

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА АДсорбЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ УГЛЕРОДНЫХ СОрБЕНТОВ ПО ОТНОШЕНИЮ К ПЕСТИЦИДАМ ДЕЛЬТАМЕТРИНУ И ИВЕРМЕКТИНУ

© Л. Г. Пьянова¹, Л. К. Герунова², М. С. Дроздецкая¹, Т. В. Герунов²

¹ Институт проблем переработки углеводов СО РАН,
644065, г. Омск, Нефтезаводская ул., д. 54

² Омский государственный аграрный университет им. П. А. Столыпина,
644008, г. Омск, Институтская пл., д. 1

* E-mail: medugli@rambler.ru

Поступила в Редакцию 21 июня 2018 г.

После доработки 10 апреля 2019 г.

Принята к публикации 28 мая 2019 г.

Изучены адсорбционные свойства модифицированных углеродных сорбентов по отношению к пестицидам, применяемым в сельском хозяйстве в качестве инсектоакарицидных средств: ивермектину и дельтаметрину. Установлены отличительные особенности адсорбции пестицидов углеродными сорбентами в модельных условиях и на реальных системах, обусловленные их пористой структурой, природой модификаторов и данных препаратов.

Ключевые слова: углеродный сорбент; молочная кислота; гликолевая кислота; модифицирование; пестициды; адсорбционные свойства, ивермектин, дельтаметрин

DOI: 10.1134/S0044461819080103

Варьируя количество функциональных групп, их химическую природу, можно направленно влиять на физико-химические свойства и биологическую активность углеродных сорбентов (УС), открывая при этом новые сферы их применения. Это возможно с помощью модифицирования поверхности углеродных сорбентов различными веществами с биоспецифическими свойствами. Модифицированные сорбенты на основе нанодисперсного углерода обладают бифункциональным действием. Это обусловлено структурой матрицы (технического углерода) и свойствами нанесенных модификаторов (гликолевая и молочная кислоты), которые будут обладать высокими антибактериальными, противогрибковыми, детоксикационными свойствами. Исходный углеродный сорбент эффективно сорбирует низко- и среднемолекулярные токсичные вещества, неселективен, не обладает выраженными биоспецифическими свойствами. Поэтому разработка углеродных сорбентов, модифицированных веществами с биоспецифическими свойствами, заслуживает особого внимания.

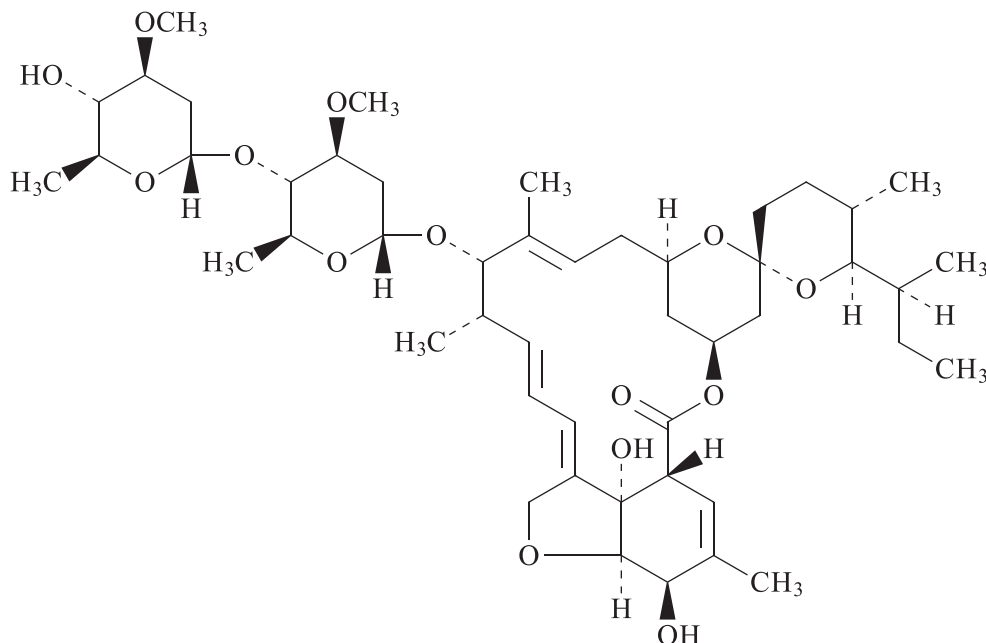
В настоящее время в медицине и ветеринарии широко используются модифицированные сорбенты для извлечения токсических веществ определенной природы.

