

# МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ПОВЕРХНОСТИ

УДК 615 + 544.7:546.284.31

## МЕДИЦИНСКАЯ ХИМИЯ НАНОДИСПЕРСНОГО КРЕМНЕЗЕМА

**А.А. Чуйко, В.К. Погорелый**

*Институт химии поверхности Национальной академии наук Украины  
ул. Ген. Наумова 17, 03164 Киев-164*

*В результате комплексных физико-химических и медико-биологических исследований, выполненных Институтом химии поверхности НАН Украины совместно с рядом НИИ и клиник МОЗ Украины, разработан и внедрен в медицинскую практику новый энтеросорбент силикс. Это синтетический высокодисперсный кремнезем с развитой удельной поверхностью, характеризуется химической чистотой, устойчивостью и физиологической безвредностью. Регулярная структура поверхности и большое количество реакционных центров обеспечивают высокую адсорбционную активность силикса относительно воды, белковых токсинов, патогенных микроорганизмов и вирусов. Описаны технологии применения силикса как индивидуального лекарственного препарата, так и активной основы нового поколения композиционных лекарственных средств.*

*As a result of the complex physico-chemical and medico-biological studies conducted by the Institute of Surface Chemistry of the NAS of Ukraine together with a number of research Institutes and clinics of the Ministry of Public Health of Ukraine, a new enterosorbent Silics has been developed and introduced into medicinal practice. This synthetic high disperse silica with an extended specific surface is characterized by its chemical purity, stability and physintroduced innocence. The regular structure of its surface as well as the presence of a large number of surface reactive sites insure a high adsorptive capacity of Silics with respect to water, protein molecules and toxins, pathogenic microorganisms and viruses. At present new technologies are being described for applications of Silics as an individual medicinal preparation of sorptive active and as active basis for a novel generation of composite drugs.*

### **Введение**

Последняя четверть XX столетия ознаменовалась развитием и впечатляющими успехами нового направления современной химической науки – медицинской химии. Последняя включает открытие, разработку и интерпретацию механизмов действия биологически активных веществ (БАВ) на молекулярном уровне. Фундаментальные исследования в этой области концентрируются на изучении связей между химической структурой, реакционной способностью БАВ и их физиологической активностью с целью создания научных основ производства новых эффективных лекарственных препаратов и лечебных технологий.

Одним из ведущих направлений в этой области является медицинская химия поверхности наноразмерных ультрадисперсных оксидов, решающая проблемы создания новых путей биодизайна модифицированной поверхности и установление влияния структуры и свойств адсорбционных комплексов на механизмы биологической активности поверхности и адсорбатов.

Поэтому, собственно, медицинская химия поверхности оказалась в центре внимания ученых различного профиля – химиков и физиков, биологов, фармакологов и ме-

диков. Дело в том, что на поверхности вещества атомы находятся в особом состоянии, они обладают определенным количеством ненасыщенных связей и поэтому характеризуются повышенной реакционной способностью по сравнению с атомами в объеме. Отсюда ясно, почему наноразмерные частицы, обладающие значительным количеством атомов на поверхности, отличаются необычными химическими свойствами. Поверхность – это та часть любого объекта, в том числе и биологического, с которой начинаются и в основном сосредоточены процессы взаимодействия с окружающей средой. Именно поэтому свойствам поверхности современная наука уделяет повышенное внимание.

В Институте химии поверхности Национальной академии наук Украины (г. Киев) в результате комплексных физико-химических и биомедицинских исследований разработан и внедрен в клиническую практику новый лекарственный препарат эфферентной терапии – силикс (Silics от Silica – кремнезем и ics – от Institute of Chemistry of Surface). Эту задачу удалось решить в относительно сжатые сроки только благодаря скоординированным творческим усилиям химиков и физиков, биологов и токсикологов, фармакологов и медиков Украины и России. Результаты этих исследований и разработок проанализированы и обобщены в монографии [1], являющейся до настоящего времени единственным в мировой литературе обобщением по медицинской химии поверхности. В настоящей статье кратко суммированы данные о структуре и свойствах поверхности кремнезема, определяющих его физиологическую активность, а также приведены результаты клинического применения силикса в терапии различных патологий.

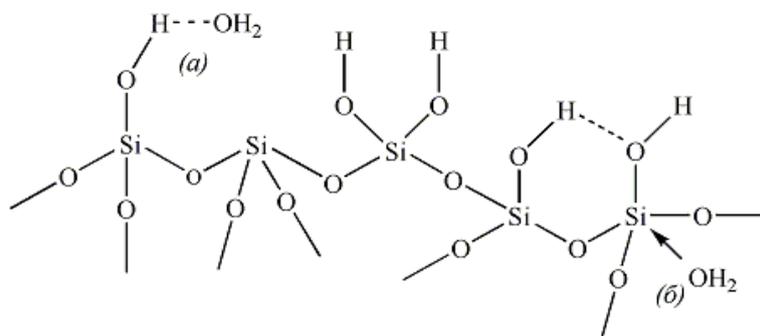
### **Структура и свойства поверхности, физиологическая активность**

Синтезируют силикс путем высокотемпературного гидролиза паров тетрахлорида кремния. В результате образуется белый пушистый легкий порошок, состоящий из сферических частиц непористого кремнезема размером 10 - 20 нм, плотно упакованных в гроздь диаметром 1 - 10 мкм. Насыпной вес изменяется от 20 до 50 г/л, а удельная поверхность в зависимости от диаметра проточастиц в пределах 100 - 500 м<sup>2</sup>/г. Субстанция характеризуется высокой химической чистотой (> 99,8 %) и однородностью, обладает химической, термической, радиационной и микробиологической стойкостью, высокой адсорбционной активностью и физиологической безвредностью. Особенности химической структуры поверхности силикса позволяют использовать его в фармации не столько как вспомогательное вещество или матрицу-носитель в комбинированных лекарственных средствах, сколько как самостоятельный лекарственный препарат политерапевтического действия.

