

ИЗУЧЕНИЕ УГОЛЬНЫХ ГЕМОСОРБЕНТОВ МЕТОДАМИ ИНФРАКРАСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ И ФЛУОРЕСЦЕНТНОГО ЗОНДИРОВАНИЯ**В.О. Шабловский¹, А.В. Тучковская¹, Е.В. Королик², Г.Б. Толсторожев²,
Е.А.Короленко², О.В. Ивашина¹**¹*Учреждение БГУ НИИ Физико-химических проблем, Минск, Республика Беларусь*²*Институт физики НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь***Введение**

Гемосорбенты на основе активированных углей (УГС) успешно используются в клинической практике при коррекции синдрома эндогенной интоксикации, сопровождающей ряд заболеваний [1-3]. Лечебный эффект от применения УГС достигается за счет удаления из организма различных гидрофобных и гидрофильных метаболитов и токсинов. При контакте с кровью УГС должны обладать высокой механической прочностью, проявлять сорбционную активность, минимально травмировать элементы крови и живую ткань, обеспечивать необходимую гидродинамику процессов гемокарбоперфузии, а также не проявлять токсических, канцерогенных и аллергических свойств [3, 4]. Реализация вышеуказанных медико-биологических свойств принципиально зависит от методов получения углеродных УГС.

Выбор условий приготовления УГС влияет на формирование структуры углеродного скелета гемосорбента в целом и на образование в нем сорбционно-активных центров. Как правило, основа УГС – активированные угли, которые принадлежат к группе графитовых тел [5, 6]. И в объеме, и на поверхности основным элементом структуры УГС является обычно система конденсированных ароматических колец, в которых три валентных электрона углерода связаны с соседними атомами прочными полностью насыщенными σ -связями, а четвертый π -электрон практически полностью делокализован и может свободно перемещаться по системе сопряженных связей. Поверхностные атомы углерода в конденсированных ароматических кольцах находятся в ином, чем в объеме, электронном и энергетическом состоянии и способны вступать в реакции с различными элементами и веществами с образованием нефазовых поверхностных соединений – функциональных групп, поверхностных комплексов, включающих атомы кислорода, азота, серы, фосфора и т.п.

Лечебный эффект от применения УГС достигается за счет адсорбции широкого спектра гидрофобных и гидрофильных метаболитов и токсинов, что делает гемосорбцию достаточно эффективной. Многие биологически активные вещества, в том числе и низкомолекулярные гидрофобные соединения, транспортируются в крови в виде комплекса с белками [6]. Наиболее адекватным и информативным подходом к диагностике эндогенной интоксикации является тестирование связывающей способности основных транспортных белков, осуществляющих сорбцию и перенос гидрофобных метаболитов и лекарственных препаратов в организме. К важнейшим транспортным системам крови относятся сывороточный альбумин человека (САЧ), липопротеины (ЛП) и α -1-кислый гликопротеин (АГП), которые отличаются друг от друга не только структурой, но и различной степенью сродства к определенным видам низкомолекулярных лигандов и обладают относительной специфичностью в связывании разнозаряженных лигандов [7, 8]. Для оценки связывающей способности основных транспортных белков плазмы крови в настоящее время используется метод флуоресцентного зондирования, принцип которого заключается в оценке параметров связывания гидрофобных флуоресцентных зондов с транспортными белками. При этом используется набор флуоресцентных зондов с различными зарядами, квантовый выход флуоресценции которых значительно повышается при связывании с транспортными белками и, таким образом, флуоресценция этих зондов в первую очередь определяется их

связанной фракцией [9-11]. Это позволяет оценить связывающую способность транспортных белков плазмы крови к гидрофобным метаболитам. Основную роль в процессе связывании с белками играет заряд молекулы низкомолекулярных гидрофобных лигандов: анионные преимущественно сорбируются САЧ [12-14], катионные – АГП [13, 15], а незаряженные распределяются между ЛП и САЧ [16, 17]. Поэтому связывание низкомолекулярных гидрофобных токсинов крови можно анализировать с помощью набора флуоресцентных зондов с различными зарядами: анионный – 8-анилино-нафталин-1-сульфонат (АНС), катионный – хинальдиновый красный (ХК), нейтральный – нильский красный (НК).

