

Є.П. Воронін¹, Л.П. Головкова¹, Л.В. Носач¹, С.Л. Лось²

ВПЛИВ ІЗОЕЛЕКТРИЧНОЇ ТОЧКИ ЖЕЛАТИНИ НА ЇЇ АДСОРБЦІЮ НА ПОВЕРХНІ НАНОКРЕМНЕЗЕМУ

¹ Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка Національної академії наук України
вул. Генерала Наумова, 17, Київ, 03164, Україна, E-mail: nosachlv@ukr.net

² Науково-виробниче підприємство ТОВ «Екокремній»
вул. Інтернаціональна, 32, Новозибків, Брянська обл., 243020, Росія

Спільними зусиллями хіміків, медиків і технологів проводяться дослідження зі створення на основі нанорозмірного кремнезему нових лікарських форм медичних сорбентів і комплексних препаратів, які проявляють не тільки детоксикаційну дію, а й мають антибактеріальні, ранозагоювальні, кровоспинні та інші важливі властивості. Одним з етапів таких досліджень є розробка нормативної документації.

Для контролю якості сорбента найчастіше використовують метод точкових вимірювань, відповідно до якого визначають величину адсорбції речовини-маркера в одній точці адсорбційної кривої. Придатність сорбентів на основі нанокремнезему до застосування визначається значенням адсорбційної ємності щодо желатини медичної. Інших вимог до процесу тестової адсорбції желатини сорбентом не наводиться, хоча відомо, що адсорбція білків залежить від рН розчину. Її максимальне значення досягається при значенні рН, що відповідає ізoeлектричній точці (pI) білка. Кожен білок можна характеризувати власною ізoeлектричною точкою. Вітчизняні і зарубіжні стандарти наводять лише значення «рН водних розчинів» желатини і не містять показника «ізоелектрична точка».

Мета роботи – вивчення впливу ізoeлектричної точки желатини на її адсорбцію на поверхні нанокремнезему при різних рН для оцінки придатності умов визначення адсорбційної активності медичних сорбентів на основі нанокремнезему.

У роботі досліджено адсорбцію трьох зразків желатини: А – харчової (pI = 4.3-4.8); Б – з каталогу «Merck» (pI = 4.3-4.8) і В – з каталогу «Fluka» (pI = 7.5-7.7) на поверхні нанокремнезему в діапазоні рН від 3 до 8. Було показано, що для зразків А й Б залежність має максимум при рН ~ 4.5-5; а для зразка В адсорбція монотонно зростає зі збільшенням рН. Відзначено, що при рН ~ 5 величини адсорбції для всіх зразків желатини виявилися приблизно рівними.

Проведено порівняння адсорбційної активності нанокремнезему щодо білків, визначеної з ізотерм і методом точкових вимірювань. Встановлено, що величина адсорбції желатини А на кремнеземі при $C_{\text{поч}} = 700 \text{ мг/100 мл}$ дорівнює значенню $A_{\text{сеп}}$, визначеному з ізотерм Ленгмюра. Це підтверджує придатність для даної системи методу точкових вимірювань для характеристики фармакологічної активності сорбентів на основі нанокремнезему.

Ключові слова: фармакологічна активність нанокремнезему, адсорбція желатини, ентеросорбент, ізoeлектрична точка

ВСТУП

На основі аморфного високодисперсного нанорозмірного кремнезему, більш відомого під торговою назвою «аеросил», у 80-ті роки минулого століття був створений пероральний медичний сорбент, який випускався або в даний час випускається під марками «Силікс», «Атоксіл», «Біле вугілля» (Україна) та «Полісорб МП» (Росія) [1-4]. Препарати, виготовлені на основі нанокремнезему, проявили високу ефективність при їх використанні в комплексному лікуванні гнійно-запальних, інфекційних, онкологічних

та інших захворювань [5-10]. Фармакологічна активність нанокремнезему обумовлена насамперед його здатністю швидко та у великій кількості сорбувати речовини білкової природи [11]. Значною мірою це залежить від того, що нанокремнезем, на відміну від інших сорбентів, є непористою речовиною.