В ветеринарии используются пестициды на основе ивермектина и дельтаметрина. Это химические средства защиты растений от вредителей, болезней, сорняков и грызунов, а также средства защиты животных от насекомых и клещей [1, 2].

Ивермектин относится к классу макроциклических лактонов (схема 1), избирательно действует не только на клещей, кровососок, личинки подкожных, носоглоточных, желудочных оводов и др., но и личиночные и половозрелые фазы развития нематод желудочно-кишечного тракта и легких. Молекулярная масса ивермектина составляет $875.10 \text{ г} \cdot \text{моль}^{-1}$. По степени токсичности ивермектин относится к «чрезвычайно опасным» веществам (1-й класс опасности согласно ГОСТ 12.1.007–76) [1, 3]. Метаболизируется в печени через рекомбинантные ферменты: цитохром P450, главным образом его изофермент CYP3A4.

Схема 1

Структурная формула ивермектина



Окислительная активность фермента усиливается в кислой среде. Два основных метаболита ивермектина — 3''-О-диметиливермектин и 4а-гидроксиивермектин [3–5].

Дельтаметрин — инсектоакарицид класса пиретроидов 2-го типа (цианопиретроидов), применяемый наружно для профилактики и лечения заболеваний у животных, связанных с воздействием эктопаразитов (клещей, блох, мух и др.) (схема 2). Молекулярная масса 505.2 г·моль⁻¹. По степени токсичности на организм дельтаметрин относится к «умеренно опасным» веществам (3-й класс опасности согласно ГОСТ 12.1.007–76). Имеет слабокислую реакцию и относительно трудно разлагается, особенно в кислой среде. Он содержит дибромвинильную группу в кислотной части молекулы, которая достаточно трудно гидроли-

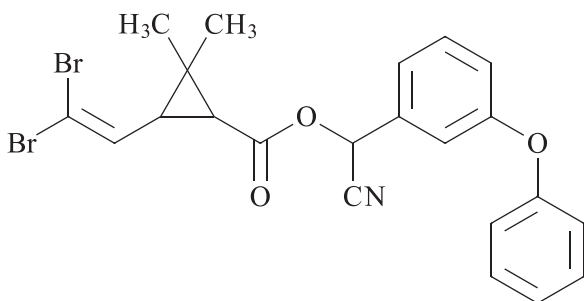
зуется и окисляется. Гидролизу дельтаметрин подвергается только в щелочной среде [6, 7].

При превышении норм расхода и кратности применения данных препаратов без учета стойкости в окружающей среде и периода ожидания возрастает опасность отравления животных [2, 6]. Это требует проведения детоксикации, включающей комплекс лечебных мероприятий, необходимых для прекращения действия химического стрессора и профилактики серьезных осложнений. Для этого широко применяются методы искусственной детоксикации и антидотной терапии, направленные на стимуляцию естественных механизмов защиты и выведение токсических веществ из организма [8]. Использование углеродных сорбентов в качестве детоксицирующих средств заслуживает особого внимания, так как благодаря наличию мезопор они эффективно адсорбируют на своей поверхности токсиканты низкой и средней молекулярной массы и выводят их из организма [8–10].

Цель данного исследования — изучение адсорбционных свойств модифицированных углеродных сорбентов по отношению к ивермектину и дельтаметрину в модельных условиях и на реальных системах.