Структура и свойства поверхности силикса были установлены в результате исследований препаративными, адсорбционными, квантово-химическими и физико-химическими методами, такими как термо- и хроматография, рентгено- и нейтронография, фотоэлектронная, инфракрасная и ЯМР спектроскопия, масс-спектрометрия и др. [2, 3]. С химической точки зрения ядро наночастицы представляется как объемный полимер, структурной единицей которого являются кремнийкислородные тетраэдры, соединенные силоксановыми мостиками  $\equiv\text{Si}-\text{O}-\text{Si}\equiv$ . В результате гидротермальной обработки при синтезе на поверхности образовались гидроксильные (силанольные) группы  $\equiv\text{Si}-\text{OH}$ , которые представляют основные реакционные центры поверхности. Концентрация этих групп для предельно гидроксированного кремнезема достигает 4,6 - 6,0 групп/нм<sup>2</sup>. Топография гидроксильного покрова пирогенного кремнезема представлена на рис. 1. В процессах гидратации молекулы воды взаимодействуют с поверхностью посредством водородных  $-\text{OH}\cdots\text{OH}_2$  (а) или координационных  $\equiv\text{Si}\leftarrow\text{OH}_2$  (б) связей.

Растворимость силикса в воде зависит от pH и характеризуется минимумом при pH = 7 (0,01 %). Поверхность обладает слабыми протондонорными свойствами (pK<sub>a</sub> =

6 - 8). Изоэлектрическая точка (точка нулевого заряда) соответствует  $pH = 2$ . Ниже этой точки поверхность заряжена положительно. С ростом  $pH$  от 2 до 6 концентрация отрицательных зарядов увеличивается медленно, но при  $pH > 6$  наблюдается резкий скачок. В области  $pH = 10 - 11$  кремнезем начинает растворяться.



**Рис. 1.** Структура поверхности силикса

Твердо установлено [1 - 3], что физико-химические свойства высокодисперсного аморфного кремнезема диктуются структурой реакционных центров его поверхности и, в первую очередь, концентрацией и взаимным расположением силанольных групп. Именно благодаря взаимодействию с ними поверхность адсорбирует малые полярные молекулы и вещества, способные образовывать водородные или координационные связи, а также комплексы с переносом заряда. Интенсивность и механизм подобных взаимодействий в значительной мере зависит от  $pH$  и ионной силы среды.

Главной особенностью силикса, которая выгодно отличает его от известных сорбентов медицинского назначения, является чрезвычайно высокая белоксорбирующая (протеонектическая) способность [4]. Величины граничной адсорбции из воды при значениях  $pH$ , близких к изоэлектрической точке белков, составляют 655 мг/г (плазма лиофилизованная), 600 мг/г (альбумин), 530 мг/г (гемоглобин), 340 мг/г (овальбумин) и 350 мг/г (желатин). В физиологических растворах под влиянием электролитов адсорбция еще выше. Характерно, что адсорбция белков на поверхности силикса является необратимой. Это объясняется тем, что в молекуле биополимера имеется множество реакционных центров, способных образовать многоцентровые водородные связи с поверхностью, а одновременный скоррелированный разрыв всех связей невероятен. Эта особенность силикса широко используется в медицине для связывания и выведения из организма бактериальных эндо- и экзотоксинов, патогенных иммунокомплексов, продуктов деградации некротических тканей и других вредных веществ белковой природы. Одновременно высокая протеонектическая способность силикса открывает новые возможности в технологии создания комбинированных лекарственных препаратов на основе энтеросорбента и биологически активных веществ белковой и полипептидной природы, например вакцин, гормональных ферментативных препаратов с адсорбированными на поверхности сорбента белками.

Не менее важным для обоснования применения силикса как лекарственного средства являются результаты исследования процессов связывания патогенных микроорганизмов и влияния сорбента на их жизнеспособность [5]. Установлено, что даже при относительно малых концентрациях (0,3 - 1,3%) силикс связывает практически все микроорганизмы, находящиеся в растворе (до  $3 \cdot 10^9$  микробных тел на 1 г сорбента). При этом степень связывания практически не зависит от вида микробов. Взаимодействие микроорганизмов с силиксом отличается определенными особенностями. Во-первых, наночастицы кремнезема по размерам значительно меньше микроорганизмов (1 - 10 мкм). Поэтому здесь уместно говорить не об адсорбции на поверхности оксида, а о процессах

агглютинации (склеивания) микроорганизмов, вызываемых сорбентом. При этом микроорганизмы практически лишаются питательной среды, что препятствует их размножению, и, кроме того, становятся более чувствительными к действию антибиотиков. Отсюда понятно механизм терапевтического эффекта, поскольку возможность возникновения и развития кишечных инфекций целиком зависит от величины заражающей дозы, т.е. количества бактерий, которые накапливаются в кишечнике в процессе колонизации.