Адсорбційна активність є головним показником для медичних сорбентів [12]. Для контролю якості сорбента найчастіше використовують метод точкових вимірювань, відповідно до якого визначають величину адсорбції речовини-маркера в одній точці адсорбційної кривої [13]. Придатність

ентеросорбентів на основі нанокремнезему до застосування визначається відповідно до вимог фармстатті [14] значенням адсорбційної ємності стосовно білка, такий використовується желатина медична.

Інших вимог до процесу тестової адсорбції желатини зразком сорбента не наводиться. У той же час добре відомо, що адсорбція білків залежить від ряду факторів, у тому числі від рН розчину. Як правило, її максимальне значення досягається при значенні рН, що відповідає ізoeлектричній точці білка [8, 9]. Ізоелектрична точка (pI) є дуже важливим параметром білка. Кожен білок характеризується власною ізоелектричною точкою. Значення pI залежить від співвідношення в молекулі білка між амінокислотами, що містять у радикалі карбоксильну групу, та амінокислотами, що містять в радикалі аміногрупу.

У промисловості желатину отримують шляхом термічної денатурації колагену, виділеного зі шкіри та кісток тварин. В залежності від типу попередньої обробки вихідного біологічного матеріалу – лужного або кислотного, існує два типи желатини. При кислотній обробці (желатина типу А) використовується свиняча шкіра, а при лужній обробці (желатина типу В) використовуються шкіра та кістки великої рогатої худоби. Виробничим процесом, видом і віком тварин обумовлені зміни в молекулярному складі желатини, отже, і деякі її властивості, в тому числі значення ізоелектричної точки [15].

Термін «Желатина медична» для фармстатті був узятий з X видання Державної фармакопеї, яка діяла у той час [16]. Однак у промисловості такий термін відсутній. Згідно ГОСТ, раніше в СРСР, а тепер в Україні, Білорусії та Росії випускалися і випускаються: а) «Желатина харчова. ГОСТ-11293-89», «Желатина харчова ТУ У 24.6-00418030-002-2007» й б) «Желатина-сировина для медичної промисловості. ГОСТ 23058-89» [17–19]. Практично всі показники в обох видів желатини однакові, основна відмінність полягає в мікробіологічних показниках – загальна забрудненість мікроорганізмами, зокрема, мезофілами й термофілами, та вміст желатинорозріджуючих бактерій. Слід зазначити, що як вітчизняні, так і зарубіжні стандарти (специфікації) не містять такого

показника як «ізоелектрична точка»; всюди наводяться тільки значення «рН водних розчинів» желатини.

В даний час спільними зусиллями хіміків, медиків і технологів проводяться дослідження зі створення на основі нанокремнезему нових лікарських форм медичних сорбентів і комплексних препаратів, які проявляють не тільки детоксикаційну дію, а й мають антибактеріальні, ранозагоювальні, кровоспинні та інші важливі властивості [20–28]. Одним з етапів таких досліджень є розробка нормативної документації.

Тому мета цієї роботи полягала у вивченні впливу такого параметра, як ізоелектрична точка желатини, на його адсорбцію на поверхні нанорозмірного кремнезему для оцінки того, наскільки умови визначення адсорбційної активності медичних сорбентів на основі непористого SiO₂ є адекватними.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Як сорбент був використаний фармакопейний нанокремнезем марки «Біосил», виробництва Калуського дослідного заводу Інституту хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України, який являє собою спеціально підготовлений високодисперсний нанорозмірний кремнезем з величиною питомої поверхні 300 м²/г і вмістом вільних силанольних груп ~ 0.80 ммоль/г. Значення рН 4 % мас. водної суспензії такого кремнезему становить 3.6–4.3 [29].