Цель данной работы – конкретизировать представления о медико-биологических свойствах УГС, а также выявить практически важные корреляции «структура – спектр – анти-интоксикационные свойства» на основании методов элементного анализа, ИК Фурье-спектроскопии, метода флуоресцентного зондирования и данных биохимического анализа

Методы исследования

При стандартных способах получения активированных углей путем парагазовой активации карбонизатов и последующего окисления в структуре получаемого сорбента могут существовать группы кислотного типа (фенольные, карбоксильные и другие). Поскольку, токсины в плазме крови могут быть заряжены как отрицательно, так и положительно, а также быть электронейтральными, то дополнительные активные функциональные группы УГС должны быть соответственно кислотного, и щелочного характера. Для формирования УГС с функциональными группами щелочного характера необходимо специальным образом вводить в структуру группы, содержащие азот, например, в форме пиридинового кольца.

В качестве исходного сырья для получения УГС были использованы макропористые ионообменные смолы на основе полистирол-дивинилбензольной матрицы (катионообменная – КУ-23, анионообменная – АН-221, анионообменная смола фирмы «Purolite» – аналог АН-221), с большим объемом и размером пор [19]. Для предотвращения уменьшения исходной пористости ионитов при проведении термической и термохимической деструкции [20], производилась предварительная пропитка исходных материалов неорганическими полимерными связующими: щелочными на основе силикатов и кислыми на основе алюмофосфатов [21]. При карбонизации ионообменных смол указанные связки являются армирующими агентами, которые после окончания процесса термообработки легко отмываются из активированных углей. Термодеструкция армированных ионитов проводилась при температуре 700 °С (сорбенты I), и 600 °С (сорбенты II).

Элементный состав сорбентов I и II после их осушки исследован на анализаторе Vario El III фирмы Elementar. Результаты элементного анализа сорбентов получены усреднением трех последовательных измерений для каждого образца с погрешностью, не превышающей $\pm 0,1\%$.

ИК спектры зарегистрированы ИК-фурье-спектрометром NEXUS в диапазоне волновых чисел $4000-400\text{ см}^{-1}$ при спектральном разрешении 2 см^{-1} и усреднении 256 сканирований. Для нормализации эффектов рассеяния в ИК спектрах с помощью программного обеспечения ИК фурье-спектрометра OMNIC осуществлялась корректировка спектров по методу базовой линии. Для установления особенностей структуры сорбентов в объеме использован ИК метод отражения-поглощения, когда при

использовании ИК микроскопа ИК излучение падает на поверхность образца под углом, близким к нормальному, проходит через него, отражается от металлизированной подложки и вторично проходит через толщу сорбента. Для выяснения особенностей структуры на поверхности сорбентов использован метод диффузного отражения, когда при многократном отражении от поверхности сорбента взаимодействие молекул с ИК излучением осуществляется главным образом функциональными группами, находящимися на поверхности образца [22].

Для моделирования процесса гемосорбции вне организма были проведены динамические стендовые опыты по стандартной методике [2] на плазме крови больных циррозом печени, с использованием полученных сорбентов. Образцы плазмы отбирались до начала проведения стендовых опытов на 20-й минуте сорбции из отводящей магистрали после колонки и после окончания проведения опытов (через 90 мин работы). В качестве стабилизатора был взят гепарин. Условия перфузии были максимально приближены к ситуациям, имеющим место в процессе проведения гемосорбции в реальных клинических условиях.

В работе были использованы различные гидрофобные флуоресцентные зонды: АНС («Реахим», Москва, Россия); ХК («Реахим», Москва, Россия); НК («Sigma», St. Louis, Mo., USA). Зонды НК и ХК растворялись в этиловом спирте. Конечная концентрации этанола в исследованных образцах плазмы крови не превышала 2%. Зонд АНС растворяли в 50 mM Na-фосфатном буфере, pH 7,4 со 100 mM NaCl.