Процессы агглютинации зависят от химической природы поверхности (кислая или основная, гидрофобная или гидрофильная). Для целенаправленного модифицирования поверхности необходимо знать природу сил, обеспечивающих притяжение между поверхностью сорбента и мембраной бактериальной клетки. Несомненно, это притяжение лишь частично обязано сродству поверхности кремнезема к белковым рецепторам, гликопротеидным структурам и фосфолипидам в мембранах микробных клеток. Напомним, что в отличие от химических межатомных и межмолекулярных связей взаимодействие между наночастицами сорбента и клетками не отличается специфичностью. При химическом связывании осуществляется перераспределение электронной плотности в результате перекрывания фронтальных орбиталей (атомных и молекулярных) на равновесных расстояниях (0,1 - 0,5 нм). Подобное взаимодействие частиц невозможно, поскольку между ними отсутствует прямой контакт и сближение ограничивается значительно большими расстояниями ( $\gg 0,5$  нм). Можно бы привлечь дальнедействующие электростатические силы, но дело в том, что поверхности сорбента и клетки заряжены одноименно – отрицательно. Мы предположили, что в условиях рассматриваемой системы сорбент – клетка взаимодействие между ними осуществляется за счет промежуточного участия малых молекул ( $H_2O$ ) и ионов ( $H^+$ ) физиологической среды. Диссоциированные с поверхности протоны образуют с водой прочные водородносвязанные комплексы, например  $H_3O^+$  или  $H_5O_2^+$ , заряженные положительно. Заряд этих ионов создает сильное положительное электростатическое поле, максимум потенциала которого направлен к взаимодействующим поверхностям. В итоге, частица и клетка взаимно притягиваются в область положительного заряда, созданного промежуточным комплексным катионом (рис. 2).

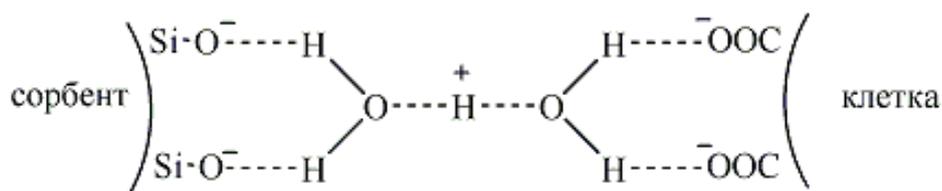
Результаты квантово-химических исследований [6] подтвердили эту гипотезу.

### Химическая природа биоактивности

Основу биологической активности силикса составляют его физико-химические свойства, диктуемые структурой и реакционной способностью адсорбционных центров поверхности [1, 7, 8]. К ним, в первую очередь, относятся:

- 1) высокая гидрофильность поверхности,
- 2) чрезвычайная белоксорбирующая активность,
- 3) активное связывание патогенных организмов и вирусов,
- 4) адсорбция низкомолекулярных веществ.

Естественно, что вещество, обладающее таким комплексом уникальных свойств, просто обречено стать эффективным лекарственным средством многоцелевой терапии. Рассмотрим эти свойства более детально.



**Рис. 2.** Схема взаимодействия одноименно заряженных поверхностей посредством промежуточного участия гидратированного протона.

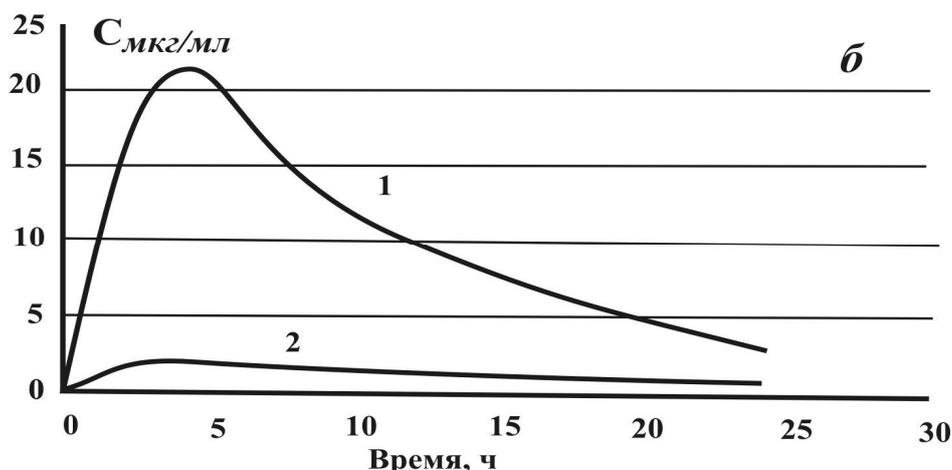
Высокая гидрофильность силикса обусловлена структурно упорядоченным гидроксильным покровом, наличием электроноакцепторных атомов кремния силанольных групп и электронодонорных атомов кислорода силоксановых связей. При взаимодействии с водой основной вклад вносят электростатическое взаимодействие, водородные связи и комплексы с переносом заряда. В результате адсорбированные молекулы воды поляризуются и свойства воды на межфазной границе существенно отличаются от свойств воды в объеме растворителя. В первую очередь увеличиваются дипольный момент, диэлектрическая постоянная, растворяющая способность, протонная проводимость и облегчается трансмембранный перенос. Таким образом, следствием адсорбции является повышение биоактивности воды. Поэтому гидрофильные свойства силикса нашли конкретное применение в медицине: для ликвидации отеков, уменьшения экссудации, при лечении ран в стадии воспаления, для связывания и структурирования воды в кишечнике при диареях и как подсушивающее средство в дерматологической практике.