У дослідженнях були використані наступні різновиди желатини:

а) Желатина харчова по ТУ У 24.6-00418030-002-2007 (Україна). Одержують з кісток і м'якої колагенвмісної сировини від переробки шкіри великої рогатої худоби. Значення рН розчину при концентрації 1 % мас. знаходиться в діапазоні 5–7. (Зразок Желатина-1);

б) Желатина з каталогу «Merck» (Німеччина), що відповідає чистоті вимогам Європейської Фармакопеї (Gelatin powder food grade Ph Eur, BP, NF). Його показник «Bloom value» становить 80–120, що відповідає середній молекулярній масі 20000–25000. Значення рН розчину при

концентрації 1 % мас. знаходиться в діапазоні 3.8–7.6. (Зразок Желатина-2);

в) Желатина з каталогу «Fluka» (Німеччина), отримана зі свинячої шкіри (Gelatin from porcine skin). Значення рН розчину (67 мг/мл H_2O , 50 °С) знаходиться в діапазоні 3.8–7.6. (Зразок Желатина-3).

Дослідження адсорбції желатини на поверхні кремнезему проводили з водних розчинів із заданими значеннями рН в статичних умовах при кімнатній температурі. Для цього в колби, що містять по 200 мг кремнезему, наливали по 20 ± 0.05 мл розчину білка відомої концентрації (співвідношення сорбент-розчин становило 100 мг : 10 мл) і отриману суспензію перемішували. Для отримання необхідних значень рН розчину в нього додавали луг (0.01 М NaOH) або кислоту (0.01 М HCl) при постійному перемішуванні. Через 1 год контакту суспензію центрифугували при 8000 об/хв протягом 30 хв.

Величину адсорбції желатини розраховували за різницею його вихідної і рівноважної концентрацій в розчині до та після контакту з сорбентом. Рівноважну концентрацію желатини визначали

колориметрично за допомогою біуретової реакції. Оптичну густина одержаних біуретових розчинів вимірювали на спектрофотометрі Specord M-40 (Німеччина) в максимумі смуги поглинання $\lambda = 546$ нм.

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Визначення ізоелектричної точки зразків желатини. Визначення ізоелектричної точки желатини було проведено згідно зі стандартною методикою за помутнінням розчинів в залежності від рН у буферних розчинах: оцтовокислий натрій – оцтова кислота ($CH_3COONa - CH_3COOH$) [30]. Для цього були приготовані буферні суміші з різними значеннями рН. До 4 мл отриманих буферних розчинів додавали по 2 мл 1 % розчину желатини і ретельно перемішували. Потім відбирали по 1 мл отриманих сумішей і додавали до кожної по 2 мл етилового спирту. Через 5 хв фіксували значення оптичної густини D ($\lambda = 800$ нм) отриманих розчинів в кюветі 1 см на приладі «Specord M-40». Одержані залежності оптичної густини поглинання розчинів D від рН представлені на рис. 1.

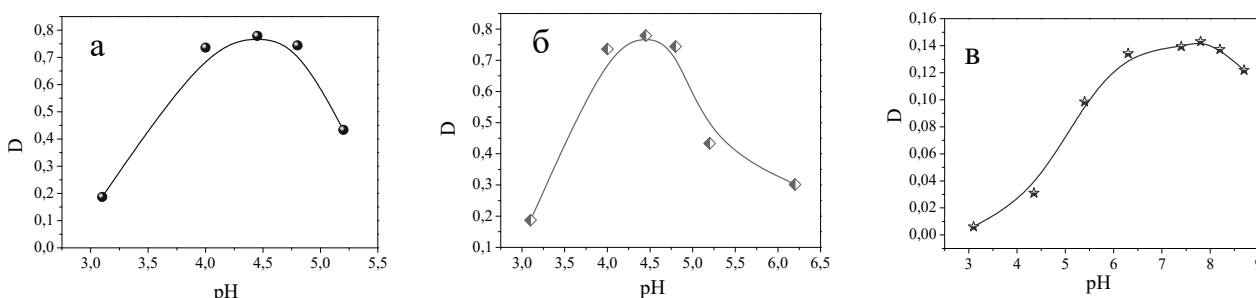


Рис. 1. Залежність оптичної густини D ($\lambda = 800$ нм) розчинів зразків желатини від рН: а – Желатина-1, б – Желатина-2, в – Желатина-3

Як випливає з наведених на рисунку залежностей, значення ізоелектричної точки зразків Желатин-1 і Желатин-2 знаходяться в межах рН 4.3–4.8, а значення рІ зразка Желатин-3 перевищує 7.4.