Спектры зондовой флуоресценции регистрировались при комнатной температуре на спектрофлуориметре SFL-1211A («Солар», Минск, Беларусь). Флуоресцентные данные анализировались с помощью значения пиковых интенсивностей зондов, как показатель общей связывающей способности транспортных белков. Для зонда АНС определялась интенсивность его флуоресценции, нормированная на единицу концентрации альбумина ($I/C_{\text{Алб}}$) [12]. В случае же зонда НК регистрировались спектры флуоресценции в режиме синхронного сканирования по длинам волн возбуждения и эмиссии при постоянной разности между ними $\Delta\lambda=15$ нм и определялось отношение интенсивностей флуоресценции липопротеин - связанного при $\lambda_{\text{max}}=554$ нм и альбумин - связанного при $\lambda_{\text{max}}=592$ нм зонда НК – I_{554}/I_{592} , отражающее распределение НК между этими двумя фракциями в плазме крови [11] (рисунок 1).

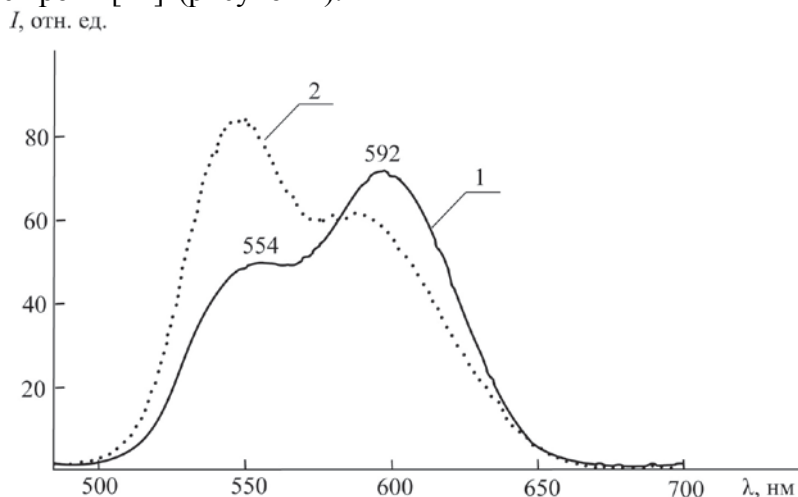


Рисунок 1 - Спектры синхронного сканирования флуоресценции зонда НК в плазме крови здорового донора (кр. 1) и пациента циррозом печени (кр. 2).

Был проведен также биохимический анализ каждого образца плазмы крови на содержание общего белка, альбумина, молекул средней массы (МСМ), общего билирубина.

Результаты и обсуждение

По данным биохимического анализа проведение плазмосорбции с помощью гемосорбентов на основе КУ-23 приводит к снижению концентрации общего билирубина, в том числе и непрямого, уменьшению содержания МСМ и общего белка, оставляя практически неизменным содержание альбумина в плазме крови. Однако, несмотря на относительно положительные характеристики этих сорбентов, не удалось получить УГС с однородным составом гранул, а их адсорбционный объем пор был очень мал. Поэтому в дальнейших исследованиях смолы КУ-23 не использовались.

Отличительной особенностью УГС, полученных из анионообменных смол – достаточно большое содержание в активированных углях атомов азота ($4,5 \pm 0,1\%$ для сорбента I и $4,4 \pm 0,1\%$ для сорбента II). Это приводит к появлению в структуре функциональных групп, имеющих как кислотную, так и щелочную природу, что необходимо при удалении токсинов различного происхождения из плазмы крови. Для обоих образцов характерно преобладающее содержание углерода ($76,3 \pm 0,1\%$ – для сорбента I и $68,9 \pm 0,1\%$ – для сорбента II), выявлено низкое содержание серы ($0,3 \pm 0,1\%$ – в сорбенте I и $0,2 \pm 0,1\%$ – в сорбенте II) и близкое по количеству содержание водорода ($4,8 \pm 0,1\%$ в сорбенте I и $3,7 \pm 0,1\%$ в сорбенте II). Суммарное количество выше перечисленных элементов составляет $85,9 \pm 0,4\%$ для сорбента I и $77,2 \pm 0,4\%$ для сорбента II. Как показал дальнейший анализ ИК спектров, недостающее до 100% содержание элементов в сорбентах приходится на кислород. Таким образом, в сорбенте I содержится $14,1 \pm 0,4\%$ кислорода, в сорбенте II – $22,8 \pm 0,4\%$.

