

Н.В. Роїк, Л.О. Бєлякова

## ВПЛИВ ПОВЕРХНЕВИХ СТЕРОЇДНИХ ГРУП НА СОРБЦІЮ СОЛЕЙ ЖОВЧНИХ КИСЛОТ МЕЗОПОРИСТИМИ ОРГАНОКРЕМНЕЗЕМАМИ

Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка Національної академії наук України  
вул. Генерала Наумова, 17, Київ, 03164, Україна, E-mail: roik\_nadya@ukr.net

Регулювання ентерогепатичної циркуляції жовчних кислот у людському організмі є актуальним завданням, спрямованим на подолання захворювань серцево-судинної системи. Метою даної роботи було створення біосумісних сорбентів з покращеною сорбційною здатністю по відношенню до жовчних кислот. Золь-гель конденсацією тетраетилортосилікату та функціональних силанів у присутності темплату цетилтриметиламоній броміду одержано мезопористі органокремнеземи типу МСМ-41 з хімічно закріпленими 3-амінопропільними та стероїдними групами. Пористу структуру синтезованих органокремнеземів охарактеризовано методами низькотемпературної адсорбції-десорбції азоту та рентгенофазового аналізу. Підтверджено формування типового для МСМ-41 гексагонального впорядкування циліндричних мезопор. Розраховано структурні параметри синтезованих кремнеземних матеріалів. Вплив поверхневих стероїдних груп на сорбційну здатність органокремнеземів вивчено на прикладі солей жовчних кислот (холату та таурохолату натрію) в залежності від тривалості контакту, рН середовища та рівноважної концентрації. Аналіз кінетичних параметрів сорбції, одержаних з використанням моделей Лагергрена та Хо-МакКея, свідчить про перебіг процесу псевдодругого порядку. Показано, що найбільш ефективна сорбція холату та таурохолату натрію відбувається в області перекривання рН-інтервалів протонування поверхневих 3-амінопропільних груп та дисоціації жовчних кислот при рН ~ 5 та рН ~ 2 відповідно. Експериментальні ізотерми сорбції проаналізовано з використанням моделей Фрейндліха, Редліха-Петерсона та Брунауера-Еммета-Теллера. Встановлено, що основними центрами сорбції протолітичних форм жовчних кислот на синтезованому амінокремнеземі в інтервалі рН = 1–8 є протоновані аміногрупи. Введення в поверхневий шар стероїдних груп при золь-гель синтезі приводить до підвищення сорбції солей жовчних кислот завдяки кооперативним взаємодіям з утворенням в поверхневому шарі органокремнезему острівкових супрамолекулярних структур. Одержані результати доводять потенційну перспективність використання органокремнеземних сорбентів з поверхневими стероїдними групами для регулювання вмісту жовчних кислот в людському організмі.

**Ключові слова:** золь-гель синтез, МСМ-41, хімічне модифікування, стероїдні групи, солі жовчних кислот, сорбція

### ВСТУП

Кремнеземні матеріали мають цілий ряд унікальних характеристик, завдяки яким набули широкого застосування в біотехнології та біомедицині [1–3]. Висока сумісність з клітинами живого організму, хімічна та мікробіологічна стійкість, контрольовані структурні параметри та хімічна природа поверхневого шару роблять їх перспективними носіями лікарських форм, сорбентами компонентів біологічних середовищ та складовими протезуючих матеріалів. Особливе місце посідають кремнеземи типу МСМ-41 [4]. Гексагонально впорядкована структура циліндричних мезопор забезпечує легку доступність

поверхневих функціональних груп МСМ-41 молекулам біологічно активних сполук та, як наслідок, високі кінетичні параметри процесів сорбції. Добре розвинута питома поверхня (до 1500 м<sup>2</sup>/г) та великий об'єм пор (до 1 см<sup>3</sup>/г) забезпечують значні величини сорбційного заповнення та вивільнення. Перспективність біомедичного застосування мезопористих кремнеземів типу МСМ-41 підтверджена численними дослідженнями, що були проведені впродовж останніх десятиліть [5–10].

Актуальним, на наш погляд, є використання МСМ-41 для створення матеріалів, придатних для вирішення проблем захворювань серцево-судинної

системи, зокрема атеросклерозу. Печінково-кишкова циркуляція жовчних кислот (ЖК) визначає процес синтезу холестерину, оскільки саме ЖК є найбільш важливими у кількісному відношенні продуктами його перетворення [11–13]. Доведено, що поглинання ЖК сорбентами у кишківнику приводить до стимулювання утворення ЖК у печінці в результаті розпаду холестерину, що постачається у вигляді атерогенних ліпідів [14]. У свою чергу, зниження загального рівня холестерину та атерогенних ліпідів у крові спонукає до поновлення їхнього вмісту за рахунок холестерину з тканин та органів. Ці процеси лежать в основі регулювання вмісту ЖК у людському організмі та використовуються для досягнення регресії атеросклерозу [15–17].

Оскільки полімерні матеріали [18, 19], що застосовуються в медичній практиці для припинення ентерогепатичної циркуляції ЖК, не задовольняють у повній мірі поставлених терапевтичних вимог, було здійснено ряд спроб синтезувати біосумісні сорбенти для регулювання рівня холестерину за рахунок вилучення ЖК з крові чи шлунково-кишкового тракту на основі іонообмінних полімерів [20–22], вуглецевих матеріалів [23–25], полісахаридів [26–30] та кремнеземів [31–39]. Ефективність гідроксильованого кремнезему в процесі сорбційного вилучення ЖК з водних розчинів зменшується зі зростанням рН, набуваючи мінімальних значень у нейтральному та лужному середовищі. Це зумовлено електростатичним відштовхуванням іонізованих поверхневих силанольних груп кремнезему та негативно заряджених дисоційованих ЖК, що накопичуються у розчині. Оскільки рН тонкого кишківника змінюється у діапазоні від 5.5 до 7.5, використання гідроксильованого кремнезему для зв'язування ЖК у шлунково-кишковому тракті є недоцільним. Приймаючи до уваги, що ЖК є стероїдними сполуками кислотного характеру, було синтезовано органо-кремнеземні сорбенти з хімічно закріпленими позитивно зарядженими нітрогеновмісними [35–37] та гідрофобними групами [31–34, 36] та підтверджено їхню ефективність як сорбентів ЖК.

У даній роботі здійснено спробу покращити сорбційну здатність амінокремнезему типу МСМ-41 по відношенню до ЖК шляхом хімічної іммобілізації на його поверхні стероїдних функціональних груп. Відомо, що ЖК схильні до агрегування у водному середовищі за рахунок кооперативних взаємодій [40, 41]. Тому можна сподіватися, що хімічне закріплення стероїдних функціональних груп сприятиме зростанню спорідненості ЖК до поверхні кремнезему, а отже, і підвищенню сорбційного вилучення з водних розчинів. Внесок хімічно закріплених поверхневих функціональних груп у процес сорбції ЖК було вивчено на прикладі холату (NaC) та таурохолату (NaTC) натрію в залежності від тривалості контакту, рН середовища та рівноважної концентрації сорбату.

#### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Тетраетилортосилікат (ТЕОС) (“Merck”,  $\geq 99\%$ ), 3-амінопропілтриетоксисилан (АПТЕС) (“Merck”,  $\geq 99\%$ ), холеву кислоту (СА) (“Fluka”,  $\geq 99\%$ ), цетилтриметиламоній бромід (ЦТАБ) (“Merck”,  $\geq 97\%$ ), водний амоніак 25% (“Reaxim”, хч), 1,1'-карбонілдімідазол (КДІ) (“Merck”,  $\geq 98\%$ ), холат та таурохолат натрію (обидва “Frontier Scientific”,  $\geq 98\%$ ) використовували без додаткової очистки. N,N'-диметилформамід (ДМФА) (“Reaxim”, чда) зневоднювали за допомогою молекулярних сит NaA протягом 24 год. Буферні розчини готували на основі двозаміщеного фосфату натрію, монозаміщеного фосфату калію, фосфорної кислоти та гідроксиду натрію (всі реактиви “Reaxim”, чда).

**Синтез мезопористих органо-кремнеземних сорбентів.** Мезопористий кремнезем NH<sub>2</sub>-МСМ-41 з поверхневими 3-амінопропілними групами синтезували шляхом темплатної золь-гель конденсації структуроутворюючих силанів (ТЕОС та АПТЕС) у водно-амоніачному середовищі (Таблиця 1). Наважку ЦТАБ поміщали у конічну колбу та розчиняли у суміші дистильованої води з 25% водним амоніаком. До розчину по краплям додавали структуроутворюючі силани та перемішували одержану суспензію при 293 К протягом 2 год, після чого проводили гідротермальну обробку.

Синтез мезопористого амінокремнезему SA-NH<sub>2</sub>-MCM-41 з поверхневими стероїдними групами здійснювали за описаною вище методикою, використовуючи як джерело кремнезему суміш ТЕОС з розчином СА-силану в ДМФА (Таблиця 1). СА-вмісний силан одержували взаємодією холевої кислоти з АПТЕС за участю КДІ як зшиваючого агента [42].

**Таблиця 1.** Мольний склад реакційної суміші для одержання органокремнеземів типу MCM-41

Органокремнезем	Мольний склад реакційної суміші
NH <sub>2</sub> -MCM-41	0.096 ТЕОС : 0.004 АПТЕС : 0.012 ЦТАБ : 0.54 NH <sub>4</sub> ОН : 14.4 Н <sub>2</sub> О
SA-NH <sub>2</sub> -MCM-41	0.096 ТЕОС : 0.004 СА-силан : 0.012 ЦТАБ : 0.54 NH <sub>4</sub> ОН : 14.4 Н <sub>2</sub> О

Екстракцію темплату здійснювали у суміші хлороводневої кислоти з етанолом. Для цього наважку органокремнезему (1 г) поміщали у конічну колбу, заливали розчином хлороводневої кислоти (8 мл) та етанолу (92 мл), перемішували на магнітній мішалці 24 год при 293 К, після чого органокремнезем відфільтровували. Процедуру екстракції повторювали ще двічі. Одержаний органокремнезем ретельно промивали дистильованою водою до відсутності галогенід-іонів (негативна проба з нітратом срібла) у фільтраті, сушили 5 год при 373 К.