Схема 2

Структурная формула дельтаметрина



Экспериментальная часть

В качестве исходного сорбционного материала в эксперименте использовали углеродный сорбент, характеризующийся развитой мезопористой структу-

рой, удельной площадью поверхности $370\text{--}380\text{ м}^2\cdot\text{г}^{-1}$, высокой химической чистотой (содержание минеральных примесей не более 0.15%) и размером гранул $0.5\text{--}1.0\text{ мм}$ не менее 90%. В качестве модификаторов поверхности углеродного сорбента применяли гликолевую (ГК, 99 мас%, Merk Schuchardt OHG, Германия) и молочную (МК, 80%-ный раствор, МОСРЕАКТИВ, Россия) кислоты. Данные гидроксикислоты отвечают всем медицинским и ветеринарным требованиям — нетоксичны, биосовместимы, растворимы в воде, обладают антибактериальными свойствами [11, 12].

Методика модифицирования углеродного сорбента включала его пропитку 50%-ными водными растворами гидроксикислот в течение $8\text{--}24\text{ ч}$ с последующей поликонденсацией сначала при $110\text{--}150^\circ\text{C}$ в течение $1\text{--}6\text{ ч}$, затем при $170\text{--}220^\circ\text{C}$ в течение $5\text{--}18\text{ ч}$ [13, 14]. Стадия поликонденсации необходима для закрепления модификаторов на поверхности в виде соответствующих олигомеров. Было установлено, что в данных условиях синтеза олигомеры гидроксикислот имеют молекулярную массу от 500 до $1000\text{ г}\cdot\text{моль}^{-1}$ и не содержат примеси исходных моно-, ди- и тримеров. Углеродный сорбент, модифицированный олигомером гликолевой кислоты, УС-ГК, имеет следующие характеристики: удельная площадь поверхности $200\text{--}205\text{ м}^2\cdot\text{г}^{-1}$, суммарный объем пор $0.407\text{ см}^3\cdot\text{г}^{-1}$, количество нанесенного олигомера 12 мас%, pH физиологического раствора после контакта с образцом в течение 1 сут $4.5\text{--}4.7$, в течение 30 сут — $2.5\text{--}2.7$. Углеродный сорбент, модифицированный олигомером молочной кислоты, УС-МК, характеризуется удельной площадью поверхности $28\text{--}30\text{ м}^2\cdot\text{г}^{-1}$, суммарным объемом пор $0.116\text{ см}^3\cdot\text{г}^{-1}$, количество нанесенного олигомера составляет 31 мас%, pH физиологического раствора после контакта с образцом в течение 1 сут $2.3\text{--}2.5$, в течение 30 сут — $1.8\text{--}2.0$.

Адсорбционные свойства модифицированных сорбентов по отношению к пестицидным препаратам ивермектину и дельтаметрину в модельных условиях изучали оптическим методом с использованием интерферометра лабораторного ЛИР-2. В данном исследовании использовали эмульсии с концентрацией дельтаметрина $50\text{ мг}\cdot\text{мл}^{-1}$ и концентрацией ивермектина $10\text{ мг}\cdot\text{мл}^{-1}$. Так как данные вещества нерастворимы в воде, в качестве растворителя выбрали ацетон. Для анализа использовали кюветы длиной 5 мм , состоящие из двух камер, в одну из которых наливали растворитель, в другую — исследуемый раствор. Концентрацию пестицидов в растворе ацетона определяли по калибровочным графикам, для построения которых готовили серию растворов в ацетоне различ-

ной концентрации. Абсолютная погрешность анализа составляет $4\cdot 10^{-6}$. Также проводили исследование адсорбционной активности сорбентов в отношении ивермектина и дельтаметрина на реальных системах: белых беспородных крысах ($n = 10$) с массой тела $215\text{--}245\text{ г}$.