На рис. 2 приведены ИК спектры сорбентов, полученные с помощью инфракрасного микроскопа по методу отражения–поглощения. Для ИК спектров сорбентов характерно наличие широкой, с несколькими максимумами ($\nu_{\max}$) полосы поглощения в интервале $3800\text{--}2000\text{ см}^{-1}$. Эта область спектра относится к валентным колебаниям групп ОН или NH, связанных водородными связями, где свободные и связанные водородной связью NH группы в углях, как правило, поглощают при $\nu_{\max} = 3490$ и 3425 см^{-1} [23, 24]. В интервале от 3100 до 3000 см^{-1} в спектрах углей могут также поглощать остаточные ароматические СН группы, а в интервале $2960\text{--}2850\text{ см}^{-1}$ могут присутствовать полосы поглощения метильных и метиленовых групп [24].

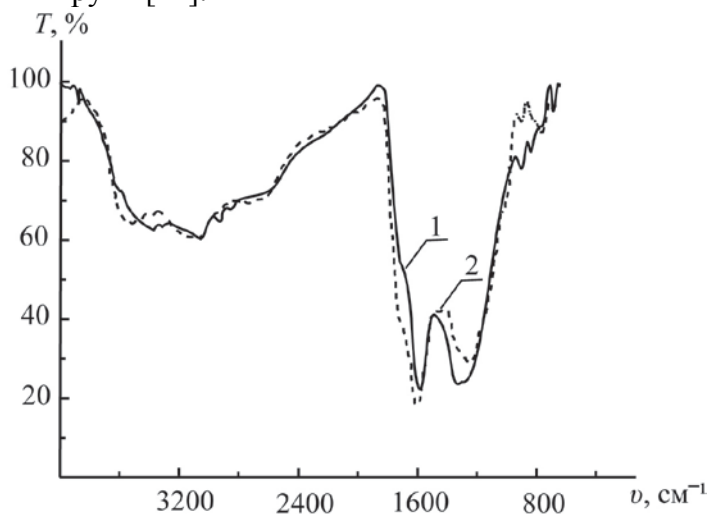


Рисунок 2 - Инфракрасные спектры отражения–поглощения сорбентов I (1) и II (2), зарегистрированные с применением ИК микроскопа

Для сорбента I (кривая 1) наблюдаются ПП с $\nu_{\max}=3370$, 3067, и 2650 см^{-1} . В спектре сорбента II (кривая 2) имеются ПП с $\nu_{\max}=3513$, 3081 и 2630 см^{-1} . Полосы с $\nu_{\max}=3370\text{ см}^{-1}$ в спектре сорбента I и с $\nu_{\max}=3513\text{ см}^{-1}$ в спектре сорбента II обусловлены наличием в образцах гидроксильных групп, которые связаны между собой водородными связями, характерными для внутренних структур углей [25].

Следует также отметить, что суммарное поглощение в области спектра от 3800 до 2000 см^{-1} по интенсивности и по ширине полос идентично для двух сорбентов. Такое возможно лишь в том случае, когда в толще образца имеется приблизительно одинаковое количество гидроксильных ОН, NH и остаточных ароматических СН групп.