**Характеристика мезопористих органокремнеземних сорбентів.** Аналіз пористої структури синтезованих органокремнеземів здійснювали за результатами низько-температурної адсорбції-десорбції азоту при 77 К на сорбтометрі Kelvin-1042. Попередньо кремнезему вакуумували 20 год при 413 К. Вимірювання проводили в області відносних тисків від 0.06 до 0.99 з кроком 0.015. Питому поверхню ( $S_{\text{БЕТ}}$ ) розраховували за методом Брунауера-Еммета-Теллера (БЕТ) [43], для оцінки діаметра пор ( $D$ ) використовували нелокальну теорію функціонала густини [44], об'єм пор ( $V_p$ ) визначали при  $p/p_0 = 0.95$  [45].

Рентгенофазовий аналіз синтезованих кремнеземів здійснювали на автоматизованому дифрактометрі ДРОН-4-07 у випромінюванні  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda = 0.15418$  нм) лінії аноду з Ni-фільтром у відбитому пучку. Міжплощинні відстані ( $d$ ) розраховували за рівнянням Брега [46]. Параметри елементарної комірки ( $a$ ) визначали, як у роботі [47].

Гідротермальну пост-синтетичну обробку продукту реакції проводили у щільно закритому поліпропіленовому контейнері при 373 К протягом 24 год. Одержаний органокремнезем відфільтровували, промивали дистильованою водою та сушили 2 год при 373 К.

ІЧ спектри пропускання таблеток органокремнеземних матеріалів з KBr записували при кімнатній температурі на однопроменевому ІЧ спектрофотометрі з Фур'є перетворенням Thermo Nicolet NEXUS FT-IR у частотному інтервалі від 4000 до 1200  $\text{cm}^{-1}$  з роздільною здатністю 2  $\text{cm}^{-1}$ .

Електронні спектри розчинів реєстрували на спектрофотометрі Specord M-40 у діапазоні довжин хвиль 200–600 нм, використовуючи кварцові кювети [48].

pH розчинів вимірювали Іономіром I-120.1, попередньо відкаліброваним з використанням стандартних буферних розчинів з pH 1.68 та 6.86.

Вміст прищеплених 3-амінопропільних груп визначали pH-титруванням органокремнеземів за методикою [49].

Кількість СА-вмісних груп, іммобілізованих у поверхневу шарі SA-NH<sub>2</sub>-MCM-41, визначали спектрофотометричним аналізом. Для цього наважку SA-NH<sub>2</sub>-MCM-41 (0.05 г) поміщали в реактор, обладнаний зворотним холодильником, суспендували у малій кількості сірчаної кислоти (10 мл, 1 ммоль/л) та кип'ятили протягом 2 год. Після охолодження до одержаної суспензії додавали гідроксид натрію (7 мл, 5 ммоль/л) та кип'ятили ще 2 год.

**Сорбція солей жовчних кислот мезопористими органокремнеземними сорбентами.** Кінетику сорбції солей жовчних кислот вивчали з метою встановлення часу, необхідного для досягнення рівноваги. Серії наважок синтезованих органокремнеземів по 0.02 г

поміщали у скляні колби об'ємом 50 мл та заливали 10 мл фосфатного буферного розчину холату чи таурохолату натрію (0.3 ммоль/л, рН 5.0 або 7.4). Щільно закриті колби поміщали на механічний струшувач, витримували при 297 К впродовж різного часу та відбирали аліквоти для спектрофотометричних вимірювань, використовуючи 0.22 мкм полівініліденфторидні шприц-фільтри. Концентрацію солей жовчних кислот визначали, аналізуючи забарвлений комплекс з концентрованою сірчаною кислотою [48], за оптичною густиною смуги поглинання з максимумом при 389 нм. Кількість NaC чи NaTC, сорбованого на органокремнеземі протягом часу  $t$ , розраховували за формулою:

$$A_t = \frac{(C_0 - C_t) \cdot V}{m} \cdot 1000,$$

де  $A_t$  – вміст солі жовчної кислоти на поверхні кремнезему в час  $t$ , ммоль/г;  $C_0$  та  $C_t$  – концентрації солі жовчної кислоти в початковий момент та час  $t$  відповідно, ммоль/л;  $V$  – об'єм розчину, л;  $m$  – маса сорбента, г.

Залежність сорбції NaC та NaTC органокремнеземами від кислотності середовища при 297 К вивчали методом окремих наважок з 0.18 ммоль/л розчинів солей жовчних кислот у фосфатних буферних розчинах з різним рН. Для цього серії наважок кремнеземів по 0.02 г поміщали в колби об'ємом 50 мл, заливали 10 мл фосфатного буферного розчину солі жовчної кислоти з рН у діапазоні від 1.0 до 8.0 та перемішували до досягнення рівноваги. Концентрацію солей жовчних кислот у рівноважних розчинах визначали за описаною вище методикою.

Рівноважну сорбцію NaC та NaTC при 297 К вивчали з 0.06–0.3 ммоль/л розчинів солей жовчних кислот у фосфатних буферних розчинах з рН 5.0 та 7.4. Наважки синтезованих органокремнеземів заливали 10 мл фосфатного буферного розчину солі жовчної кислоти відповідної концентрації та перемішували до встановлення рівноваги. Рівноважні розчини відділяли фільтруванням та аналізували спектрофотометрично. Всі сорбційні дані представляють собою середні значення трьох незалежних вимірювань.

## ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

**Характеристика мезопористих органо-кремнеземних сорбентів.** У золь-гель синтезі мезопористих кремнеземів типу MCM-41 міцели катіонної поверхнево-активної речовини відіграють роль структуруючого агента, навколо якого відбувається формування кремнеземного каркасу. Використання структуроутворюючих органо-силанів, що здатні взаємодіяти одночасно як з гідрофобним внутрішньоміцелярним, так і з гідрофільним реакційним середовищем за межами міцели має суттєвий вплив на структурні характеристики органо-кремнеземного матеріалу. У даній роботі золь-гель синтез здійснювали за участі амфифільного SA-силану, гідрофобний стероїдний скелет якого здатен вбудовуватися в міцелу, в той час як алкоксисилільна складова бере участь у золь-гель конденсації з ТЕОС, що відбувається навколо міцелярних агрегатів темплату. Вплив SA-силану на структурні характеристики органокремнезему було вивчено методами низькотемпературної адсорбції-десорбції азоту та рентгенофазового аналізу.

На рис. 1 та 2 представлено ізотерми низькотемпературної адсорбції-десорбції азоту та розподіл пор за розміром для синтезованих органокремнеземів. Профіль ізотерми NH<sub>2</sub>-MCM-41 належить до типу II з петлею гістерезису типу H3 відповідно до класифікації IUPAC (рис. 1). У результаті введення SA-силану в реакційну суміш було одержано SA-NH<sub>2</sub>-MCM-41 кремнезем, що характеризується ізотермою типу IV з петлею гістерезису типу H3 (рис. 1). Для цього типу ізотерм лінійне зростання сорбції азоту, що спостерігається при відносних тисках до 0.2, зумовлене утворенням моношару адсорбату на стінках мезопор. Різкий стрибок на ізотермі при подальшому збільшенні відносного тиску від 0.25 до 0.35 викликаний значним поглинанням азоту внаслідок його капілярної конденсації в мезопорах. Очевидно, що трансформація профілю ізотерми амінокремнезема зумовлена формуванням структури з більш досконалим гексагональним впорядкуванням мезопор завдяки додаванню амфифільного SA-силану. Чітка сходинка на десорбційній гілці

ізотерми при закритті петлі гістерезису, що реєструється при відносному тиску близько 0.42, виникає внаслідок звуження виходів з пор та видалення адсорбованого азоту з пор кремнеземного матеріалу в процесі кавітації [50–52]. Випаровування адсорбату не відбувається при відносному тиску, що відповідає розміру циліндричних мезопор синтезованого матеріалу, а має місце при критичному тиску. Тому для одержання інформації щодо мезопористої структури синтезованих органокремнеземів застосовували теорію нелокального функціонала густини (ТНФГ) для адсорбційної гілки ізотерми [50, 51, 53] (рис. 2). Згідно

одержаних розподілів пор за розміром,  $\text{NH}_2\text{-MCM-41}$  та  $\text{CA-NH}_2\text{-MCM-41}$  кремнеземи мають однорідну мезопористу структуру (рис. 2). Використання СА-силану як структуроутворюючого агента приводить до помітного зменшення петлі гістерезису на ізотермі адсорбції-десорбції азоту та звуження пор (рис. 1, 2, Таблиця 2). Можна припустити, що причина звуження діаметра каналів пор полягає у проникненні гідрофобної частини СА-силану між ланцюгами міцел темплату та формуванні кремнеземної матриці ближче до оболонки міцели.