Высокая белоксорбирующая активность силикса обусловлена многоцентровым взаимодействием молекулы биополимера со всеми реакционными центрами поверхности: силанольными группами, атомами кремния, электронодонорными атомами кислорода силоксановых связей и, возможно, взаимодействием через координированную воду. Между молекулами белка и поверхностью осуществляется три типа взаимодействия: электростатическое притяжение, водородные и гидрофобные связи. Поскольку основной вклад вносят электростатические силы и водородные связи, адсорбция белков зависит от величины pH среды и достигает максимума при изоэлектрической точке биополимера. В ряду медицинских адсорбентов по белоксорбирующей способности силикс является неоспоримым лидером. Так, например, из физиологического раствора при pH = 6,5 различные сорбенты извлекают следующие количества сывороточного альбумина быка (в %): силикс – 60; САГС – 2,4; СКН – 0; дебризан – 0. Следующие два момента играют особую важную роль в медицине. Выше уже отмечалось, что в силу многоцентрового характера адсорбция белков на силиксе необратима. Это обеспечивает наиболее полную эвакуацию белковых токсинов из организма. Кроме того, поскольку поверхность силикса гладкая непористая, то кинетика адсорбции лимитируется внешней диффузией и является наиболее быстрым процессом. Так, независимо от природы белка 90% его содержания сорбируется в первые 10 мин. Это свойство гарантирует скорейшее достижение терапевтического эффекта детоксикации.

Уникальная способность связывать большое количество микробных тел и вирусов коррелирует с белоксорбирующей активностью силикса. Механизм и результаты такого взаимодействия подробно описаны выше. Еще раз подчеркнем, что на этом свойстве базируется эффективность силикса при лечении микробных токсикоинфекций и острых гнойно-воспалительных процессов.

Адсорбция низкомолекулярных веществ представляет особый интерес, поскольку знание закономерностей этих процессов в отношении лекарственных субстанций создает научную основу создания на базе силикса композиционных препаратов с модулированной фармакокинетикой. В результате комплексных исследований было установлено, что присутствие силикса в композите существенно изменяет свойства лекарственной субстанции. В первую очередь достигается пролонгированность действия, повышается биодоступность трудноусвояемых и плохо растворимых лекарств и, как правило, наблюдается синергетический эффект [1, 5, 7]. Так, например, возможность ускорения всасывания лекарственных веществ различной химической природы при одновременном пероральном введении с силиксом изучалась для ортофена, хинидина, скополамина, амфотерицина, углевода ксилиты, органической кислоты вольтарена и некоторых витаминов [9]. Установлено, что под влиянием силикса максимальная концентрация препарата в крови (мкг/мл) существенно увеличивается: антибиотик амфотерицин – от 2 до 21;

алкалоид хинидин – от 2,6 до 4,6; противовоспалительный препарат вольтарен – от 16 до 26. Графически эти результаты представлены на рис. 3.

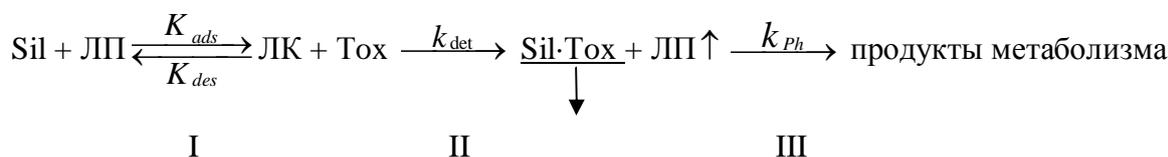


**Рис. 3.** Зависимость изменения концентрации лекарственного препарата в крови крыс от времени: *а* – вольтарен, *б* – амфотерицин; 1 – ЛП + силикс, 2 – ЛП

На графике восходящая кривая описывает скорость всасывания, величина максимума характеризует биодоступность, тогда как нисходящая ветвь определяет пролонгированность действия. Определенно, что эти характеристики коррелируют между собой.

Возникает вопрос, почему участие силикса в трансмембранном переносе лекарственного вещества всегда в той или иной степени повышает его усвояемость и, следовательно, биодоступность. Общеизвестно, что перенос вещества осуществляется только под действием разности потенциалов, химического  $\Delta\mu$  или концентрационного  $\Delta C$ . Поскольку повышение усвояемости и биодоступности является общим явлением для веществ различной химической природы, естественно предположить, что величина  $\Delta\mu$  в переносе играет второстепенную роль. На первый план выступает концентрационный потенциал, который повышается в результате адсорбции. Обозначим величинами  $C_0$ ,  $C_s$  и  $C_a$  соответственно концентрации препарата в крови, в физиологическом растворе перед мембраной и адсорбированного на поверхности. Концентрационный потенциал определяется разностью концентраций до и после мембраны ( $C_i - C_0$ ). Для плохо растворимых веществ  $C_a > C_s$ , а значит  $C_a - C_0 > C_s - C_0$ . Следовательно, при участии адсорбента разность концентрационного потенциала всегда повышается, чем и обусловлен рост усвояемости и биодоступности. Однако в какой степени осуществляется этот рост, зависит от разности  $C_a - C_s$ , которая в свою очередь определяется разностью химических потенциалов лекарственного вещества в адсорбированном состоянии и в растворе  $\Delta\mu = \Delta\mu_a - \Delta\mu_s$ . В итоге получаем, что биодоступность (БД) есть функция свойств сорбента и адсорбата  $БД = f(\Delta C, \Delta\mu)$ , причем  $\Delta C$  определяет вектор эффекта, а  $\Delta\mu$  – его величину.