В ИК спектрах сорбентов также наблюдается сильное поглощение в области $2000\text{--}900\text{ см}^{-1}$. Для ИК спектра сорбента I (кривая 1) в этой области регистрируются полосы поглощения с $\nu_{\max}=1722$, 1605 и 1247 см^{-1} . Для сорбента II в этой области спектра наблюдаются полосы с $\nu_{\max}=1718$, 1595 и 1323 см^{-1} (кривая 2). Интенсивную полосу в области 1600 см^{-1} относят к валентным колебаниям связей С=С ароматических циклов, хотя в этой области могут поглощать и олефиновые С=С связи, входящие в линейную систему сопряжения [24]. Близкое по интенсивности поглощение в этой области спектра свидетельствует о том, что объемные структуры обоих сорбентов существенно не отличаются по числу С=С групп в конденсированных ароматических циклах.

Поглощение в области $1260\text{--}1240\text{ см}^{-1}$ также как и поглощение в области 1600 см^{-1} обусловлено одними и теми же структурами [24]. Согласно [24, 25] у малометаморфизованных углей максимумы отмечают при частотах $\nu_{\max}=1605$ и 1260 см^{-1} , а с увеличением стадии метаморфизма $\nu_{\max}$ сдвигаются в противоположные стороны – к $\nu_{\max}=1598$ и 1340 см^{-1} . Следовательно, сорбент I из-за наличия полос поглощения с $\nu_{\max}=1605$ и 1247 см^{-1} (кривая 1) близок по структуре к мало метаморфизованным углям, а сорбент II, в спектре которого присутствуют полосы с $\nu_{\max}=1595$ и 1323 см^{-1} (кривая 2), близок по структуре к углям с увеличенной стадией метаморфизма. Полоса с $\nu_{\max}=1722\text{ см}^{-1}$ (кривая 1) в спектре сорбента I и с $\nu_{\max}=1718\text{ см}^{-1}$ (кривая 2) в спектре сорбента II обусловлены наличием в сорбентах карбонильных групп [25]. Эти полосы поглощения в спектре исследуемых сорбентов существенно отличаются по интенсивности. У сорбента II, в структуре которого по данным элементного анализа присутствует больше кислорода, интенсивность ПП в спектре значительно выше, чем в ИК спектре сорбента I.

Таким образом, объемные структуры сорбентов отличаются между собой не только стадией метаморфизма, но и большим содержанием карбонильных групп. Следовательно, снижение температуры обработки исходного сырья до $600\text{ }^{\circ}\text{C}$ приводит к образованию структуры угля с увеличенной стадией метаморфизма и большим содержанием в объеме образца карбонильных групп, чем в сорбенте, полученном из исходного сырья при температуре $700\text{ }^{\circ}\text{C}$.

На рис. 3 приведены ИК спектры сорбентов, полученные по методу диффузного отражения. ИК спектры поверхности сорбентов по многим признакам похожи на ИК спектры сорбентов в объеме. В спектрах диффузного отражения сорбентов в интервале $3800\text{--}2000\text{ см}^{-1}$ проявляется поглощение, обусловленных колебаниями О–Н, а в интервале $2000\text{--}900\text{ см}^{-1}$ также как и в спектрах отражения–поглощения наблюдаются три интенсивные полосы, обусловленные колебаниями С=О и С=С связей. Различия в спектрах проявляются в изменении относительной интенсивности выше указанных полос и положении $\nu_{\max}$.

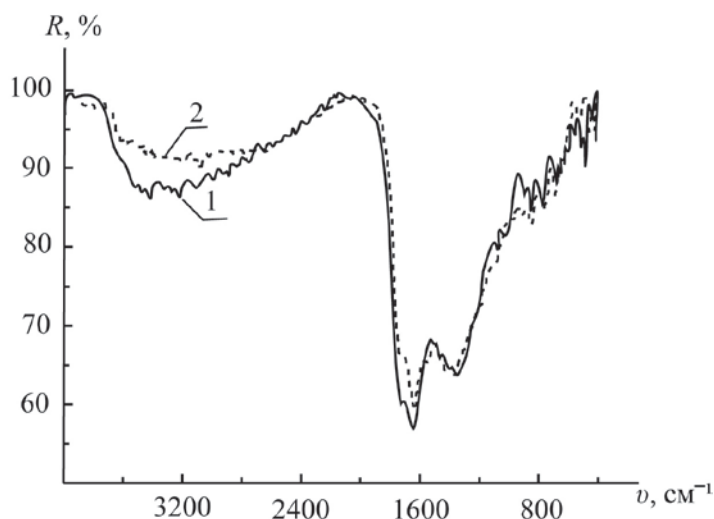


Рисунок 3 - Инфракрасные спектры диффузного отражения сорбентов I (1) и II (2)