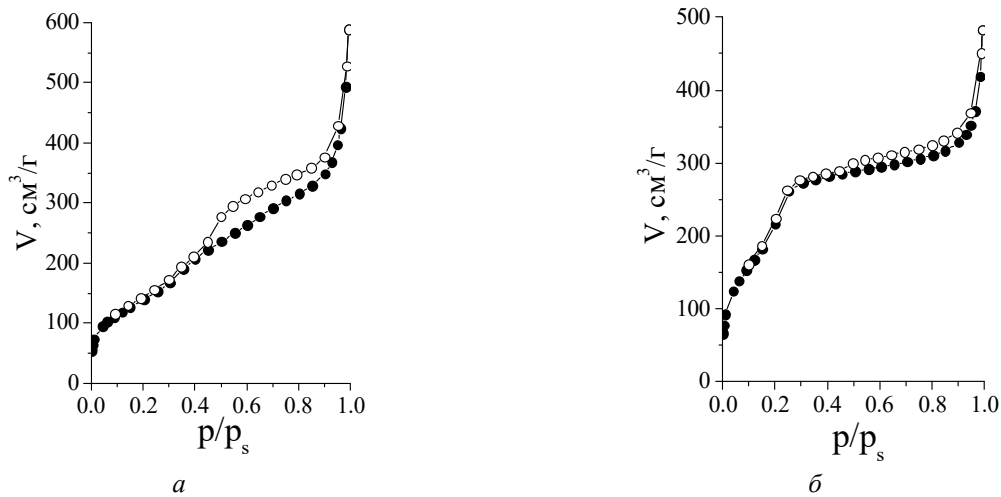


Рис. 1. Ізотерми низькотемпературної адсорбції-десорбції азоту на органокремнеземах  $\text{NH}_2\text{-MCM-41}$  (а) та  $\text{CA-NH}_2\text{-MCM-41}$  (б)

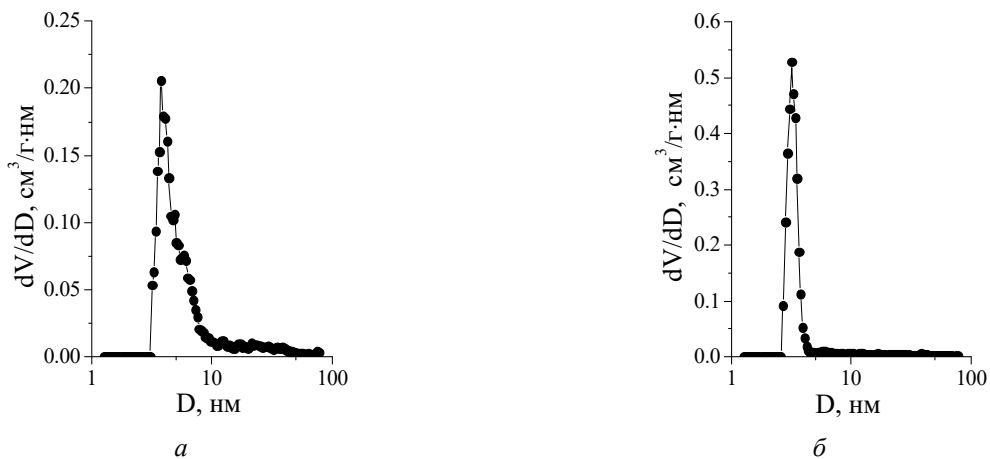


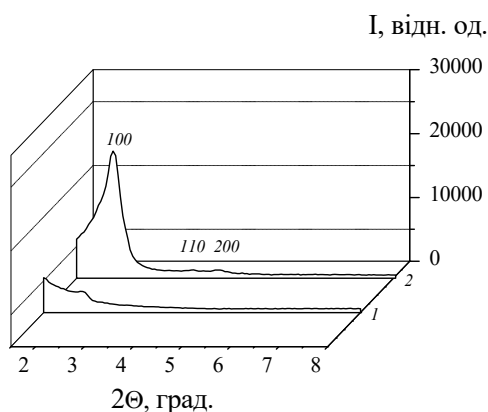
Рис. 2. Розподіл пор за розміром для органокремнеземів  $\text{NH}_2\text{-MCM-41}$  (а) та  $\text{CA-NH}_2\text{-MCM-41}$  (б)

Таблиця 2. Структурні параметри органокремнеземів типу MCM-41 та вміст поверхневих функціональних груп

Органокремнезем	Низькотемпературна адсорбція-десорбція азоту			Рентгенівська дифракція		Хімічний аналіз поверхневого шару			
	$S$ , м <sup>2</sup> /г	$V$ , см <sup>3</sup> /г	$D$ , нм	$d_{100}$ , нм	$a$ , нм	[NH <sub>2</sub> ]		[CA]	
						ммоль/г	мкмоль/м <sup>2</sup>	ммоль/г	мкмоль/м <sup>2</sup>
NH <sub>2</sub> -MCM-41	515	0.91	3.78	3.93	4.53	0.28	0.54	–	–
CA-NH <sub>2</sub> -MCM-41	740	0.75	3.18	3.93	4.53	0.08	0.11	0.35	0.47

Дифрактограми синтезованих органокремнеземів представлено на рис. 3. Видно, що на дифрактограмі NH<sub>2</sub>-MCM-41 в області малих кутів реєструється лише один рефлекс при  $2\theta = 2.25$  град., що відповідає площині

(100) (рис. 3). Низька інтенсивність цього рефлексу свідчить про недосконале впорядкування каналів мезопор амінокремнезему.

Рис. 3. Дифрактограми органокремнеземів NH<sub>2</sub>-MCM-41 (1) та CA-NH<sub>2</sub>-MCM-41 (2)

Для кремнезему CA-NH<sub>2</sub>-MCM-41, синтезованого з використанням СА-силану, не спостерігається зсуву положення дифракційного піку, що відповідає площині (100). Проте, мають місце зміни профілю дифрактограми CA-NH<sub>2</sub>-MCM-41, порівняно з вихідним NH<sub>2</sub>-MCM-41: інтенсивність усіх рефлексів, у тому числі розташованих у великокутовій області, суттєво зростає. Цей факт доводить формування мезопористої структури, що має більш виражений дальній порядок, внаслідок введення СА-силану у реакційне середовище. Очевидно, тісні взаємодії, що виникають між гідрофобними частинами СА-силану та алкільними радикалами катіонного темплату, а також між гідрофільними групами структуроутворюючого силану та аніонними олігомерами ортокремневої кислоти, сприяють формуванню кремнеземної матриці типу MCM-41. На основі даних рентгенофазового аналізу було розраховано відстані між

площинами ( $d_{100}$ ) та параметри елементарної комірки ( $a$ ) [46, 47] для NH<sub>2</sub>-MCM-41 та CA-NH<sub>2</sub>-MCM-41 (Таблиця 2). В цілому, синтезовані органокремнеземи мають гексагонально впорядковану мезопористу будову з досить вузьким розподілом циліндричних пор за розміром та можуть бути використані для вивчення сорбції біологічно активних сполук.

В ІЧ спектрі NH<sub>2</sub>-MCM-41 реєструються смуги поглинання в області 2800–3000 см<sup>-1</sup> та 1300–1500 см<sup>-1</sup>, зумовлені валентними та деформаційними коливаннями зв'язків C–H в метиленових радикалах хімічно закріплених 3-амінопропільних груп (рис. 4). Крім того, присутня смуга поглинання при 1540 см<sup>-1</sup>, що належить деформаційним коливанням зв'язку N–H первинних аміногруп. В результаті хімічного закріплення в поверхневому шарі кремнезему стероїдних груп холестерої кислоти, в ІЧ спектрі CA-NH<sub>2</sub>-MCM-41 зростають відносні інтенсивності характеристичних смуг поглинання валентних та деформаційних

коливань зв'язків С–Н в метиленових радикалах (рис. 4). При цьому з'являється смуга поглинання при  $1554\text{ см}^{-1}$  деформаційних коливань зв'язку N–H амідної групи. ІЧ спектральна ідентифікація смуги поглинання валентних коливань зв'язку С=О амідної групи ускладнюється її перекриванням зі смугою поглинання деформаційних коливань молекул адсорбованої води при  $1640\text{ см}^{-1}$ .

Вміст 3-амінопропільних груп у

поверхневому шарі  $\text{NH}_2\text{-MCM-41}$  та  $\text{CA-NH}_2\text{-MCM-41}$ , визначений методом потенціометричного титрування, складає 0.28 та 0.08 ммоль/г відповідно. Кількість хімічно закріплених на поверхні  $\text{CA-NH}_2\text{-MCM-41}$  стероїдних груп дорівнює 0.35 ммоль/г.

**Сорбція солей жовчних кислот мезопористими органокремнеземами.** На схемі 1 представлено структурні формули холевої та таурохолевої кислот.

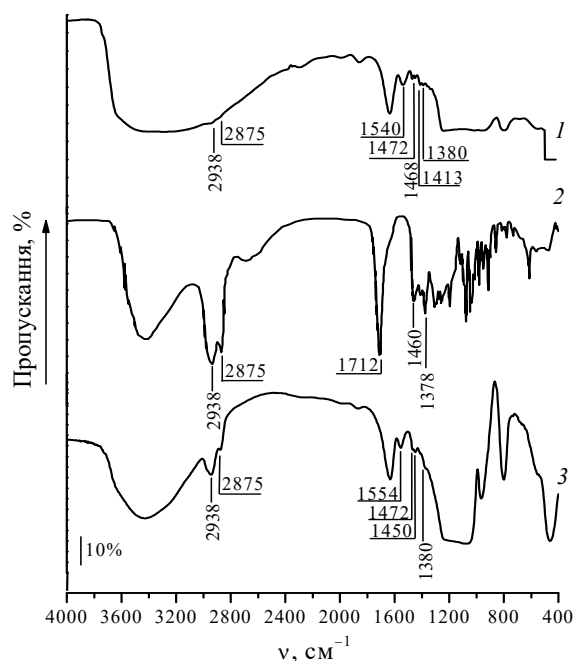


Рис. 4. ІЧ спектри  $\text{NH}_2\text{-MCM-41}$  (1), холевої кислоти (2) та  $\text{CA-NH}_2\text{-MCM-41}$  (3)

Жовчна кислота	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
СА	ОН	ОН	ОН	ОН
ТСА	ОН	ОН	ОН	$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-$

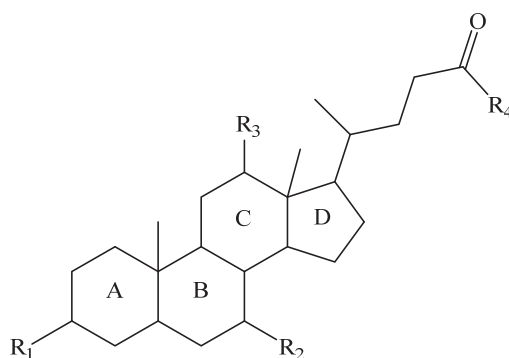


Схема 1. Хімічна будова жовчних кислот

Встановлення сорбційної рівноваги при контакті кремнеземів NH<sub>2</sub>-MCM-41 та СА-NH<sub>2</sub>-MCM-41 з розчинами солей жовчних кислот триває до 2–4 год (рис. 5). Одержані результати дослідження кінетики процесу сорбції були проаналізовані з використанням рівнянь Лагергрена та Хо-Маккея для процесів псевдопершого та псевдодругого порядку відповідно (Таблиця 3). Сорбція NaC та NaTC органокремнеземами з фосфатних буферних розчинів з рН 5.0 та 7.4 описується кінетичною моделлю псевдодругого порядку. Незважаючи на те, що високі значення коефіцієнта кореляції ( $R^2$ ) були одержані при аналізі сорбції NaC та NaTC для обох

кінетичних рівнянь, у всіх випадках значення  $R^2$  були вищими при застосуванні рівняння Хо-Маккея (Таблиця 3). Крім того, значення  $A_{\text{рівн}}$ , розраховані за кінетичною моделлю псевдодругого порядку, краще узгоджуються з експериментально одержаними результатами. Аналіз кінетичних параметрів сорбції солей жовчних кислот органокремнеземами свідчить про те, що використання СА-силану при золь-гель синтезі зумовлює збільшення констант швидкості реакції. Очевидно, що покращення кінетичних характеристик пов'язане з вдосконаленою (порівняно з NH<sub>2</sub>-MCM-41) мезопористою структурою СА-NH<sub>2</sub>-MCM-41.