Вплив рН розчину на адсорбцію зразків Желатина-1, Желатина-2 та Желатина-3.

Адсорбцію желатини проводили в статичних умовах. Для цього до 10 мл 1 % розчину желатини додавали по 0.1 г сухої наважки високодисперсного кремнезему. Отримані суспензії ретельно перемішували на

магнітній мішалці і, шляхом додавання невеликих кількостей розчинів HCl або NaOH, надавали їм різні значення рН від 3 до 8. Через 1 год розчини центрифугували 30 хв при 8000 об/хв.

Одержані залежності величини адсорбції зразків желатини на поверхні нанокремнезему від рН наведені на рис. 2.

З отриманих даних випливає: для зразків Желатина-1 і Желатина-2, рІ яких становить 4.3–4.8, залежність має звичний дзвоноподібний вигляд з максимумом адсорбції при

pH, що дорівнює 4.5–5 (рис. 2 а, б); для зразка Желатина-3 (pI > 7) величина адсорбції монотонно зростає зі збільшенням pH суспензії до значення, що дорівнює 8 (рис. 2 в). При більш високих значеннях pH починається розчинення нанокремнезему, що ускладнює подальші вимірювання.

Слід зазначити одну важливу обставину – при pH ~ 5 величини адсорбції для всіх досліджуваних зразків желатини на поверхні нанокремнезему виявилися приблизно однакові.

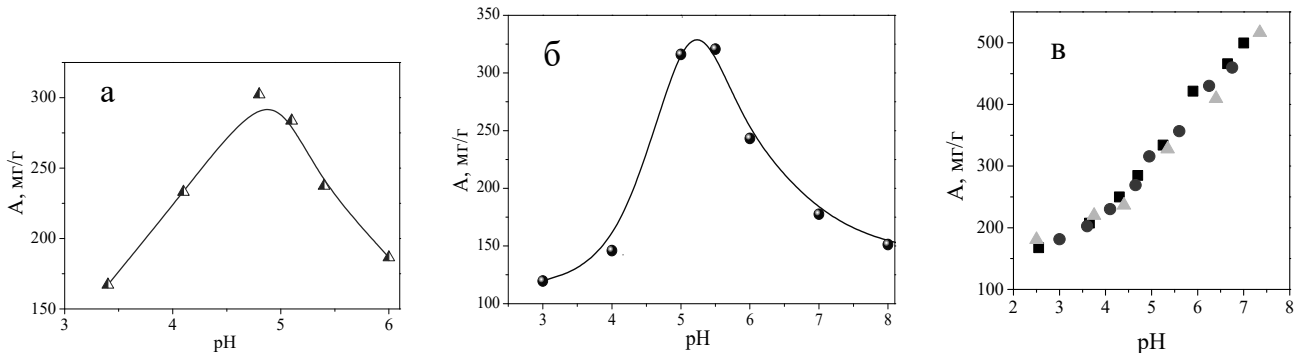


Рис. 2. Залежність адсорбції зразків желатини на поверхні нанокремнезему від pH розчинів: а – Желатина-1, б – Желатина-2, в – Желатина-3

Порівняння адсорбційної активності нанокремнезему, визначеної з ізотерм і методом точкових вимірювань. Ізотерми адсорбції білків, і в тому числі желатини, являють собою криві, які досягають насичення при певних концентраціях [31]. Такі ізотерми характерні для лєнгмюрівської мономолекулярної адсорбції і описуються рівнянням:

$$A = A_{\text{макс}} \cdot k \cdot C / (1 + k \cdot C), \quad (1)$$

де A і $A_{\text{макс}}$ – величини адсорбції розчиненої речовини відповідно при деякому значенні C і при заповненні всіх активних центрів поверхні; C – рівноважна концентрація розчиненої речовини; k – константа адсорбції, яка характеризує спорідненість адсорбованої речовини до поверхні.

В координатах C/A - C рівняння Ленгмюра записується у такій формі:

$$C/A = 1/(A_{\text{макс}} \cdot k) + C/A_{\text{макс}}, \quad (2)$$

а ізотерма має вигляд прямої лінії, що дозволяє розрахувати значення максимальної адсорбції ($A_{\text{макс}}$). Даний показник за визначенням відповідає ємності моношару.