В ИК спектре диффузного отражения сорбента I (кривая 1) в области поглощения гидроксильных групп ОН наблюдаются полосы с $\nu_{\max}=3418$ и 3219 см^{-1} . В области колебаний С=О- и С=С-связей наблюдаются полосы с $\nu_{\max}=1722$, 1642 и 1344 см^{-1} . В то же время в ИК спектре диффузного отражения сорбента II (кривая 2) в области колебаний О–Н максимальное поглощение наблюдается при $\nu_{\max}=3078 \text{ см}^{-1}$, а в области колебаний С=О и С=С присутствуют полосы с $\nu_{\max}=1725$, 1630 и 1360 см^{-1} .

При одинаковой интенсивности поглощения в области $1260\text{--}1240 \text{ см}^{-1}$ спектры диффузного отражения сорбентов существенно отличаются по интенсивности в области колебаний О–Н и С=О. Интенсивность поглощения в области колебаний О–Н-колебаний $3700 - 2900 \text{ см}^{-1}$ и полосы колебаний С=О с $\nu_{\max}=1723 \text{ см}^{-1}$ в спектре сорбента II значительно слабее, чем в спектре сорбента I (рис. 3). Как показал элементный анализ, в сорбенте I общее содержание кислорода значительно меньше, чем в сорбенте II. Тем не менее, из анализа ИК спектров следует, что на поверхности сорбента I, полученного при температуре 700°C , находится больше гидроксильных и карбонильных групп, чем на поверхности сорбента II при температуре синтеза 600°C .

Отметим, что для колебаний С=С связей в спектрах отражения–поглощения сорбентов характерна полоса поглощения с $\nu_{\max}\approx 1600 \text{ см}^{-1}$. В спектрах диффузного отражения С=С-группы поглощают в интервале $1642\text{--}1630 \text{ см}^{-1}$. Высоочастотное смещение этих колебаний, по-видимому, обусловлено тем, что на поверхности сорбентов увеличивается содержание олефиновых С=С-групп.

Для оценки зависимости эффективности гемосорбентов, от условий их получения, было изучено распределение флуоресцентных зондов (АНС, НК, ХК) между САЧ, ЛП и АГП в плазме крови и проанализированы данные биохимического анализа при моделировании процесса плазмосорбции (стендовые опыты) на указанных модификациях угольных сорбентов с использованием плазмы крови больных циррозом печени.

Таблица 1 - Параметры флуоресцентных зондов в плазме крови больных циррозом печени в процессе плазмосорбции

АНС			НК			ХК		
I/C _{САЧ}			I ₅₅₄ /I ₅₉₂			I		
До	20 мин	После	До	20 мин	После	До	20 мин	После
Здоровый донор (среднее значение)								
13,6±1,0			0,77±0,07			4,0±0,5		
Стенд № 1 (АН-221/II, адсорбционный объем пор по бензолу – 0,45 см ³ /г)								

8,9	9,6	9,3	1,56	1,49	1,52	4,9	4,6	4,7
Стенд № 2 (АН-221/I, адсорбционный объем пор по бензолу – 0,55 см ³ /г)								
5,2	5,7	6,9	1,28	1,28	1,27	5,0	4,3	4,2
Стенд № 3 («Purolite»/II, адсорбционный объем пор по бензолу – 0,85 см ³ /г)								
9,1	8,8	9,0	1,37	1,33	1,37	5,4	5,2	5,1
Стенд № 4 («Purolite»/I, адсорбционный объем пор по бензолу – 0,90 см ³ /г)								
9,9	8,7	8,2	1,32	1,23	1,16	7,2	5,8	5,4