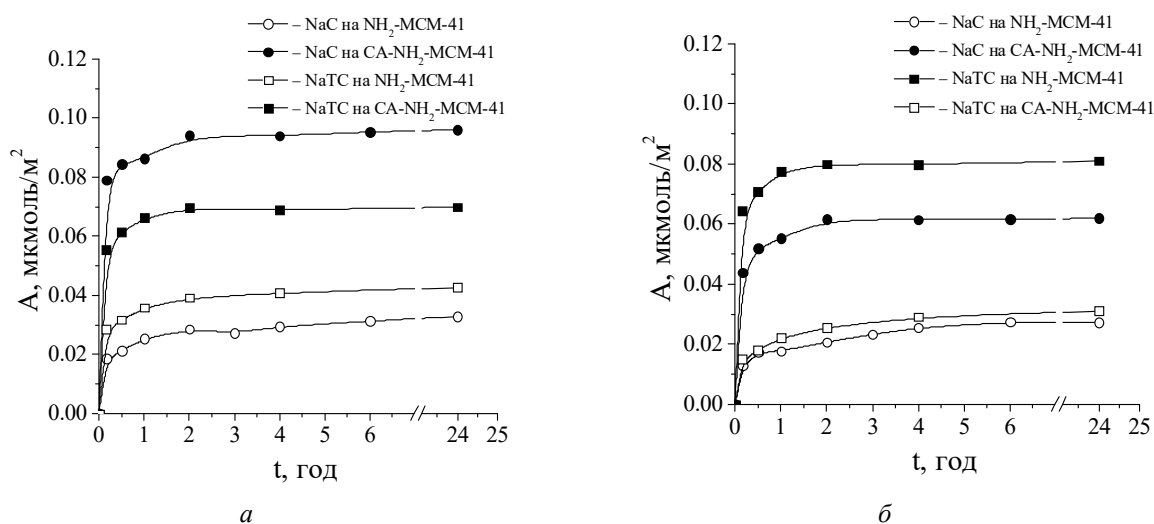


Рис. 5. Кінетичні криві сорбції холату та таурохолату натрію органокремнеземами NH<sub>2</sub>-MCM-41 та СА-NH<sub>2</sub>-MCM-41 з фосфатних буферних розчинів з рН 5.0 (а) та рН 7.4 (б)

Таблиця 3. Кінетичні параметри сорбції солей жовчних кислот мезопористими органокремнеземами

Органокремнезем	NH <sub>2</sub> -MCM-41				СА-NH <sub>2</sub> -MCM-41				
	NaC		NaTC		NaC		NaTC		
Сорбат	pH	pH	pH	pH	pH	pH	pH	pH	
Кислотність середовища	5.0	7.4	5.0	7.4	5.0	7.4	5.0	7.4	
<b>Модель Лагергрена</b>	$k_1$	0.566	0.566	0.651	0.617	0.772	0.772	1.015	0.877
$\lg(A_{\text{рівн}} - A_t) = \lg A_{\text{рівн}} - \frac{k_1}{2.303} t$	$A_{\text{рівн}}$	0.018	0.018	0.019	0.020	0.015	0.015	0.015	0.020
	$R^2$	0.964	0.964	0.902	0.969	0.823	0.823	0.738	0.806
<b>Модель Хо-Маккея</b>	$k_2$	81.885	91.670	135.445	91.671	145.784	231.623	293.781	230.143
$\frac{t}{A_t} = \frac{1}{k_2 A_{\text{рівн}}^2} + \frac{1}{A_{\text{рівн}}} t$	$A_{\text{рівн}}$	0.033	0.028	0.043	0.031	0.096	0.062	0.070	0.081
	$R^2$	0.999	0.999	0.999	0.999	0.999	1	1	1

$A_{\text{рівн}}$  та  $A_t$  – сорбційна ємність при встановленні рівноваги та у момент часу  $t$ , мкмоль/м<sup>2</sup>;  $k_1$  та  $k_2$  – константи швидкості псевдопершого та псевдодругого порядків, 1/год та м<sup>2</sup>/мкмоль·год відповідно



Сорбцію солей жовчних кислот від кислотності середовища вивчали в інтервалі гідролітичної стійкості кремнеземів (рН = 1–8). Розподіл протолітичних форм жовчних кислот, а також поверхневих силанольних та 3-амінопропільних груп в залежності від рН було розраховано з використанням програми Curtipot 4.3.1. Як видно з рис. 6, аніонна форма холевої кислоти ( $pK_a = 4.6$ ) переважає у розчинах з рН більше 4.6, тоді як таурохолева кислота (ТСА) знаходиться у дисоційованій формі практично у всьому дослідженому діапазоні рН ( $pK_a = 1.4$ ). Сорбція NaC та NaTC на амінокремнеземі (рис. 7) зумовлена, головним чином, електростатичними взаємодіями аніонів жовчних кислот,

кількість яких збільшується з підвищенням рН розчинів, з протонованими 3-амінопропільними групами поверхні. Максимальна сорбція NaC спостерігається при рН ~ 5, де має місце перекривання рН-інтервалів протонування 3-амінопропільних груп та дисоціації холевої кислоти. При більших значеннях рН величина сорбції NaC незначна. Аналогічним чином відбувається сорбція NaTC (рис. 6, 7), з тією лише різницею, що таурохолева кислота має більш виражений кислотний характер та практично повністю дисоціює вже при рН 3 (рис. 6). Падіння сорбції NaTC зі збільшенням рН зумовлено зменшенням кількості протонованих 3-амінопропільних груп (рис. 6, 7).

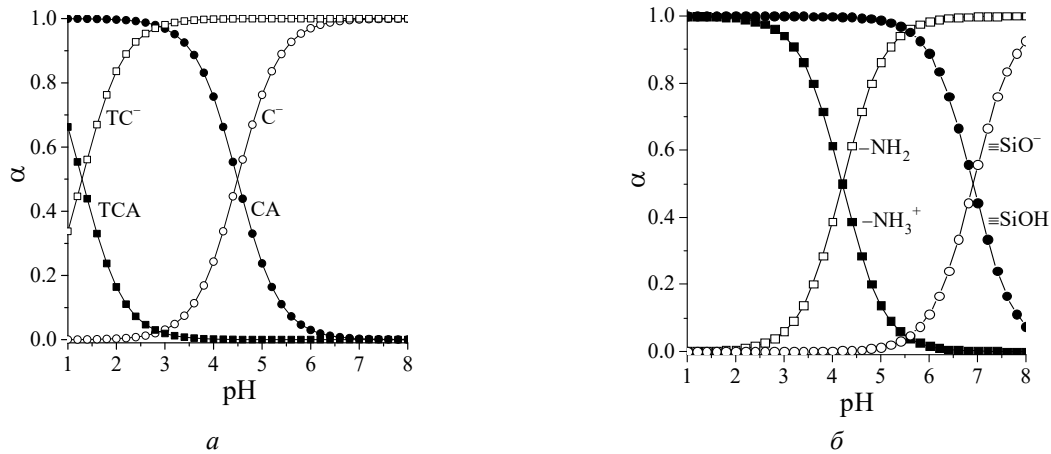


Рис. 6. Діаграми розподілу протолітичних форм жовчних кислот (а) та поверхневих силанольних і амінопропільних груп органокремнеземних сорбентів (б)

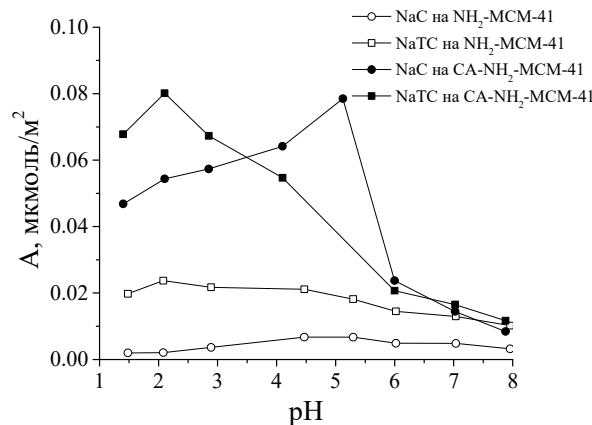
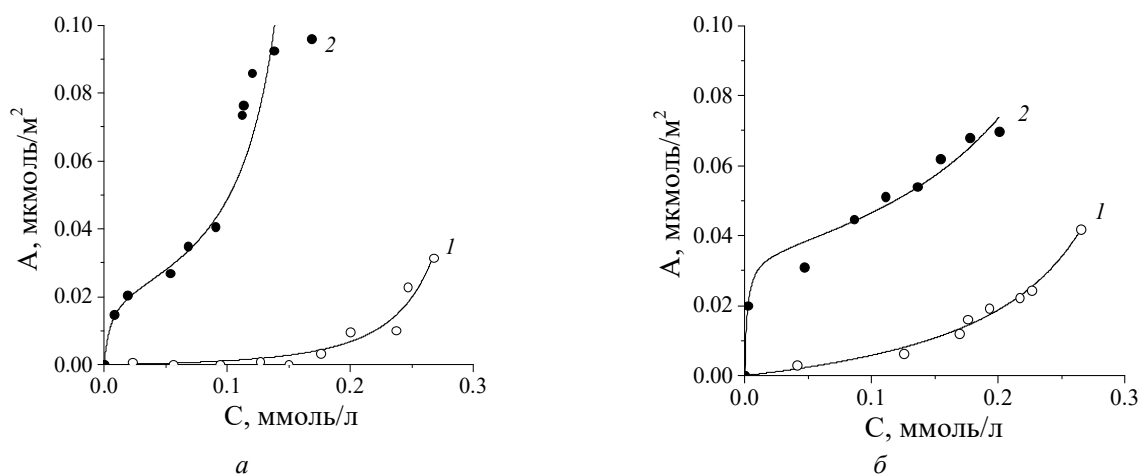