Пестицидные препараты вводили в желудок с помощью зонда в дозах по $50\text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$ массы. Затем крысам был назначен курс энтеросорбции с применением исходного сорбента УС и сорбента, модифицированного олигомером молочной кислоты (УС-МК) в дозе $200\text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$ 2 раза в сутки в течение 2 сут. Содержание остатков дельтаметрина и ивермектина в сыворотке крови крыс определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с использованием жидкостного хроматографа Хромос ЖХ-301 со спектрофотометрическим детектором UVV-104M. Результаты исследований были подвергнуты статистической обработке с использованием программы STATISTICA 6.1, достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$, где p — уровень значимости.

Обсуждение результатов

Адсорбция пестицидных препаратов углеродными сорбентами в модельных условиях. Исследование адсорбции пестицидных препаратов ивермектина и дельтаметрина на поверхности углеродных сорбентов УС, УС-ГК, УС-МК проводили в течение 24 ч в статических условиях, периодически перемешивая и варьируя соотношение сорбент/раствор препарата 0.2/1 и 0.5/1. Исходная концентрация ивермектина в ацетоне для данного эксперимента составила $0.67 \pm 0.02\text{ мг}\cdot\text{мл}^{-1}$, дельтаметрина — $3.33 \pm 0.02\text{ мг}\cdot\text{мл}^{-1}$. В тех же условиях были проведены холостые опыты. Это необходимо для оценки десорбции модификаторов с поверхности сорбентов в течение 24 ч. Получены значения статической обменной емкости (a — величина адсорбции, $\text{мг}\cdot\text{г}^{-1}$) и соответствующие им степени извлечения [R — степень извлечения (отношение величин a/a_{max}), %] пестицидных препаратов исследуемыми сорбентами (табл. 1).

Установлено, что адсорбционные свойства исследуемых сорбентов по отношению к ивермектину имеют следующую закономерность (табл. 1): $a(R)_{\text{УС}} > a(R)_{\text{УС-МК}} > a(R)_{\text{УС-ГК}}$.

Более высокие адсорбционные свойства исходного сорбента (УС) и сорбента, модифицированного олигомером молочной кислоты (УС-МК), по отношению к ивермектину, вероятно, обусловлены их

пористой структурой (значением удельной площади поверхности и суммарного объема пор) и природой нанесенного олигомера молочной кислоты, который считается более гидрофобным по сравнению с олигомером гликолевой кислоты и соответственно проявляет избирательность к гидрофобному ивермектину. Стоит отметить, что увеличение доли сорбентов УС и УС-МК в соотношении сорбент/раствор ивермектина приводит к увеличению степени его извлечения из раствора: от 14 до 79 и от 7 до 31% соответственно. Предполагаем, что адсорбция ивермектина модифицированным сорбентом УС-МК происходит как за счет ситового эффекта, так и за счет дополнительных ван-дер-ваальсовых сил между поверхностью сорбента и извлекаемым веществом. Сорбент, модифицированный олигомером гликолевой кислоты (УС-ГК), обладает низкими адсорбционными свойствами по отношению к ивермектину — степень извлечения препарата из раствора в течение 24 ч составляет не более 1.5% независимо от отношения сорбента к исследуемому раствору ивермектина (табл. 1).

При адсорбции дельтаметрина адсорбционные свойства (a , R) сорбентов зависят только от их тек-

стурных характеристик (удельной площади поверхности и суммарного объема пор), закономерно уменьшаясь в ряду $R_{УС} > R_{УС-ГК} > R_{УС-МК}$, так же как $S_{уд. УС} > S_{уд. УС-ГК} > S_{уд. УС-МК}$ (табл. 1). Для образцов УС и УС-ГК степень извлечения составляет 70 и 59% соответственно при соотношении сорбент/раствор дельтаметрина 0.5/1. Вероятнее всего, дополнительных взаимодействий между поверхностью сорбентов и молекулой дельтаметрина не возникает, адсорбция протекает преимущественно по ситовому эффекту.