Как видно из табл. 1 (стенды № 1, 2), эффективность делигандизации крови от гидрофобных соединений различными сорбентами на основе анионообменной смолы АН-221 неодинакова. Так, прохождение плазмы крови больных циррозом печени через колонку с угольным сорбентом (стенд № 1) не сопровождалось изменением параметров зондов АНС, НК и ХК. Для других сорбентов (стенд № 2) наблюдается повышение связывающей способности молекул САЧ к анионным лигандам (по данным зонда АНС). Все рассмотренные сорбенты снижают содержание МСМ, общего билирубина и очень незначительно влияют на содержание общего белка и альбумина в плазме крови (см. табл. 2). Анализ спектров флуоресценции зондов АНС, НК и ХК в плазме крови при проведении стендовых экспериментов показал, что сорбенты на основе макропористой анионообменной смолы фирмы «Purolite», не оказывают существенного влияния на содержание гидрофобных метаболитов, за исключением сорбента, используемого в стенде № 4, который эффективно удаляет нейтральные и катионные гидрофобные метаболиты (табл. 2). Согласно биохимическому анализу все модификации гемосорбентов на основе смолы «Purolite» практически не оказывают влияния на содержание общего белка и альбумина, эффективно удаляют МСМ, приводят к снижению содержания общего билирубина (табл. 2).

Таблица 2 - Изменения основных биохимических показателей плазмы крови больных циррозом печени в процессе плазмосорбции

Общий белок, г/л			Альбумин, г/л			МСМ, г/л			Общий билирубин, мкМ/л		
Норма											
60÷80 ±3,0			35÷55 ±3,0			≤ 0,51 ±0 ,02			8,5÷20,5 ±1,0		
До	20 мин	После	До	20 мин	После	До	20 мин	После	До	20 мин	После
Стенд № 1 (АН-221/II, адсорбционный объем пор по бензолу – 0,45 см ³ /г)											
50,4	46,2	46,2	19,8	16,6	16,6	0,37	0,32	0,29	426,8	336,4	377,6
Стенд № 2 (АН-221/I, адсорбционный объем пор по бензолу – 0,55 см ³ /г)											
75,6	67,2	65,0	26,7	25,2	21,8	0,82	0,63	0,41	385,6	352,8	336,4
Стенд № 3 («Purolite»/II, адсорбционный объем пор по бензолу – 0,85 см ³ /г)											
60,6	54,6	54,6	24,9	22,0	21,6	0,63	0,45	0,28	84,1	65,6	71,8
Стенд № 4 («Purolite»/II, адсорбционный объем пор по бензолу – 0,85 см ³ /г)											
60,9	56,7	56,7	25,7	24,9	24,1	0,84	0,45	0,26	98,5	90,3	82,0

Все исследованные сорбенты на основе анионообменных смол эффективно удаляют МСМ в течение всего периода плазмосорбции, в то время как максимальное уменьшение содержания билирубина происходит в основном на 20-й минуте сорбции.

Однако следует отметить, что анионообменная смола АН-221 не обладает высокой осмотической стабильностью и при пропитке армирующей связкой этого ионита происходит в значительной степени деструкция гранул. Это в конечном итоге приводит к получению большого количества нетоварных угольных гемосорбентов. Анионообменная смола фирмы «Purolite», являющаяся аналогом АН-221, лишена этих недостатков.

Выводы

В результате совместного использования методов элементного анализа и спектроскопических ИК методов отражения–поглощения и диффузного отражения выявлены тонкие структурные особенности УГС на поверхности и в объеме образцов. Полученная информация важна для разработки новых типов гемосорбентов с заданными медико-биологическими свойствами.

Данные элементного состава изученных УГС, а также результаты сопоставления ИК спектров отражения–поглощения с ИК спектрами диффузного отражения сорбентов позволили выявить ряд различий, которые обусловлены особенностями структуры сорбентов в объеме и на поверхности. Независимо от способа получения, для структур сорбентов в объеме характерно одинаковое количество гидроксильных групп, связанных между собой водородными связями. Температура получения сорбента влияет на относительное соотношение карбонильных групп, расположенных в толще образца и на его поверхности, а также изменяет степень метаморфизма углеродных структур.