Рис. 7. Сорбція холату та таурохолату натрію органокремнеземами NH<sub>2</sub>-MCM-41 та CA-NH<sub>2</sub>-MCM-41 в залежності від рН фосфатного буферу

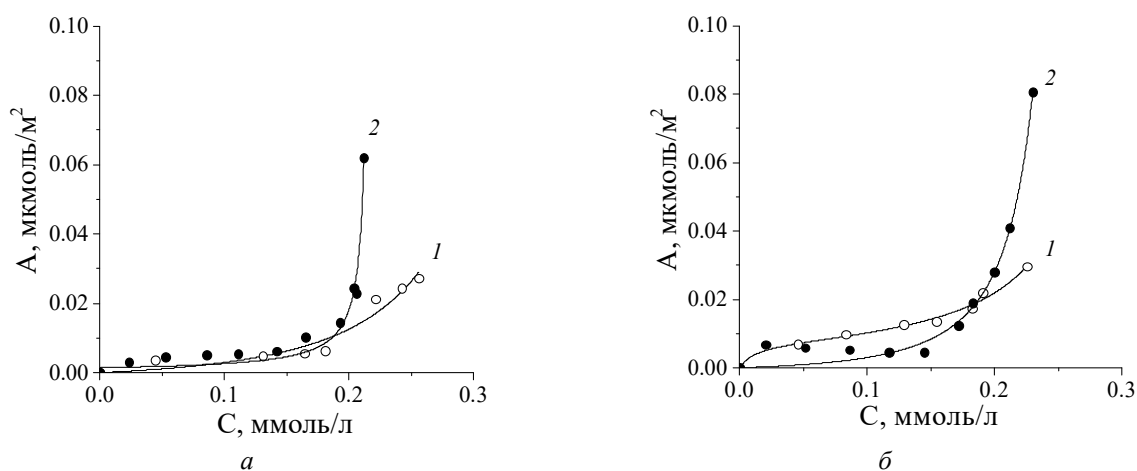
Введення стероїдних груп у поверхневий шар органокремнезему підвищує сорбцію до  $0.08 \text{ мкмоль/м}^2$  (рис. 7), мабуть, завдяки їхнім кооперативним взаємодіям з протолітичними формами жовчних кислот у розчині. Різде падіння сорбції з підвищенням рН є доказом того, що стероїдні групи поверхні взаємодіють переважно з молекулярними формами сорбату, і, коли в розчині присутні лише аніони жовчних кислот, сорбція практично дорівнює поглинанню на кремнеземі  $\text{NH}_2\text{-MCM-41}$  ( $0.012 \text{ мкмоль/м}^2$ ).

Рівноважну сорбцію вивчали при рН 5.0 та 7.4 (кислотність малого кишківника

[54, 55]). Ізотерми сорбції NaC чи NaTC кремнеземом  $\text{NH}_2\text{-MCM-41}$  (рис. 8, 9) з поверхневими силанольними та 3-амінопропільними групами мають схожі профілі в області початкових концентрацій, характерні для слабких взаємодій сорбат-сорбент. Головний внесок у сорбцію NaC та NaTC належить електростатичним взаємодіям аніонів жовчних кислот з протонованими 3-амінопропільними групами поверхні, кількість яких зменшується зі збільшенням рН (рис. 6).



**Рис. 8.** Ізотерми сорбції холату (а) та таурохолату (б) натрію кремнеземами  $\text{NH}_2\text{-MCM-41}$  (1) та  $\text{SA-NH}_2\text{-MCM-41}$  (2) з фосфатного буферного розчину з рН 5.0: тут та на рис. 9 символами зображено експериментальні дані рівноважної сорбції, криві розраховано методом нелінійного моделювання експериментальних результатів за рівнянням БЕТ



**Рис. 9.** Ізотерми сорбції холату (а) та таурохолату (б) натрію кремнеземами  $\text{NH}_2\text{-MCM-41}$  (1) та  $\text{SA-NH}_2\text{-MCM-41}$  (2) з фосфатного буферного розчину з рН 7.4

Характер ізотерм сорбції солей жовчних кислот кремнеземом SA-NH<sub>2</sub>-MCM-41 суттєво відрізняються від одержаних для NH<sub>2</sub>-MCM-41 (рис. 8, 9). Зростання сорбційного вилучення NaC та NaTC з фосфатних буферних розчинів з рН 5.0 відбувається вже в області початкових рівноважних концентрацій (рис. 8). Очевидно, присутність стероїдних груп у поверхневому шарі органокремнезему сприяє сорбції солей жовчних кислот. Водночас, на ізотермі, одержаній при рН 7.4, спостерігається мізерна сорбція NaC та NaTC кремнеземом SA-NH<sub>2</sub>-MCM-41 у початковій області, а стрімке зростання починається лише при рівноважних концентраціях більших 0.2 ммоль/л (рис. 9). Одержані результати свідчать про те, що молекулярна

форма жовчних кислот сорбується на поверхні SA-NH<sub>2</sub>-MCM-41 краще, ніж аніонна. Збільшення рівноважної концентрації NaC та NaTC сприяє зсуву сорбційної рівноваги в бік утворення супрамолекулярних структур навколо стероїдних центрів поверхні органокремнезему, що приводить до стрімкого росту ізотерм.

Експериментально одержані ізотерми були проаналізовані з використанням моделей Фрейндліха, Редліха-Петерсона та БЕТ. Параметри рівноважної сорбції, розраховані з лінеаризованого рівняння Фрейндліха, а також нелінійного регресійного аналізу рівнянь Редліха-Петерсона та БЕТ, представлено у Таблиці 4.

**Таблиця 4.** Параметри рівноважної сорбції солей жовчних кислот мезопористими органокремнеземами, розраховані за моделями Фрейндліха, Редліха-Петерсона та БЕТ

Органокремнезем		NH <sub>2</sub> -MCM-41				SA-NH <sub>2</sub> -MCM-41			
Сорбат		NaC		NaTC		NaC		NaTC	
Кислотність середовища		pH 5.0	pH 7.4	pH 5.0	pH 7.4	pH 5.0	pH 7.4	pH 5.0	pH 7.4
<b>Модель Фрейндліха</b>	$K_F$	0.091	0.077	0.166	0.077	0.277	0.098	0.094	0.070
	$n$	0.505	0.897	0.751	1.212	1.518	0.947	3.717	1.240
	$R^2$	0.646	0.784	0.943	0.941	0.930	0.807	0.962	0.606
<b>Модель Редліха-Петерсона</b>	$K_R$	0.061	0.091	0.130	0.110	1.705·10 <sup>2</sup>	0.124	0.011	0.198
	$a_R$	6.674·10 <sup>-4</sup>	0.127	0.191	4.021·10 <sup>-6</sup>	273.554	1·10 <sup>-14</sup>	9.664	0.204
	$\beta$	1·10 <sup>-12</sup>	1·10 <sup>-16</sup>	1·10 <sup>-16</sup>	4.1·10 <sup>-9</sup>	4.207·10 <sup>-15</sup>	1·10 <sup>-8</sup>	0.648	1·10 <sup>-16</sup>
<b>Модель БЕТ</b>	$R^2$	0.529	0.705	0.790	0.914	0.932	0.452	0.955	0.480
	$K_S$	0.089	0.059	2.832	82.704	192.704	2.257	515.718	0.738
	$K_L$	3.787	2.414	2.772	3.360	5.684	4.607	2.656	3.801
$A_{\text{ривн}} = \frac{A_m K_S C_{\text{ривн}}}{(1 - K_L C_{\text{ривн}})(1 - K_L C_{\text{ривн}} + K_S C_{\text{ривн}})}$	$A_m$	0.016	0.290	0.014	0.007	0.021	0.001	0.034	0.017
	$R^2$	0.999	0.946	0.989	0.988	0.932	0.975	0.980	0.984

$A_{\text{ривн}}$  – сорбційна ємність при встановленні рівноваги, мкмоль/м<sup>2</sup>;  $C_{\text{ривн}}$  – рівноважна концентрація сорбату в розчині, ммоль/л;  $A_m$  – сорбційна ємність моношару, мкмоль/м<sup>2</sup>;  $K_F$  – константа Фрейндліха, 1/м<sup>2</sup>;  $1/n$  – міра інтенсивності сорбції, що може набувати значень від 0 до 1;  $K_R$  та  $a_R$  – константи ізотерми Редліха-Петерсона, л/м<sup>2</sup> та л/ммоль відповідно;  $\beta$  – експонента, що набуває значень від 0 до 1 (сорбційна модель відповідає моделі Ленгмюра при  $\beta = 1$  або закону Генрі при  $\beta = 0$ ).  $K_S$  – константа, що відображає енергію взаємодії з поверхнею, л/ммоль;  $K_L$  – константа рівноваги процесу сорбції-десорбції, л/ммоль

Значення коефіцієнтів кореляції при нелінійному моделюванні експериментальних результатів за рівнянням БЕТ значно перевищують величини, одержані з використанням рівнянь Фрейндліха та Редліха-Петерсона. У той час як ізотерма Фрейндліха представляє сорбцію лише на гетерогенній поверхні органокремнеземів [56], а модель Редліха-Петерсона придатна

для опису сорбційного процесу, що поєднує особливості гомогенної та гетерогенної поверхні [57], рівняння БЕТ стосується багаточислової сорбції з рідкої фази [58, 59]. Значна розбіжність між величинами  $R^2$  доводить, що моделі Фрейндліха та Редліха-Петерсона не можуть належним чином описати експериментальні дані рівноважної сорбції. Модель БЕТ передбачає

полімолекулярну сорбцію на поверхні і дає найвищі значення коефіцієнту кореляції. Оскільки сорбцію солей жовчних кислот проводили з розбавлених розчинів для запобігання процесу міцелоутворення, концентрація NaC та NaTC у розчині менша, ніж кількість поверхневих функціональних груп, та недостатня для формування полішарів на поверхні синтезованих органокремнеземних сорбентів. Можна припустити, що в даному випадку мають місце сорбційні процеси кооперативного характеру, які приводять до формування окремо розташованих супрамолекулярних структур.