Адсорбционные свойства модифицированных углеродных сорбентов на реальных системах. Изучена эффективность сорбентов при отравлении ивермектином и дельтаметрином лабораторных животных — белых беспородных крыс (табл. 2, 3). Установлено, что содержание остатков дельтаметрина в сыворотке крови отравленных крыс после проведения энтеросорбции с применением исходного сорбента УС через 6 ч снижается на 20%, с применением модифицированного сорбента УС-МК — на 10% (табл. 2). Через 2 сут содержание остатков дельтаметрина после применения исходного сорбента УС снижается на 30%,

Таблица 1

Данные по величине адсорбции ивермектина для исследуемых сорбентов

| Образец | Удельная площадь поверхности $S_{БЭТ}$, $m^2 \cdot g^{-1}$ | Количество нанесенного модификатора, мас% | Соотношение сорбент/раствор пестицида | | | | | | | |
|---------|---|---|---------------------------------------|---------|-------------------------|---------|-------------------------|---------|-------------------------|---------|
| | | | ивермектин | | | | дельтаметрин | | | |
| | | | 0.2/1 | | 0.5/1 | | 0.2/1 | | 0.5/1 | |
| | | | a , $mg \cdot g^{-1}$ | R , % | a , $mg \cdot g^{-1}$ | R , % | a , $mg \cdot g^{-1}$ | R , % | a , $mg \cdot g^{-1}$ | R , % |
| УС | 377 | — | 0.46 | 14 | 1.05 | 79 | 8.4 | 51 | 4.7 | 70 |
| УС-ГК | 205 | 12 | 0.01 | 1.5 | 0.01 | 1 | 1.65 | 10 | 3.92 | 59 |
| УС-МК | 29 | 31 | 0.23 | 7 | 0.41 | 31 | 0 | 0 | 1.70 | 26 |

Таблица 2

Содержание остатков дельтаметрина в сыворотке крови крыс после острого отравления и энтеросорбции ($M \pm m$, $n = 10$)

| Срок исследования | Остаточное количество дельтаметрина после острого отравления,* $mg \cdot kg^{-1}$ | Остаточное количество дельтаметрина после энтеросорбции с применением исходного сорбента,* $mg \cdot kg^{-1}$ | Остаточное количество дельтаметрина после энтеросорбции с применением модифицированного сорбента,* $mg \cdot kg^{-1}$ |
|-------------------|---|---|---|
| Через 6 ч | 18.2 ± 0.3 | 14.6 ± 0.2 | 16.4 ± 0.3 |
| Через 2 сут | 11.6 ± 0.4 | 8.1 ± 0.3 | 12.6 ± 0.2 |

* Значения средних достоверно различаются ($p < 0.05$).

Таблица 3

Содержание остатков ивермектина в сыворотке крови крыс после острого отравления и энтеросорбции ($M \pm m, n = 10$)

| Срок исследования | Остаточное количество ивермектина в группе контроля,* мг·кг ⁻¹ | Остаточное количество ивермектина после энтеросорбции с применением исходного сорбента,* мг·кг ⁻¹ | Остаточное количество ивермектина после энтеросорбции с применением модифицированного сорбента,* мг·кг ⁻¹ |
|-------------------|---|--|--|
| Через 6 ч | 20.3 ± 0.2 | 18.2 ± 0.1 | 14.2 ± 0.3 |
| Через 2 сут | 14.2 ± 0.4 | 11.0 ± 0.2 | 7.3 ± 0.2 |

* Значения средних достоверно различаются ($p < 0.05$).

после применения модифицированного сорбента УС-МК сопоставимо с группой крыс, не получавших сорбент (группой контроля).