Таким образом, разработанная технология получения угольных гемосорбентов с широким спектром функциональных групп позволяет извлекать из плазмы крови гидрофобные метаболиты как анионной, так и катионной природы. Методами флуоресцентного зондирования и биохимического анализа показано, что сорбенты на основе ионообменной смолы «Purolite» обладают высокими делигандизирующими свойствами, особенно по отношению к нейтральным и катионным гидрофобным метаболитам. При этом они практически не влияют на содержание общего белка и альбумина, что делает их безопасными при проведении плазмасорбции.

Список литературы

1. Н. А. Лопаткин, Ю. М. Лопухин. Эфферентные методы в медицине. М.: Медицина, 1989, 351 с.
2. В. В. Кирковский. Детоксикационная терапия при перитонитите. Мн.: Полифакт-Альфа, 1997, 200 с.
3. В. Г. Николаев В. В. Стрелко. Гемосорбция на активированных углях. Киев: Навук. думка, 1979, 285 с.
4. Ю. М. Лопухин, М. Н. Молоденков. Гемосорбция. М.: Медицина, 1985, 288 с.
5. Х.Кинле, Э.Бадер. Активные угли и их промышленное применение. Л.: Химия, 1984, 215 с.
6. И.А.Тарковская. Окисленный уголь. Киев: Навук. думка, 1981, 197 с.
7. Галактионов С.Г., Цейтин В.М., Леонова В.И. // Биоорг. химия. 1984. № 1. С. 5.
8. Кукес В.Г. Клиническая фармакология. М., 1999. С. 528.
9. Холфорд Н.Х.Г., Бенет Л.З. Базисная и клиническая фармакология / Под ред. Б.Г. Катцунга. М., 1998. С. 53.
10. Владимиров Ю.А., Добрецов Г.Л. Флуоресцентные зонды в исследовании биологических мембран. М., 1980. С. 320.
11. Ivanov A.I., Gavrilov V.B., Furmanchuk D.A. et al. // Clin. Exp. Med. 2002. Vol. 2. P. 147.
12. Короленко Е.А., Королик Е. В., Королик А.К. и др. // ЖПС. 2007. № 4. С. 507.
13. Meijer D.K.F., Van der Sluijs P. // Pharm. Res. 1989. Vol. 6. P. 105.
14. Herve F., Urien S., Albengres E. et al. // Clin. Pharmacokinet. 1994. Vol. 26. P. 44.
15. Kragh-Hansen U. // Dan. Med. Bull. 1990. Vol. 37. P. 57.
16. Kremer J.M.H., Wilting J., Janssen L.M.H. // Pharmacol. Rev. 1988. Vol. 40. P. 1

17. Tokui T., Kuroiwa C., Muramatsu S. et al. // Biopharm. Drug Dispos. 1995. Vol. 16. P. 91.
18. Wasan K.M., Cassidy S.M. // J. Pharm. Sci. 1998. Vol. 87. P. 411.
19. Ионный обмен / Под ред. М.М. Сенявина, М.: Наука, 1981, 271 с.
20. П.Е. Тулупов. Стойкость ионообменных материалов. М.: Химия, 1984, 232 с.
21. Н.М. Сычев. Неорганические клеи. Л.: Химия, 1986. 152 с.
22. M. H. Fuiler, I. M. Hamadeh, P. R. Griffiths, D.E. Lowenaupt. Fuel, 61 № 6 (1982) P. 529-536.
23. P. R. Solomon, R. M. Carandelo. Fuel, 61 № 7 (1982) 663-669
24. Н. Д. Русьянова. Углекислоты. М.: Наука, 2003
25. Н. Д. Русьянова, В.К. Попов, В. И. Бутакова, Л. М. Бубновская. Структура и свойства углей в ряду метаморфизма. Киев: Навук. думка, 1985.