Рассмотрим общую кинетическую схему механизма действия композиционного лекарственного препарата (Sil + ЛП) в присутствии токсина (Tox). Естественно, этот процесс многостадийный, включающий обратимую стадию образования лекарственного комплекса (ЛК) и необратимые стадии детоксикации организма и метаболизма ЛП:



где  $k_{\text{ads}}$  и  $k_{\text{des}}$  – константы скорости адсорбции и десорбции ЛП на поверхности,  $k_{\text{det}}$  – константа скорости детоксикации по реакции двойного обмена,  $k_{\text{ph}}$  – фармакодинамическая константа, описывающая терапевтический эффект ЛП и его метаболизм, а значки  $\downarrow$  и  $\uparrow$  означают соответственно “из организма” и “в кровь”. Для достижения максимального терапевтического эффекта необходимо соблюдение следующих кинетических условий. Поскольку стадия образования ЛК должна обеспечивать значительную концентрацию ЛК и в то же время пролонгированность действия ЛВ, то  $k_{\text{ads}} \geq k_{\text{des}}$ . Соотношение  $k_{\text{det}} \gg 1$  обеспечивает необратимость и быстроту детоксикации, тогда как  $k_{\text{ph}}$  целиком определяется химической природой ЛВ и видом патологии. Приведенные соотношения зависят от природы поверхности и могут служить указателем при выборе направления ее модифицирования.

В заключение этого раздела особо подчеркнем, что описанные выше свойства лекарственных композитов на основе силикса, включающие пролонгированность, биодоступность и синергизм, позволяют значительно снизить дозы при сохранении терапевтического эффекта. Преимущества подобных лекарственных средств отвечают требованиям здравоохранения XXI века.

## **Токсикология**

Высокодисперсный кремнезем разрешен для медицинского применения как вспомогательное вещество при изготовлении различных лекарственных форм. Во многих странах Европы, Америки и Азии он также используется в качестве пищевой добавки, а также матрицы-носителя. Однако исследования последних лет [1] открыли ряд важных свойств кремнезема, что позволило использовать его как индивидуальное средство эфферентной терапии. Это потребовало проведения дополнительных медико-биологических исследований и доклинических испытаний его безвредности [10, 11].

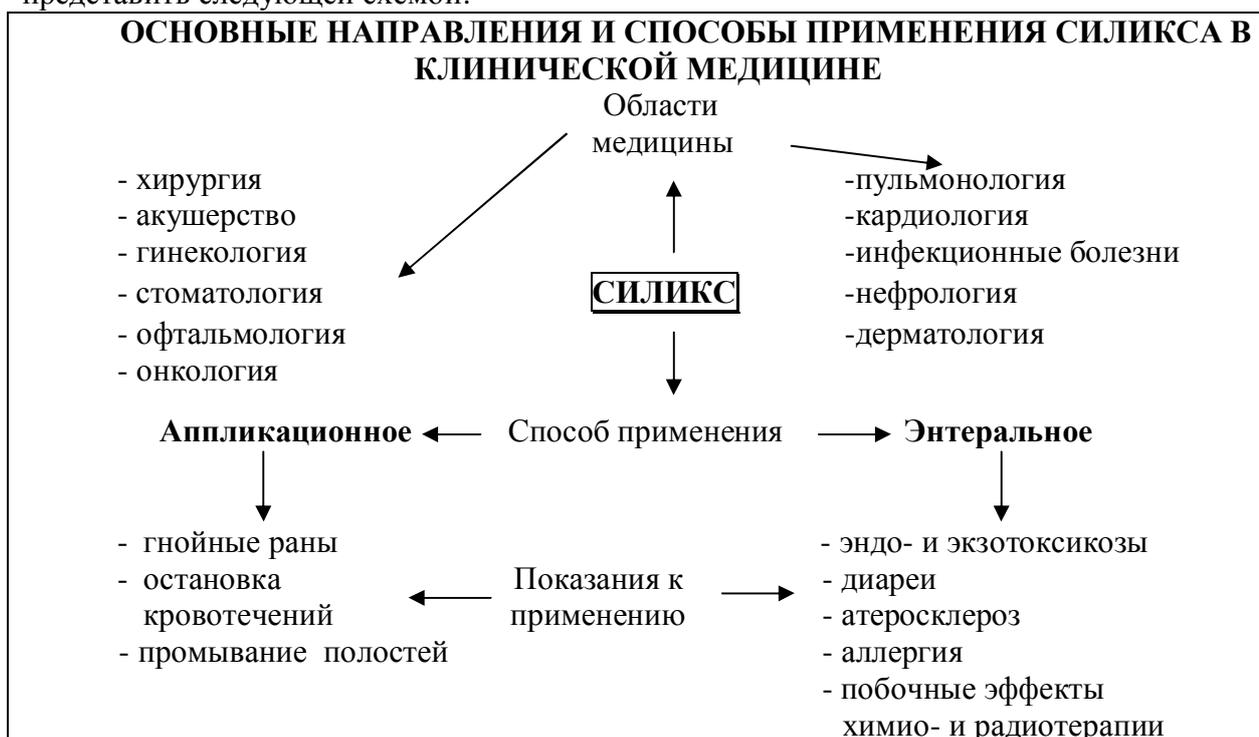
В соответствии с современными требованиями к новым лекарственным препаратам токсичность силикса изучалась на различных видах животных в остром и хроническом эксперименте. Оказалось, что препарат при пероральном введении в дозе до 10 г/кг нетоксичен. Наблюдения осуществлялись в течение 2 – 3 месяцев. Изучалось влияние силикса на некоторые показатели крови и обмена веществ. Отклонений от контроля содержания мочевины, креатинина, билирубина, общего белка, гемоглобина и других показателей не было отмечено ни в одном из сроков наблюдения. Введение силикса в дозе 500 мг/кг не влияло на активность в сыворотке крови аминотрансферазы, ферментов антиоксидантной системы эритроцитов, на содержание витамина Е в сыворотке, селена, алюминия, магния, меди и цинка в печени. Исследования при длительном введении препарата также не выявили патологических отклонений. Проведенное на нескольких видах животных комплексное токсикологическое исследование позволило сделать однозначный вывод об отсутствии у силикса в терапевтической дозе ~100 мг/кг (и даже превышающей таковую в 10 раз) токсических свойств, что гарантирует абсолютную безвредность его применения в лечебной практике.

