неспецифичной сорбции в величину общего равновесного коэффициента распределения мочевой кислоты.

Проведено экспериментальное изучение кинетики сорбции МК на МК-МИП-16. Рассчитаны эффективные коэффициенты диффузии и средние времена сорбции. Прямолинейный участок кинетических кривых свидетельствовало о внутридиффузионном механизме массопереноса МК в матрицу сорбента. Кинетика сорбции МК импринтированным сорбентом из многокомпонентной перитонеальной жидкости незначительно зависела от размера частиц сорбента (рис. 1). Данные по кинетике сорбции МК на МК-МИП-16 были обработаны с помощью двух кинетических моделей: модели Бойда и модели «оболочка-ядро». Были рассчитаны эффективные коэффициенты диффузии, близкие величины которых свидетельствовали о узком распределении комплементарных к МК полостей в матрице МК-МИП-16.

Показана эффективность созданных сорбентов в клинических условиях Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова при удалении МК из перитонеальной жидкости и плазмы крови больных гиперурикемией и подагрой.

Таблица 1. Термодинамические параметры сорбции мочевиной кислоты и ксантина контрольным и импринтированным сорбентами.

	293 °К				310 °К			
	Γ_1	ΔG , кДж/моль	ΔH кДж/моль	$T\Delta S$ кДж/ моль	Γ_2	ΔG кДж/моль	ΔH кДж/моль	$T\Delta S$ кДж/моль
МОЧЕВАЯ КИСЛОТА								
Однокомпонентный водный раствор								
КП	37.3	- 8.8	30.2	38.9	73.4	- 10.4	30.2	40.6
МК- МИП- 16	72.4	- 10.4	- 18.2	- 7.8	47.8	- 9.9	- 18.	- 8.2
Изотонический раствор (0,9 % NaCl)								
КП	15.6	- 6.7	108.7	115.4	187.9	- 12.7	108.7	121.5
МК- МИП- 16	36.5	- 8.7	176.2	184.9	1940.4	- 18.4	176.2	194.6
Перитонеальный диализный раствор								
КП	-	-	-	-	10	- 5.9	102.1	108
МК- МИП- 16	30	- 8.3	- 62.6	- 54.3	7.3	- 5.1	- 62.6	- 57.4
КСАНТИН								
Однокомпонентный водный раствор								
КП	39.68	- 8.9	- 28.3	-19.3	21	- 7.8	-28.3	- 20.5
МК- МИП- 16	1.43	-2.05	-8.6	-6.6	12	- 6.4	45.3	51.6
Изотонический раствор (0,9 % NaCl)								
КП	13.67	-3.4	22.7	29.1	22.9	- 8.1	22.7	30.8
МК- МИП- 16	4.35	- 3.6	45.3	48.8	11.5	- 6.3	108.4	114.7

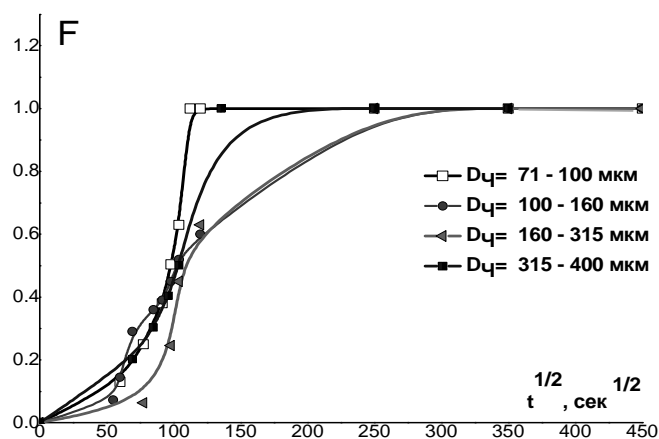


Рис. 1. Кинетические кривые сорбции МК на импринтированном сорбенте МК-МИП-16 с различным размером зерен. Сорбция из многокомпонентной перитонеальной жидкости

Заключение

Исследование равновесных и термодинамических параметров сорбции МК на импринтированном МК-МИП-16 и КП показало наличие в структуре МК-МИП-16 специфических полостей, комплементарных к молекуле МК. Исследование кинетики сорбции МК на МК-МИП-16 позволило оптимизировать режимы селективной сорбции МК из сыворотки крови в динамических условиях.