### ВИСНОВКИ

У результаті золь-гель конденсації структуроутворюючих силанів у присутності міцел довголанцюгової четвертинної амонієвої солі як темплату було одержано мезопористі органокремнеземні матеріали типу MCM-41 з поверхневими 3-амінопропілними, а також 3-амінопропілними і стероїдними групами. Методами низькотемпературної адсорбції-десорбції азоту та рентгенівської дифракції доведено, що введення SA-силану у золь-гель синтез сприяє формуванню гексагонально впорядкованої мезопористої будови та приводить до збільшення питомої поверхні і звуження діаметра пор синтезованого органокремнезему. Сорбцію солей жовчних кислот вивчали в залежності від тривалості

контакту, кислотності середовища та рівноважної концентрації адсорбату. Встановлено, що сорбційна рівновага при контакті NH<sub>2</sub>-MCM-41 та SA-NH<sub>2</sub>-MCM-41 з розчинами солей жовчних кислот з pH 5.0 та 7.4 встановлюється протягом 2–4 год та описується кінетичною моделлю псевдо-другого порядку. Максимальне вилучення холату та таурохолату натрію з фосфатних буферних розчинів досягається при pH~5 та pH~2 відповідно, де відбувається перекривання pH-інтервалів протонування 3-амінопропілних груп та дисоціації жовчних кислот. Введення стероїдних груп у поверхневий шар органокремнезему приводить до помітного збільшення сорбційної здатності SA-NH<sub>2</sub>-MCM-41, особливо в області початкових рівноважних концентрацій при pH 5, що не характерно для NH<sub>2</sub>-MCM-41 з іммобілізованими 3-амінопропілними групами. Аналіз експериментально одержаних ізотерм з використанням моделей сорбції Фрейндліха, Редліха-Петерсона та БЕТ дає підстави припустити формування острівкових супрамолекулярних структур, утворених аніонами жовчних кислот, в оточенні поверхневих стероїдних груп. В цілому, SA-NH<sub>2</sub>-MCM-41 має кращу сорбційну здатність по відношенню до NaC та NaTC, порівняно з NH<sub>2</sub>-MCM-41, та є перспективним для діагностики чи лікування гіперхолестеринемії.

## Influence of surface steroid groups on sorption of salts of bile acids by mesoporous organosilicas

N.V. Roik, L.A. Belyakova

*Chuiiko Institute of Surface Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine  
17 General Naumov Str., Kyiv, 03164, Ukraine, roik\_nadya@ukr.net*

*Regulation of enterohepatic circulation of bile acids in human body is actual task to overcome cardiovascular diseases. The aim of this work was to create biocompatible sorbents with improved sorption ability in relation to bile acids. Mesoporous organosilicas of MCM-41 type with chemically grafted 3-aminopropyl and steroid groups were obtained by sol-gel condensation of tetraethyl orthosilicate and functional silanes in the presence of template cetyltrimethylammonium bromide. Porous structure of synthesized organosilicas was characterized by low-temperature nitrogen adsorption-desorption and X-ray diffraction analysis. Formation of typical for MCM-41 hexagonal arrangement of cylindrical mesopores was confirmed. Structural parameters of synthesized silica materials were calculated. The influence of surface steroid groups on sorption ability of organosilicas was studied*

on example of bile salts (sodium cholate and taurocholate) in dependence of duration of contact, acidity of medium, and equilibrium concentration. Analysis of kinetic parameters of sorption estimated by Lagergren and Ho-McKey models confirms the proceeding of pseudo-second order process. The most effective sorption of sodium cholate and taurocholate was observed at  $pH \sim 5$  and  $pH \sim 2$ , respectively, where the overlapping of  $pH$  regions of 3-aminopropyl groups protonation and bile acids dissociation takes place. Analysis of experimentally obtained isotherms by use of Freundlich, Redlich-Peterson, and BET models was carried out. It has been found that protonated amino groups are the main sorption centers of bile acids protolytic forms by synthesized aminosilica in  $pH$  range from 1 to 8. Introduction of steroid groups in surface layer at sol-gel synthesis leads to the increase of bile salts sorption due to the cooperative interactions with formation of supramolecular structures in the surface layer of organosilica. Obtained results prove prospects of usage of organosilica sorbents with surface steroid groups for regulation of bile acids content in human body.

**Keywords:** sol-gel synthesis, MCM-41, chemical modification, steroid groups, bile salts, sorption

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния / Под ред. Чуйко А.А. – Київ: Наукова думка, 2003. – 415 с.
2. Jeelani P.G., Mulay P., Venkat R., Ramalingam C. Multifaceted application of silica nanoparticles. A review // Silicon. – 2020. – V. 12. – P. 1337–1354.
3. Zhou X., Zhang N., Mankoci S., Sahai N. Silicates in orthopedics and bone tissue engineering materials // J. Biomed. Mat. Res. A. – 2017. – V. 105A, N 7. – P. 2090–2102.
4. Beck J.S., Vartuli J.C., Roth W.J. et al. A new family of mesoporous molecular sieves prepared with liquid crystal templates // J. Am. Chem. Soc. – 1992. – V. 114, N 27. – P. 10834–10843.
5. Li Z., Barnes J.C., Bosoy A. et al. Mesoporous silica nanoparticles in biomedical applications // Chem. Soc. Rev. – 2012. – V. 41, N 7. – P. 2590–2605.
6. Manzano M., Vallet-Regi M. Mesoporous silica nanoparticles in nanomedicine applications // J. Mater. Sci. Mater. Med. – 2018. – V. 29, N 5. – P. 65–78.
7. Niculescu V.-C. Mesoporous Silica nanoparticles for bio-applications // Front. Mater. – 2020. – V. 7. – P. 36.
8. Ghaferi M., Esfahani M.K.M., Raza A. et al. Mesoporous silica nanoparticles: synthesis methods and their therapeutic use-recent advances // J. Drug Targeting. – 2021. – V. 29, N 2. – P. 131–154.
9. Wang Y., Zhao Q., Han N. et al. Mesoporous silica nanoparticles in drug delivery and biomedical applications // Nanomedicine. – 2015. – V. 11, N 2. – P. 313–327.
10. Jain P., Hassan N., Iqbal Z., Dilnawaz F. Mesoporous silica nanoparticles: A versatile platform for biomedical applications // Recent Pat. Drug Deliv. Formul. – 2018. – V. 12, N 4. – P. 228–237.
11. Hofmann A.F. The enterohepatic circulation of bile acids in mammals: form and functions // Front. Biosci. – 2009. – V. 14, N 7. – P. 2584–2598.
12. Watkins J.B., Klaassen C.D. Absorption, enterohepatic circulation, and fecal excretion of toxicants. In: Comprehensive toxicology (McQueen CA Ed). – V. 10. – Oxford: Elsevier, 2010. – P. 77–91.
13. Dawson P.A., Karpen S.J. Intestinal transport and metabolism of bile acids // J. Lipid. Res. – 2015. – V. 56, N 6. – P. 1085–1099.
14. Hofmann A.F. Bile acids: The good, the bad, and the ugly // News Physiol. Sci. – 1999. – V. 14. – P. 24–29.
15. Hageman J., Herrema H., Groen A.K., Kuipers F. A role of the bile salt receptor FXR in atherosclerosis // Arterioscler., Thromb., Vasc. Biol. – 2010. – V. 30, N 8. – P. 1519–1528.
16. Meissner M., Wolters H., de Boer R.A. et al. Bile acid sequestration normalizes plasma cholesterol and reduces atherosclerosis in hypercholesterolemic mice. No additional effect of physical activity // Atherosclerosis. – 2013. – V. 228, N 1. – P. 117–123.
17. Bergheanu S.C., Bodde M.C., Jukema J.W. Pathophysiology and treatment of atherosclerosis. Current view and future perspective on lipoprotein modification treatment // Neth. Heart J. – 2017. – V. 25, N 4. – P. 231–242.
18. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Т. 1, 2. – Харьков: Торсинг, 1997. – 560 с.
19. Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G. et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR) // Eur. Heart J. – 2011. – V. 32, N 14. – P. 1769–1818.