## **Клиника**

Результаты токсикологических испытаний, доказавшие полную безвредность силикса, открыли ему дорогу к масштабному использованию в клинике различных патологий. Выше уже отмечалось, что терапевтическая активность силикса в основном реализуется благодаря свойствам его поверхности, к которым относятся: высокая гидрофильность, связывание больших количеств белков, адсорбция патогенных микроорганизмов и вирусов, адсорбция низкомолекулярных веществ. Из указанных свойств вытекают основные направления применения силикса в медицине [1, 12]:

- лечение заболеваний, сопровождающихся токсикозом эндо- и экзогенного происхождения (острые желудочно-кишечные инфекции, гнойно-воспалительные заболевания внутренних органов, генерализованная инфекция, аллергия, различные виды отравлений и др.);
- лечение атеросклероза и его осложнений, где силикс используется как средство монотерапии, так и в составе терапевтического комплекса для взаимного повышения эффективности;
- лечение гнойных ран и других гнойно-воспалительных процессов (абсцессы, флегмоны, остеомиелит, эндометрит и др.), кишечной непроходимости, перитонита (интраоперационное промывание кишечника и брюшной полости);
- остановка капиллярных, паренхиматозных, эрозивных кровотечений; гемостатическое действие обеспечивается связыванием воды, белков, активацией ряда факторов свертывающей системы крови. Первые два направления в основном касаются энтерального (перорального) применения сорбента, два последних аппликационного (местного). Основные механизмы терапевтического действия силикса при местном и пероральном применении имеют общие и отличительные черты. При аппликационной сорбции силикс извлекает воду из раны и направляет ток жидкости наружу. Для многих материалов, используемых в вальверсорбции, такой механизм лечебного действия является ведущим, а, возможно, и единственным. Активность же силикса не ограничивается этим моментом, заметную роль начинают играть процессы связывания патогенных микроорганизмов и белковых токсинов.

В случае энтеросорбции на первое место выдвигаются сорбционные свойства силикса в составе водной суспензии по отношению к микроорганизмам и токсинам, а также взаимодействие сорбента с рецепторами энтероцитов и другими поверхностными структурами клеток желудочно-кишечного тракта, участвующих в регуляции его функций. Не исключается также прямое влияние силикса на транспорт веществ через стенку кишечника и опосредованное – на каталитические свойства кишечных ферментов. В обобщенном виде и с учетом рассмотренных механизмов действия основные направления клинического применения силикса, уже освоенные медицинской практикой, можно представить следующей схемой:



Далее рассмотрим несколько подробнее результаты применения силикса в важнейших отраслях клинической медицины и перспективы дальнейших исследований в этой области.

**Инфекционные заболевания.** Сорбционные методы заслуженно заняли соответствующее место в комплексном лечении инфекционных заболеваний (сальмонеллез, колиты, кишечные инфекции, диареи, ботулизм и вирусный гепатит). Задача сегодня состоит в уточнении показаний к назначению сорбентов, оценке эффективности их сочетания с другими медикаментами. В полной мере необходимость реализации такой программы относится к аморфным кремнеземам, в частности к силиксу.

Механизмы действия силикса в терапии инфекционных заболеваний сводятся к следующему [1, 4, 13]:

- влияние на микрофлору кишечника, в том числе создание условий, неблагоприятных для жизнедеятельности патогенных микроорганизмов;
- блокирование рецепторов слизистой кишечника, ответственных за адгезию микробов и токсинов, усиление транспорта воды, электролитов и других веществ во внутреннюю среду, ускорение процессов метаболизма;
- связывание токсинов эндо- и экзогенной природы.

Впечатляющие результаты дает лечение силиксом больных острым гастроэнтероколитом различной этиологии и степени тяжести. Твердо установлено, что применение силикса значительно повышает эффективность лечения. Так, например, диарейный синдром купировался в 3 раза быстрее, параллельно наблюдалась положительная динамика других симптомов заболевания (тошнота, рвота, боли и спазмы отделов кишечника). Достоверно быстрее нормализовались показатели копрограмм. Аналогичные результаты дает лечение силиксом дизентерии и шигеллеза различной степени сложности. Кроме того, исследования показали, что пероральное применение силикса способствует, наряду со снижением степени интоксикации, нормализации и коррекции основных показателей иммунитета.

Применение силикса в комплексной терапии вирусных гепатитов значительно ускоряет выздоровление пациентов: на 4 – 6 дней раньше исчезает желтуха, на 6 – 7 дней – кожный зуд, скорее нормализуются биохимические показатели крови, что особенно заметно по динамике уровня билирубина. Дополнительно отметим, что силикс необходимо применять и при лечении ботулизма (особенно в комбинации с иммуноглобулином), но раннее назначение препарата дает более выраженный терапевтический эффект.

**Обструктивные заболевания легких.** Хронические обструктивные заболевания легких являются острой проблемой пульмонологии в связи с их широкой распространенностью, ростом заболеваемости и смертности [14]. Для их лечения широко используются такие методы элиминации БАВ и метаболитов, как гемосорбция, лимфосорбция и плазмаферез. Как более доступный и безопасный проявил себя метод энтеросорбции, особенно с применением силикса. Проведенные исследования и клиническая практика достоверно показали, что включение силикса в комплексное лечение хронических обструктивных заболеваний легких ускоряет нормализацию функции иммунокомпетентной системы, устраняет токсикацию в фазе обострения, позволяет повысить динамику положительных клинических симптомов и данных лабораторных анализов, сократить сроки пребывания пациентов в стационаре и удлинить периоды ремиссий.