Работа осуществлялась при поддержке гранта РФФИ 10-03-00738

Список литературы

1. Robert L. Wortmann. Gout and other disorders of purine metabolism. Harrison's Principles of Internal Medicine. // Eds. A.S. Fauci et al. Mc. Graw – Hill Health Professions Division, N.Y. – Toronto, 14th edit. 1996. p. 2158 – 2165.
2. Ryabov S.I., Shostka G.D., Lukichev B.G., Strelko V.V., Spiridonov V.N., Kartel N.T., Scherbitsky A.B. Haemoperfusion in the Treatment of Chronic Renal Failure in Patients on Haemodialysis. // International Urology and nephrology. №16, v.4., p. 345-360.
3. Лопухин Ю.М., Молоденков М.Н. Гемосорбция. 2-е изд. —// М.: Медицина, 1985. - 287с.
4. Лещинская А.П., Полякова И.В., Грошикова А.Р., Писарев О.А., Панарин Е.Ф. Синтез и сорбционные свойства шитых полимерных сорбентов на основе диметиламиноэтилметакрилата и диметакрилата этиленгликоля. // Сорбционные и хроматографические процессы. 2008. Т.8. № 4. С.694-705.
5. Полякова И.В., Лещинская А.П., Писарев О.А. Сорбция мочевой кислоты природными и синтетическими сорбентами // Сорбционные и хроматографические процессы. 2007. Т.7. № 6. С.654-659.
6. Лещинская А.П., Грошикова А.Р., Полякова И.В., Панарин Е.Ф., Писарев О.А., Хирманов В.Н. Создание высокоселективных молекулярно импринтированных полимных сорбентов для эфферентных методов лечения гиперурикемии и подагры. Фундаментальные науки- медицине. // Тезисы докладов на конференциях и семинарах по направлениям Программы в 2009 году. М.: Слово. с. 220-221.
7. Panarin E.F., Pisarev O.A., Polyakova I.V., Groshikova A.R., Leschinskaya A.P. Study of the correlation of the specific and non-specific binding contribution to the uric acid sorption by the crosslinked molecularly imprinted polymers. // Modern Problems of Polymer Science. Program and Abstract Book. Saint-Petersburg. 2009. p.40.

Полякова Ирина Валериевна - старший научный сотрудник лаборатории полимерных наносистем и биотехнологических продуктов, Институт высокомолекулярных соединений Российской Академии Наук, Санкт-Петербург, тел.: (812) 3283302

Грошикова Анна Родионовна - научный сотрудник лаборатории биологически активных полимеров, Институт высокомолекулярных соединений Российской Академии Наук, Санкт-Петербург

Polyakova Irina V. - senior research worker, Institute of Macromolecular Compounds, Russian Academy of Sciences, e-mail: pol_irina_val@list.ru

Leschinskaya Anastasia P. - junior research worker, Institute of Macromolecular Compounds, Russian Academy of Sciences

Лещинская Анастасия Петровна - младший научный сотрудник лаборатории полимерных наносистем и биотехнологических продуктов, Институт высокомолекулярных соединений Российской Академии Наук, Санкт-Петербург

Писарев Олег Александрович - зав. лаб. полимерных наносистем и биотехнологических продуктов, Институт высокомолекулярных соединений Российской Академии Наук, Санкт-Петербург

Панарин Евгений Фёдорович - директор института, зав. лаборатории биологически активных полимеров, Институт высокомолекулярных соединений Российской Академии Наук, Санкт-Петербург

Groshikova Anna R. - research worker, Institute of Macromolecular Compounds, Russian Academy of Sciences

Pisarev Oleg A. - laboratory chief, Institute of Macromolecular Compounds, Russian Academy of Sciences

Panarin Eugenie F. - institute director, Institute of Macromolecular Compounds, Russian Academy of Sciences



УДК 541.(64+183.12)

Взаимодействие бычьего сывороточного альбумина с катионными растворимыми полиэлектролитами

Плотникова П.В.¹, Власова О.Л.¹, Грошикова А.Р.²,
Писарев О.А.², Е.Ф.Панарин²

¹ Санкт-Петербургский Государственный Политехнический Университет, Санкт-Петербург

² Учреждение Российской Академии наук Институт Высокомолекулярных Соединений РАН

Поступила в редакцию 8.09.2010 г.

Аннотация

Для изучения размеров и кинетики образования дисперсных частиц в растворах, содержащих бычий сывороточный альбумин и синтетические катионные растворимые полимеры, применена комплексная on-line методика, основанная на совместном применении методов интегрального (спектротурбидиметрия) и дифференциального (нефелориметрия) светорассеяния. Оценено влияние pH среды, молекулярной массы и структурной организации полимеров на размер флокул и кинетику флокуляции.

Ключевые слова: примесные белки, дисперсные частицы, катионные полимеры.

For studying of disperse particles sizes and kinetics formations in the solutions containing bovine serum albumin and the soluble synthetic cationic polymers, the complex on-line technique based on joint application of methods integral (spectroturbidimetry) and differential (nephelometry) light scattering is applied. The influence of medium pH, molecular weight and the structural organization of polymers on the size of flocculus and kinetics of flocculation is estimated.

Keywords: proteins impurities, disperse particles, cationic polymers