20. Haratake M., Ogawa N., Sugii A. Sorption characteristics of anion-exchange resins possessing w-oxoalkyl or w-hydroxyalkyl spacer for bile acids // *Anal. Sci.* – 1989. – V. 5. – P. 687–690.
21. Chen J., Han W., Chen J. et al. High performance of a unique mesoporous polystyrene-based adsorbent for blood purification // *Regen. Biomater.* – 2017. – V. 4, N 1. – P. 31–37.
22. Sun L., Duan R., Fan Y. et al. Preparation of magnetic mesoporous epoxy resin by initiator-free ring-opening polymerization for extraction of bile acids from humanserum // *J. Chromatogr. A.* – 2020. – V. 1609. – P. 460448–460458.
23. Krasopoulos J.C., De Bari V.A., Needle M.A. The adsorption of bile salts on activated carbon // *Lipids.* – 1980. – V. 15. – P. 365–370.
24. Sasaki Y., Miyassu Y.-I., Lee S. et al. The adsorption behavior of four bile salt species on activated carbon in water at 30 °C // *Colloids Surf. B.* – 1996. – V. 7, N 3–4. – P. 181–188.
25. Yi R., Song Y., Wu C. et al. Preparation of nitrogen-doped mesoporous carbon for the efficient removal of bilirubin in hemoperfusion // *ACS Appl. Bio. Mater.* – 2020. – V. 3, N 2. – P. 1036–1043.
26. Nichifor M., Zhu X., Baille W. et al. Bile acid sequestrants based on cationic dextran hydrogel microspheres. 2. Influence of the length of alkyl substituents at the amino groups of the sorbents on the sorption of bile salts // *J. Pharm. Sci.* – 2001. – V. 90, N 6. – P. 681–689.
27. Kazlauskė J., Ramanauskienė K., Liesienė J. Binding of bile acids by cellulose-based cationic adsorbents // *Cellul. Chem. Technol.* – 2014. – V. 48, N 1–2. – P. 11–17.
28. Zhu X., Wen Y., Wang L. et al. Binding of sodium cholate in-vitro by cationic microfibrillated cellulose // *Ind. Eng. Chem. Res.* – 2014. – V. 53, N 48. – P. 18508–18513.
29. Shen J., Yang X., Sun X. et al. Amino-functionalized cellulose: a novel and high-efficiency scavenger for sodium cholate sorption // *Cellulose.* – 2020. – V. 7. – P. 4019–4028.
30. Clas S.D. Increasing the in vitro bile acid binding capacity of diethylaminoethylcellulose by quaternization // *J. Pharm. Sci.* – 1991. – V. 80, N 9. – P. 891–894.
31. Goto J., Hasegawa M., Kato H., Nambara T. A new method for simultaneous determination of bile acids in human bile without hydrolysis // *Clin. Chim. Acta.* – 1978. – V. 87, N 1. – P. 141–147.
32. Bloch C.A., Watkins J.B. Determination of conjugated bile acids in human bile and duodenal fluid by reverse-phase high-performance liquid chromatography // *Lipid. Res.* – 1978. – V. 19, N 4. – P. 510–513.
33. Raedsch R., Hofmann A.F., Tserng K.-Y. Separation of individual sulfated bile acid conjugates as calcium complexes using reversed-phase partition thin-layer chromatography // *J. Lipid. Res.* – 1979. – V. 20, N 6. – P. 796–800.
34. Belyakova L.A., Besarab L.N., Roik N.V. et al. Designing of the centers for adsorption of bile acids on a silica surface // *J. Colloid Interface Sci.* – 2006. – V. 294, N 1. – P. 11–20.
35. Roik N.V., Belyakova L.A. Adsorption of cholic acid on surface of organosilicas containing chemically bound quaternary ammonium groups // *Russ. J. Phys. Chem. A.* – 2006. – V. 80. – P. 1105–1109.
36. Belyakova L.A., Besarab L.N. The influence of the structure of the surface of hydrophilic-hydrophobic silicas on the adsorption of cholic acid // *Russ. J. Phys. Chem. A.* – 2007. – V. 81. – P. 1537–1541.
37. Belyakova L.A., Varvarin A.M., Roik N.V. Direct chemical assembly of quaternary ammonium groups on a surface of highly dispersed silica // *Appl. Surf. Sci.* – 2006. – V. 253, N 2. – P. 784–791.
38. Strand J., Lewis R., Wissman C., Carr S. Synthesis and characterization of selective mesoporous sol-gel silica sorbent for detection of estrone in wastewater via molecularly imprinted solid phase extraction // *Int. J. Separ. Environ. Sci.* – 2012. – V. 1, N 1. – P. 37–54.
39. Budnyak T.M., Vlasova N.N., Golovkova L.P. et al. Bile acids adsorption by chitosan-fumed silica enterosorbent // *Colloid Interface Sci. Commun.* – 2019. – V. 32. – P. 100194.
40. Roda A., Hofmann A.F., Mysels K.J. The influence of bile salt structure on self-association in aqueous solution // *J. Biol. Chem.* – 1983. – V. 258, N 10. – P. 6362–6370.
41. Carey M.C., Small D.M. Micelle formation by bile salts. Physical-chemical and thermodynamic considerations // *Arch. Intern. Med.* – 1972. – V. 130, N 4. – P. 506–527.
42. Staab H.A. Syntheses using heterocyclic amides (azolides) // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 1962. – V. 1, N 7. – P. 351–367.
43. Barrett E.P., Joyner L.G., Halenda P.H. The determination of pore volume and area distributions in porous substances. I. Computations from nitrogen isotherms // *J. Am. Chem. Soc.* – 1951. – V. 73, N 1. – P. 373–380.
44. Neimark A.V., Ravikovitch P.I., Grun M. et al. Pore size analysis of MCM-41 type adsorbents by means of nitrogen and argon adsorption // *J. Colloid Interface Sci.* – 1998. – V. 207, N 1. – P. 159–169.
45. Gregg S.H., Sing K.S. Adsorption, surface area and porosity. – New York: Academic Press, 1967. – 124 p.

46. Bragg W.L. The diffraction of short electromagnetic waves by a crystal // *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*. – 2013. – V. 17. – P. 43–57.
47. Fenelonov V.B., Romannikov V.N., Derevyankin A.Yu. Mesopore size and surface area calculations for hexagonal mesophases (types MCM-41, FSM-16, etc.) using low-angle XRD and adsorption data // *Microporous Mesoporous Mater.* – 1999. – V. 28, N 1. – P. 57–72.
48. Punammi П.О., Попова Р.А., Казан Т.Б., Бехтерева З.А. Спектрофотометрическое определение желчных кислот // *Вопросы мед. химии*. – 1969. – Т. 15, № 5. – С. 630–633.
49. Belyakova L.A., Besarab L.N., Roik N.V. et al. Designing of the centers for adsorption of bile acids on a silica surface // *J. Colloid Interface Sci.* – 2006. – V. 294, N 1. – P. 11–20.
50. Van Der Voort P., Ravikovitch P.I., De Jong K.P. et al. A new templated ordered structure with combined micro- and mesopores and internal silica nanocapsules // *J. Phys. Chem. B*. – 2002. – V. 106, N 23. – P. 5873–5877.
51. Thommes M., Smarsly B., Groenewolt M. et al. Adsorption hysteresis of nitrogen and argon in pore networks and characterization of novel micro- and mesoporous silicas // *Langmuir*. – 2006. – V. 22, N 2. – P. 756–764.
52. Lai W., Yang S., Jiang Y. et al. Artifact peaks of pore size distributions caused by unclosed sorption isotherm and tensile strength effect // *Adsorption*. – 2020. – V. 26. – P. 633–644.
53. Landers J., Gor G.Yu., Neimark A.V. Density functional theory methods for characterization of porous materials // *Colloid. Surf. A*. – 2013. – V. 437. – P. 3–32.
54. Reddy B.S., Watanabe K., Sheinfil A. Effect of dietary wheat bran, alfalfa, pectin and carrageenan on plasma cholesterol and fecal bile acid and neutral sterol excretion in rats // *J. Nutr.* – 1980. – V. 110, N 6. – P. 1247–1254.
55. Evans D.F., Pye G., Bramley R. et al. Measurement of gastrointestinal pH profiles in normal ambulant human subjects // *Gut*. – 1988. – V. 29, N 8. – P. 1035–1041.
56. Freundlich H. *Kapillarchemie: Eine Darstellung der Chemie der Kolloide und verwandter Gebiete*. – Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig, 1909.
57. Redlich O., Peterson D.L. A useful adsorption isotherm // *J. Phys. Chem.* – 1959. – V. 63, N 6. – P. 1024–1026.
58. Gritti F., Guiochon G. New thermodynamically consistent competitive adsorption isotherm in RPLC // *J. Colloid Interface Sci.* – 2003. – V. 264. – P. 43–59.
59. Ebadi A., Mohammadzadeh J.S.S., Khudiev A. What is correct form of BET isotherm for modeling liquid phase adsorption? // *Adsorption*. – 2009. – V. 15. – P. 65–73.

#### REFERENCES

1. Chuiko A.A. (Ed.) *Medicinal chemistry and clinical use of silicon dioxide*. (Kyiv: Naukova Dumka, 2003). [in Russian].
2. Jeelani P.G., Mulay P., Venkat R., Ramalingam C. Multifaceted application of silica nanoparticles. A review. *Silicon*. 2020. **12**: 1337.
3. Zhou X., Zhang N., Mankoci S., Sahai N. Silicates in orthopedics and bone tissue engineering materials. *J. Biomed. Mat. Res. A*. 2017. **105A**(7): 2090.
4. Beck J.S., Vartuli J.C., Roth W.J., Leonowicz M.E., Kresge C.T., Schmitt K.D., Chu C.T.-W., Olson D.H., Sheppard E.W., McCullen S.B., Higgins J.B., Schlenker J.L. A new family of mesoporous molecular sieves prepared with liquid crystal templated. *J. Am. Chem. Soc.* 1992. **114**(27): 10834.
5. Li Z., Barnes J.C., Bosoy A., Stoddart J.F., Zink J.I. Mesoporous silica nanoparticles in biomedical applications. *Chem. Soc. Rev.* 2012. **41**(7): 2590.
6. Manzano M., Vallet-Regi M. Mesoporous silica nanoparticles in nanomedicine applications. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2018. **29**(5): 65.
7. Niculescu V.-C. Mesoporous silica nanoparticles for bio-applications. *Front. Mater.* 2020. **7**: 36.
8. Ghaferi M., Esfahani M.K.M., Raza A., Al Harthi S., Shahmabadi H.E., Alavi S.E. Mesoporous silica nanoparticles: synthesis methods and their therapeutic use-recent advances. *J. Drug Targeting*. 2021. **29**(2): 131.
9. Wang Y., Zhao Q., Han N., Bai L., Li J., Liu J., Che E., Hu L., Zhang Q., Jiang T., Wang S. Mesoporous silica nanoparticles in drug delivery and biomedical applications. *Nanomedicine*. 2015. **11**(2): 313.
10. Jain P., Hassan N., Iqbal Z., Dilnawaz F. Mesoporous silica nanoparticles: A versatile platform for biomedical applications. *Recent Pat. Drug Deliv. Formul.* 2018. **12**(4): 228.
11. Hofmann A.F. The enterohepatic circulation of bile acids in mammals: form and functions. *Front. Biosci.* 2009. **14**(7): 2584.