**Хроническая почечная недостаточность.** Лечение указанной патологии силиксом приводит к ускорению положительной динамики содержания мочевины и креатинина крови, липидных показателей, белкового и электролитного состава, гемоглобина и эритроцитов крови вплоть до полной нормализации. Выздоровление наступает на 5 – 6 суток раньше по сравнению с контролем.

**Экзема и псориаз.** Энтеросорбция, как эффективный детоксикационный прием, с успехом применяется при пищевой и медикаментозной аллергиях, крапивнице, псориазе, атопическом дерматите, экземе, красной волчанке и других дерматологических заболеваниях. Особенно эффективными оказались приемы силикса, вызывающие снижение уровня среднемолекулярных пептидов и ликвидацию эндотоксикоза. Выздоровление наступает у 70% больных экземой и 53% больных псориазом. В остальных случаях фиксируется значительное улучшение [15].

**Детоксикация в онкологии.** Прогрессирование ракового процесса приводит к развитию эндогенной интоксикации, интенсивность которой зависит от дистантного влияния опухолевого процесса на метаболизм и иммунокомпетентную систему и примененного метода лечения – лучевая или химиотерапия [4]. Для ликвидации синдрома интоксикации в комплексе с антиоксидантной терапией используется энтеросорбция силиксом. Применение энтеросорбции силиксом достоверно снижает показатели эндогенной интоксикации. Так, в сыворотке крови значительно снижается концентрация пептидов, малонового альдегида и иммунных комплексов. По динамике этих показателей можно констатировать, что в процессе лучевой терапии по эффективности детоксикации энтеросорбция силиксом и плазмаферез сопоставимы между собой.

**Атеросклероз.** Способность силикса снижать содержание липидов в сыворотке крови обусловила его применение в качестве антиатеросклеротического лекарственного препарата [16]. В качестве средства монотерапии силикс снижает уровень общего холестерина на 15%, триглицеридов – на 17%, малонового альдегида – на 12%. Существенно уменьшается индекс атерогенности ~16,5%. Гиполипидемическое действие силикса более выражено при высоком исходном уровне холестерина. Под влиянием силикса также замедляется агрегация тромбоцитов на 25%. Существенно улучшается положительная динамика клинических проявлений заболевания: снижается интенсивность болевых приступов в области сердца и частота их возникновения, у всех больных повышается активность и толерантность к физической нагрузке. Гиполипидемическая терапия силиксом не осложняется побочными реакциями. Таким образом, применение силикса дало возможность коррекции основных патогенетических факторов атеросклероза – гиперлипидемии и гиперкоагуляции. При острых нарушениях липидного обмена весьма эффективными оказались комплексы силикса с симвастатином (ингибитор биосинтеза холестерина). В настоящее время нет сомнений, что силикс является мощным лекарственным препаратом для профилактики и ликвидации последствий сердечно-сосудистых катастроф.

**Хирургия.** Эффективность применения силикса в хирургии обусловлена такими его свойствами, как водопоглощение, осмотическая активность, сорбция белков и микроорганизмов, взаимодействие с клеточной мембраной, гемостатическое и некролитическое действие [1, 4, 8].

Одним из важных моментов лечения раны является первичная “консервация”. Здесь наиболее эффективным является силикс, поскольку его применение позволяет связать значительное количество микроорганизмов, белковых токсинов и предотвратить их инвазию в глубь тканей. Высокое и быстрое водопоглощение способствует высушиванию и мумификации нежизнеспособных тканей, купированию отеков. Кроме того, силикс обладает значительным гемостатическим действием для остановки капиллярного кровотечения из раны. Также замедляется развитие тканевой инфекции, развитие некротических изменений. “Консервирование” раны силиксом резко улучшает условия и результаты хирургической обработки. Естественно, столь же эффективен силикс в борьбе с гнойно-воспалительными процессами в инфицированных ранах.

Особо поражают результаты применения силикса в хирургии острого деструктивного панкреатита и острой кишечной непроходимости, что позволило резко снизить чис-

ло летальных исходов. Основной причиной летальности являются гнойно-некротические осложнения. Использование сорбции силиксом уменьшает обсемененность гноеродной микрофлорой тканей и снижает интоксикацию организма. При лечении гнойных осложнений острого деструктивного панкреатита и острой кишечной непроходимости с применением интракорпоральной детоксикации силиксом сокращаются сроки выздоровления на 3 - 5 дней и, что самое главное, понижается смертность с 40 - 85 % (традиционное лечение) до 5 - 10%. Аналогичные результаты с применением этого метода достигнуты при лечении гнойно-воспалительных заболеваний грудной полости.

Учитывая, что силикс оказывает гемостатическое действие за счет активации свертывающей системы крови, в настоящее время разработаны способы остановки поверхностных и внутриполостных кровотечений с помощью силикса. Уникальные результаты дает применение силикса при операциях острого холецистита, травмах печени и селезенки. Особо отметим, что у 50% больных с травмой селезенки благодаря применению силикса удается сохранить орган.

**Стоматология.** Сорбционные технологии открыли новые перспективы лечения и профилактики стоматологических заболеваний [1, 4]. Методы поверхностной аппликационной сорбции силиксом оказались высокоэффективными при лечении катарального стоматита у детей, экссудативной эритемы, язвенно-некротического гингивита, осложнений при удалении зубов, кариеса, перио- и парадонтита. Существенное развитие эти технологии получили с применением в терапевтической и хирургической стоматологии комплексных лекарственных препаратов на основе силикса, включающих компоненты БАВ растительного и синтетического происхождения. Лекарственные средства служат составными компонентами порошков, суспензий, паст и таблеток. Композиты получают путем иммобилизации БАВ на поверхности силикса. Наиболее выраженный и стойкий терапевтический эффект дают композиты с высокодиспергированными лекарственными травами, обладающими иммуномодулирующей и противовоспалительной активностью (фитосиликс). В таких композитах фармакологическое действие природных соединений лекарственных трав проявляется на фоне детоксицирующего эффекта силикса, что значительно снижает вероятность блокирования эндо- и экзотоксинами БАВ фитоконплекса и, следовательно, при этом повышается их биодоступность и лечебная эффективность.