Проведенные исследования на реальных системах подтверждают установленные закономерности адсорбции дельтаметрина сорбентами в модельных условиях: адсорбционная активность в отношении дельтаметрина зависит только от их текстурных характеристик. Для исходного сорбента удельная площадь поверхности в 13 раз выше по сравнению с модифицированным сорбентом УС-МК. При этом дельтаметрин имеет слабокислую реакцию [6, 7], поэтому он быстрее всасывается и относительно трудно разлагается в кислой среде, создаваемой модифицированным сорбентом, так как содержит дибромвинильную группу в кислотной части молекулы. Полученные результаты подтверждают предположение, что дополнительных взаимодействий между поверхностью сорбентов и молекулой дельтаметрина не происходит, адсорбция происходит по ситовому эффекту за счет пористой структуры материалов.

При отравлении ивермектином установлено, что через 6 и 48 ч содержание его остатков в сыворотке крови крыс снижается более значительно после проведения энтеросорбции с применением модифицированного сорбента УС-МК — на 30 и 49%, в случае использования исходного сорбента — на 10 и 22.5% (табл. 3). Проведенные исследования на реальных системах подтвердили установленные закономерности адсорбции ивермектина сорбентами в модельных условиях: кислая среда, создаваемая модифицированным сорбентом УС-МК в организме, вероятно, повышает окислительную активность цитохрома P450, что ускоряет биотрансформацию ивермектина [3, 4]. Это обуславливает более значительное снижение уровня остаточных количеств ивермектина в сыворотке крови крыс после энтеросорбции с применением сорбента, модифицированного олигомером молочной

кислоты. Кроме того, ивермектин, обладая щелочными свойствами, быстрее разрушается в присутствии молочной кислоты и меньше всасывается.

Таким образом, результаты исследований по оценке адсорбционных свойств модифицированных гидроксикислотами углеродных сорбентов убедительно доказывают принципиальные различия в действии сорбентов в условиях *in vitro* и *in vivo*. Эксперименты *in vitro* свидетельствуют о наиболее активной сорбции дельтаметрина и ивермектина исходным углеродным сорбентом. Однако преимущества последнего в условиях *in vivo* проявляются лишь при интоксикации дельтаметрином, имеющим кислую реакцию среды и повышающим свою токсичность в присутствии кислого модификатора. При отравлении ивермектином, обладающим основными свойствами, молочная кислота ускоряет его разрушение и замедляет всасывание, что повышает детоксицирующее действие модифицированного сорбента. Данный факт является основой для разработки новых модифицированных сорбентов, обладающих выраженной селективностью действия.

Выводы

Сравнительная оценка сорбентов, модифицированных олигомерами гидроксикислот, в условиях *in vitro* свидетельствует о снижении удельной площади поверхности и адсорбционной активности по отношению к пестицидам при нанесении модификаторов. Минимальное извлечение из раствора ивермектина отмечается при использовании сорбента, модифицированного гликолевой кислотой, дельтаметрина — при модифицировании молочной кислотой. В условиях *in vivo* при отравлении животных дельтаметрином максимальное снижение остатков пестицида в сыворотке крови обеспечивает исходный сорбент, при отравлении ивермектином — сорбент,

модифицированный молочной кислотой, что свидетельствует о повышении детоксицирующего действия сорбента при модифицировании олигомером молочной кислоты, несмотря на снижение адсорбционной активности.

Полученные результаты свидетельствуют о перспективах создания селективно действующих сорбентов при отравлениях различными токсикантами.

Финансирование работы

Работа выполнена в рамках государственного задания Института проблем переработки углеводов СО РАН в соответствии с Программой фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013-2020 годы по направлению проект № V.45, V.45.2.8 «Научные и технологические основы создания новых углеродных наноструктурированных материалов для nanoиндустрии и медицины» (номер госрегистрации в системе ЕГИСУ НИОКТР АААА-А17-117021450093-7).