12. Watkins J.B., Klaassen C.D. Absorption, enterohepatic circulation, and fecal excretion of toxicants. In: *Comprehensive toxicology*. (Oxford: Elsevier, 2010).
13. Dawson P.A., Karpen S.J. Intestinal transport and metabolism of bile acids. *J. Lipid. Res.* 2015. **56**(6): 1085.
14. Hofmann A.F. Bile acids: The good, the bad, and the ugly. *News Physiol. Sci.* 1999. **14**: 24.
15. Hageman J., Herrema H., Groen A.K., Kuipers F. A role of the bile salt receptor FXR in atherosclerosis. *Arterioscler., Thromb., Vasc. Biol.* 2010. **30**(8): 1519.
16. Meissner M., Wolters H., de Boer R.A., Havinga R., Boverhof R., Bloks V.W., Kuipers F., Groen A.K. Bile acid sequestration normalizes plasma cholesterol and reduces atherosclerosis in hypercholesterolemic mice. No additional effect of physical activity. *Atherosclerosis*. 2013. **228**(1): 117.
17. Bergheanu S.C., Bodde M.C., Jukema J.W. Pathophysiology and treatment of atherosclerosis. Current view and future perspective on lipoprotein modification treatment. *Neth. Heart J.* 2017. **25**(4): 231.
18. Mashkovsky M.D. *Medicines*. (Kharkov: Torsing, 1997). [in Russian].
19. Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G., Graham I., Taskinen M.-R., Wiklund O., Agewall S., Alegria E., Chapman M.J., Durrington P., Erdine S., Halcox J., Hobbs R., Kjekshus J., Filardi P.P., Riccardi G., Storey R.F., Wood D. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR). *Eur. Heart J.* 2011. **32**(14): 1769.
20. Haratake M., Ogawa N., Sugii A. Sorption characteristics of anion-exchange resins possessing w-oxoalkyl or w-hydroxyalkyl spacer for bile acids. *Anal. Sci.* 1989. **5**: 687.
21. Chen J., Han W., Chen J., Zong W., Wang W., Wang Y., Cheng G., Li C., Ou L., Yu Y. High performance of a unique mesoporous polystyrene-based adsorbent for blood purification. *Regen. Biomater.* 2017. **4**(1): 31.
22. Sun L., Duan R., Fan Y., Chen X.-Z., Peng C., Zheng C., Dong L.-Y., Wang X.-H. Preparation of magnetic mesoporous epoxy resin by initiator-free ring-opening polymerization for extraction of bile acids from humanserum. *J. Chromatogr. A.* 2020. **1609**: 460448.
23. Krasopoulos J.C., De Bari V.A., Needle M.A. The adsorption of bile salts on activated carbon. *Lipids*. 1980. **15**: 365.
24. Sasaki Y., Miyassu Y.-I., Lee S., Nagadome S., Igimi H., Sugihara G. The adsorption behavior of four bile salt species on activated carbon in water at 30°C. *Colloids Surf. B.* 1996. **7**(3-4): 181.
25. Yi R., Song Y., Wu C., Wei G., Yuan R., Chen Y., Ye G., Kowalewski T., Matyjaszewski K. Preparation of nitrogen-doped mesoporous carbon for the efficient removal of bilirubin in hemoperfusion. *ACS Appl. Bio. Mater.* 2020. **3**(2): 1036.
26. Nichifor M., Zhu X., Baille W., Cristea D., Carpov A. Bile acid sequestrants based on cationic dextran hydrogel microspheres. 2. Influence of the length of alkyl substituents at the amino groups of the sorbents on the sorption of bile salts. *J. Pharm. Sci.* 2001. **90**(6): 681.
27. Kazlauske J., Ramanauskienė K., Liesienė J. Binding of bile acids by cellulose-based cationic adsorbents. *Cellul. Chem. Technol.* 2014. **48**(1-2): 11.
28. Zhu X., Wen Y., Wang L., Li C., Cheng D., Zhang H., Ni Y. Binding of sodium cholate in-vitro by cationic microfibrillated cellulose. *Ind. Eng. Chem. Res.* 2014. **53**(48): 18508.
29. Shen J., Yang X., Sun X., Gong W., Ma Y., Liu L., Yao J. Amino-functionalized cellulose: a novel and high-efficiency scavenger for sodium cholate sorption. *Cellulose*. 2020. **7**: 4019.
30. Clas S.D. Increasing the in vitro bile acid binding capacity of diethylaminoethylcellulose by quaternization. *J. Pharm. Sci.* 1991. **80**(9): 891.
31. Goto J., Hasegawa M., Kato H., Nambara T. A new method for simultaneous determination of bile acids in human bile without hydrolysis. *Clin. Chim. Acta.* 1978. **87**(1): 141.
32. Bloch C.A., Watkins J.B. Determination of conjugated bile acids in human bile and duodenal fluid by reverse-phase high-performance liquid chromatography. *Lipid. Res.* 1978. **19**(4): 510.
33. Raedsch R., Hofmann A.F., Tserng K.-Y. Separation of individual sulfated bile acid conjugates as calcium complexes using reversed-phase partition thin-layer chromatography. *J. Lipid. Res.* 1979. **20**(6): 796.
34. Belyakova L.A., Besarab L.N., Roik N.V., Lyashenko D.Y., Vlasova N.N., Golovkova L.P., Chuiko A.A. Designing of the centers for adsorption of bile acids on a silica surface. *J. Colloid Interface Sci.* 2006. **294**(1): 11.
35. Roik N.V., Belyakova L.A. Adsorption of cholic acid on surface of organosilicas containing chemically bound quaternary ammonium groups. *Russ. J. Phys. Chem. A.* 2006. **80**: 1105.
36. Belyakova L.A., Besarab L.N. The influence of the structure of the surface of hydrophilic-hydrophobic silicas on the adsorption of cholic acid. *Russ. J. Phys. Chem. A.* 2007. **81**: 1537.
37. Belyakova L.A., Varvarin A.M., Roik N.V. Direct chemical assembly of quaternary ammonium groups on a surface of highly dispersed silica. *Appl. Surf. Sci.* 2006. **253**(2): 784.
38. Strand J., Lewis R., Wissman C., Carr S. Synthesis and characterization of selective mesoporous sol-gel silica



- sorbent for detection of estrone in wastewater via molecularly imprinted solid phase extraction. *Int. J. Separ. for Environ. Sci.* 2012. **1**(1): 37.
39. Budnyak T.M., Vlasova N.N., Golovkova L.P., Slabon A., Tertykh V.A. Bile acids adsorption by chitosan-fumed silica enterosorbent. *Colloid Interface Sci. Commun.* 2019. **32**: 100194.
  40. Roda A., Hofmann A.F., Mysels K.J. The influence of bile salt structure on self-association in aqueous solution. *J. Biol. Chem.* 1983. **258**(10): 6362.
  41. Carey M.C., Small D.M. Micelle formation by bile salts. Physical-chemical and thermodynamic considerations. *Arch. Intern. Med.* 1972. **130**(4): 506.
  42. Staab H.A. Syntheses using heterocyclic amides (azolides). *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1962. **1**(7): 51.
  43. Barrett E.P., Joyner L.G., Halenda P.H. The determination of pore volume and area distributions in porous substances. I. Computations from nitrogen isotherms. *J. Am. Chem. Soc.* 1951. **73**(1): 373.
  44. Neimark A.V., Ravikovitch P.I., Grun M., Schuth F., Unger K.K. Pore size analysis of MCM-41 type adsorbents by means of nitrogen and argon adsorption. *J. Colloid. Int. Sci.* 1998. **207**(1): 159.
  45. Gregg S.H., Sing K.S. *Adsorption, surface area and porosity.* (New York: Academic Press, 1967).
  46. Bragg W.L. The diffraction of short electromagnetic waves by a crystal. *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society.* 2013. **17**. P. 43.
  47. Fenelonov V.B., Romannikov V.N., Derevyankin A.Yu. Mesopore size and surface area calculations for hexagonal mesophases (types MCM-41, FSM-16, etc.) using low-angle XRD and adsorption data. *Microporous Mesoporous Mater.* 1999. **28**(1): 57.
  48. Ripatti P.O., Popova R.A., Kagan T.B., Bekhtereva Z.A. Spectrophotometric determination of bile acids. *Vopr. Med. Khim.* 1969. **15**(5): 630. [in Russian].
  49. Belyakova L.A., Besarab L.N., Roik N.V., Lyashenko D.Yu., Vlasova N.N., Golovkova L.P., Chuiko A.A. Designing of the centers for adsorption of bile acids on a silica surface. *J. Colloid Interface Sci.* 2006. **294**: 11.
  50. Van Der Voort P., Ravikovitch P.I., De Jong K.P., Benjelloun M., Van Bavel E., Janssen A.H., Neimark A.V., Weckhuysen B.M., Vansant E.F. A new templated ordered structure with combined micro- and mesopores and internal silica nanocapsules. *J. Phys. Chem. B.* 2002. **106**: 5873.
  51. Thommes M., Smarsly B., Groenewolt M., Ravikovitch P.I., Neimark A.V. Adsorption hysteresis of nitrogen and argon in pore networks and characterization of novel micro- and mesoporous silicas. *Langmuir.* 2006. **22**(2): 756.
  52. Lai W., Yang S., Jiang Y., Zhao F., Li Z., Zaman B., Fayaz M., Li X., Chen Y. Artefact peaks of pore size distributions caused by unclosed sorption isotherm and tensile strength effect. *Adsorption.* 2020. **26**: 633.
  53. Landers J., Gor G.Yu., Neimark A.V. Density functional theory methods for characterization of porous materials. *Colloid. Surf. A.* 2013. **437**: 3.
  54. Reddy B.S., Watanabe K., Sheinfil A. Effect of dietary wheat bran, alfalfa, pectin and carrageenan on plasma cholesterol and fecal bile acid and neutral sterol excretion in rats. *J. Nutr.* 1980. **110**(6): 1247.
  55. Evans D.F., Pye G., Bramley R., Clark A.G., Dyson T.J., Hardcastle J.D. Measurement of gastrointestinal pH profiles in normal ambulant human subjects. *Gut.* 1988. **29**(8): 1035.
  56. Freundlich H. *Kapillarchemie: Eine Darstellung der Chemie der Kolloide und verwandter Gebiete.* (Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig, 1909).
  57. Redlich O., Peterson D.L. A useful adsorption isotherm. *J. Phys. Chem.* 1959. **63**(6): 1024.
  58. Gritti F., Guiochon G. New thermodynamically consistent competitive adsorption isotherm in RPLC. *J. Colloid Interface Sci.* 2003. **264**: 43.
  59. Ebadi A., Mohammadzadeh J.S.S., Khudiev A. What is correct form of BET isotherm for modeling liquid phase adsorption? *Adsorption.* 2009. **15**: 65.

Надійшла 06.12.2022, прийнята 05.09.2023