**Акушерство и гинекология.** Сорбционные методы детоксикации силиксом широко используются в терапии гинекологических патологий [1, 17]. Этим методом поддаются эффективному лечению интоксикации, различные инфекции, гнойно-воспалительные процессы, такие как гестозы, эндомиометриты, бактериальный вагиноз, пельвиоперитонит и послеоперационные осложнения. Здесь силикс применяется в качестве лекарственного средства монотерапии, а также в составе традиционных лечебных комплексов.

## **Заключение**

Накопленный к настоящему времени более чем 15-летний опыт исследований и клинического применения силикса в качестве индивидуального лекарственного препарата и активного компонента различного рода и назначения биокомпозитов убедительно показал, что медицинские возможности препарата далеко не исчерпаны. Несмотря на успешные эксперименты, силикс еще не нашел достойного применения в пищевой промышленности, растениеводстве, животноводстве и ветеринарии.

Уникальные биохимические и фармакологические свойства силикса и композиционных лекарственных препаратов, созданных на его основе, позволяют охватить чрезвычайно широкий круг заболеваний, в том числе патологии сердечно-сосудистой и иммунной систем. К сожалению, весьма ограниченным остается использование силикса в офтальмологии, отоларингологии, гематологии, нефрологии, наркологии и других важ-

ных отраслях медицины. На очереди исследования силикса как средства профилактики и лечения патологий, вызванных неблагоприятными экологическими условиями, массовыми пищевыми, химическими и другими отравлениями, реабилитации после супернагрузок (горняки, металлурги, спортсмены и др.). Нет сомнений, что силикс представляет мощное средство ликвидации последствий природных и экологических катастроф.

## Литература

1. Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния / Под ред. А.А. Чуйко. – Киев, Наук. думка. – 2003. – 416 с.
2. Чуйко А.А. Химия поверхности  $\text{SiO}_2$ , природа и роль активных центров кремнезема в адсорбционных и хемосорбционных процессах: Автореф. дис. ... д-ра хим. наук. – Киев, 1971. – 43 с.
3. Чуйко А.А., Горлов Ю.И. Химия поверхности кремнезема. – Киев: Наук. думка, 1992. – 248 с.
4. Кремнеземы в медицине и биологии / Под ред. А.А. Чуйко. – Киев; Ставрополь, 1993. – 259 с.
5. Чуйко А.А., Пентюк А.А. Научные принципы создания лекарственных препаратов на основе дисперсного кремнезема // Научны основы разработки лекарственных препаратов. – Харьков: Основа, 1999. - С.35-51.
6. Цендра О.М., Лобанов В.В., Погорелый В.К. Квантовохімічні дослідження контактної взаємодії ліпідної ділянки плазматичної мембрани з високодисперсним кремнеземом // Фізико-хімія конденсованих систем і міжфазних границь: Зб. наук. праць. – К.: «Київський університет», – 2005. – Вип. 2. – С. 112-116.
7. Чуйко А.А., Погорелый В.К., Трахтенберг И.М. Медицинские адсорбенты – проблема научная и прикладная // Вестн. фармакологии и фармации.– 2003.- №12.– С.16-20.
8. Курищук К.В., Пентюк А.А., Погорелый В.К. Энтеросорбент «Силикс». – Киев: Биофарма, 2003. – 20 с.
9. Геращенко И.И., Ильченко А.В., Пентюк А.А. Перспективы создания лекарств на основе высокодисперсного кремнезема // Физика, химия и технология поверхности. – 1999. - Вып.3. – С.10 – 14.
10. Полеся Т.Л. Экспериментальное исследование гипополипидемического действия и безвредности энтеросорбента полисорба: Автореф. ...дис. канд. биол. наук. – М., 1992. – 29 с.
11. Пентюк О.О., Чуйко О.О., Трахтенберг И.М., Штатко О.І., Вербіловський Я.П. Проблеми токсичності кристалічних та аморфних форм кремнезему. Механізми взаємодії частинок кремнезему з клітиною // Совр. проблемы токсикологии. – 2004. – № 3. – С. 4-16
12. Пентюк А.А., Погорелый В.К., Чуйко А.А. Лекарственные свойства энтеросорбента силикс // Медицинская химия. – 2003. - Т. 5, № 1. - С.95–100.
13. Штатко Е.И. Обоснование использования полисорба для лечения острых кишечных инфекций и вирусных гепатитов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Киев, 1993. – 23 с.
14. Эферентные методы лечения в современной медицинской практике / Под ред. В.П. Маленького. – Винница: Изд-во мед. ун-та, 1996. – 89 с.
15. Бондарь С.А. Роль эндогенной интоксикации в патогенезе экземы и коррекции ее энтеросорбцией: Автореф. дис. ... канд.мед.наук. – Киев, 1992. – 23 с.
16. Пискун Р.П., Серкова В.К., Пентюк А.А. Энтеросорбенты в лечении атеросклероза // Эксперим. и клинич. фармакология. – 1998. – Т. 61, № 2. - С.69 – 74.
17. Беседин В.Н. Коррекция нарушений гомеостаза у беременных с поздним токсикозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Киев, 1990. – 34 с.