Соблюдение этических стандартов

Были соблюдены все применимые международные и национальные руководящие принципы по уходу и использованию животных, а также принципы организации (Омский государственный аграрный университет им. П. А. Столыпина), в которой выполнено исследование.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Информация о вкладе авторов

Автор Л. Г. Пьянова — организация экспериментов по исследованию адсорбции пестицидных препаратов модифицированными углеродными сорбентами в модельных условиях, написание статьи; Л. К. Герунова — организация экспериментов по определению адсорбционных свойств модифицированных углеродных сорбентов на реальных системах (на лабораторных животных), написание статьи; М. С. Дроздецкая — проведение экспериментов по исследованию адсорбции пестицидов модифицированными углеродными сорбентами в модельных условиях, оформление статьи; Т. В. Герунов — проведение экспериментов по определению адсорбционных свойств модифицированных углеродных сорбентов на реальных системах.

Информация об авторах

Пьянова Лидия Георгиевна, д.б.н., доцент, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6207-0878>.

Герунова Людмила Карповна, д.в.н., проф., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0835-9352>

Дроздецкая Мария Сергеевна, м.н.с., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2846-8628>

Герунов Тарас Владимирович, к.б.н., доцент, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5594-2666>

Список литературы

- [1] Veterinary Toxicology. 3rd Ed. / Ed. by Ramash C. Gupta. Elsevier: Acad. Press, 2018. P. 1145–1162.
- [2] *Thatheyus A. J., Deborah A.* // Appl. Ecology Environ. Sci. 2013. V. 1 (3). P. 33–36.
- [3] *Campbell W. S.* // Curr. Pharm. Biotechnol. 2012. V. 13. N 6. P. 853–865.
- [4] *Чернобурова Е. И., Данченко К. В., Щетинина М. А., Жаров А. А., Колобов А. В., Джафаров М. Х., Василевич Ф. И., Заварзин И. В.* // Изв. РАН. Сер. хим. 2016. № 12. С. 2952–2955 [*Chernoburova E.I., Danchenko K. V., Shchetinina M. A., Zharov A. A., Kolobov A. V., Jafarov M. Kh., Vasilevich F. I., Zavarzin I. V.* // Russ. Chem. Bull. 2016. V. 65. N 12. P. 2952–2955].
- [5] *Lankas G. R., Gordon L. R.* Toxicology In Ivermectin and abamectin / Ed. W. C. Campbell. Merck Institute for Therapeutic Research, Rahway, USA, 1989. P. 89–113.
- [6] *Hasibur Rehman, Al Thbiani Aziz, Shalini Saggi, Zahid Khorshid Abbas, Anand Mohan, Abid A. Ansari* // J. Entomology Zoology Studies. 2014. V. 2. N 6. P. 60–70.
- [7] *Songa Yufang, Kai Jianrong, Song Xueying Wei Zhangd, Lingling Liab* // J. Hazard. Mater. 2015. V. 289. P. 158–164.
- [8] *P'yanova L. G., Gerunova L. K., Likhobolov V. A., Sedanova A. V., Okolelov V. I., Lavrenov A. V.* // Proc. Eng. 2016. V. 152. P. 655–663.
- [9] *Howell C. A., Sandeman S. R., Zheng Y., Mikhailovsky S. V., Nikolaev V. G., Sakhno L. A., Snezhkova E. A.* // Carbon. 2016. V. 97. P. 134–146.
- [10] *Rachkovskaya L. N., Popova T. V., Letyagin A. Yu.* / Resource-Efficient Technol. 2016. V. 2. N 2. P. 43–49.
- [11] *Boomsma B., Bikker E., Lansdaal E., Stuut P.* // SOFW J. 2015. V. 141. N 10. P. 2–5.
- [12] *Swider Ed., Koshkina O., Tel Jurjen, Jurjen Telad, Luis J., Cruz I., Jolanda M. de Vries, Mangala Srinivas* // Acta Biomaterialia. 2018. V.73. P. 38–51.
- [13] Пат. РФ 2541103 (опубл. 2015). Углеродный сорбент с антибактериальными и антимикотическими свойствами и способ его получения.
- [14] Пат. РФ 2655301 (опубл. 2018). Углеродный сорбент с биоспецифическими свойствами и способ его получения.