Спрощено ділянку ізотерми адсорбції на відрізьку насичення можна розглядати як

утворення моношарового покриття. На цьому припущенні і ґрунтується метод точкових вимірювань, відповідно до якого визначають величину адсорбції речовини-маркера в одній точці відрізьку насичення адсорбційної кривої. Звісно, такий експрес-метод є дещо менш точним, ніж визначення із ізотерми адсорбції, тому, ми провели аналіз можливості його застосування. Нам слід було відповісти на питання про те, наскільки величина адсорбції в одній точці на відрізьку насичення збігається зі значенням $A_{\text{макс}}$.

Для визначення похибки вимірювання при однакових умовах було отримано 10 ізотерм адсорбції зразка Желатина-1 на поверхні нанокремнезему (рис. 3). При цьому значення pH суспензій не регулювали, а просто фіксували. Виявилось, що у всіх випадках значення pH встановлювалося в діапазоні 4.7–5.1.

Із отриманих ізотерм адсорбції Желатини-1 на поверхні нанокремнезему за рівнянням (2) були розраховані значення максимальної адсорбції (табл. 1), а також була визначена похибка вимірювань. У результаті математичної обробки наведених даних були отримані середні арифметичні значення вимірюваних величин $A_{\text{сер}}$, їх стандартне відхилення s і дисперсія розподілу s^2 [32].

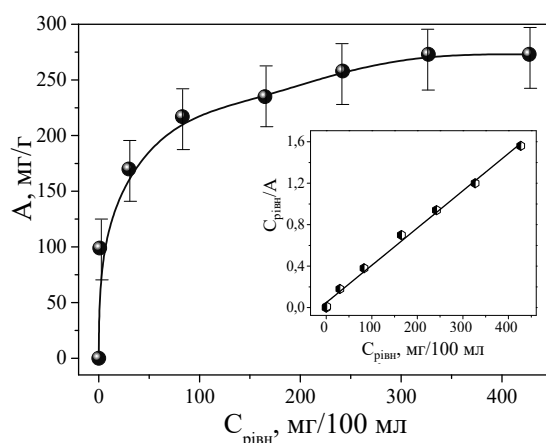


Рис. 3. Ізотерма адсорбції Желатини-1 на поверхні нанокремнезему. Вставка – лінеаризована форма ізотерми

Таблиця 1. Адсорбція Желатини-1 на поверхні нанокремнезему

№ досліду	Початкова концентрація желатини, мг/100 мл							$A_{\text{макс}}$, мг/г
	100	200	300	400	500	600	700	
Величина адсорбції желатини (A), мг/г								
1	100	162	218	254	282	280	283	285
2	100	162	185	222	237	246	243	252
3	100	182	241	225	253	264	277	272
4	99	162	212	225	248	260	268	270
5	99	167	207	240	267	280	281	288
6	100	189	245	227	258	271	289	280
7	100	162	226	247	272	293	278	289
8	100	181	235	243	248	271	250	257
9	100	162	218	254	282	280	283	300
10	95	165	185	214	237	281	277	282
$A_{\text{ср}}$	99.3	169.4	217.2	235.1	258.4	272.6	272.9	277.5

Одержані величини випадкової похибки вимірювання адсорбції (табл. 2) свідчать, що описана методика побудови ізотерм адсорбції желатини на поверхні нанорозмірного кремнезему дозволяє отримувати добре відтворювані результати.

З аналізу даних таблиць 1 і 2 випливає, що середнє значення величини адсорбції Желатини-1 на досліджуваному нанокремнеземі при початковій концентрації білка 600 і 700 мг в 100 мл розчину, з урахуванням довірчого інтервалу, рівне значенню $A_{\text{ср}}$, визначеному з ізотерм за рівнянням Ленгмюра. Це підтверджує придатність для даної системи методу точкових вимірювань, коли величину адсорбції речовини-маркера визначають в одній точці адсорбційної кривої.

Для порівняння було проведено визначення величини адсорбції Желатини-1 за методикою, описаною в фармстатті [14]. Для цього 0.2 г нанокремнезему помістили в конічну колбу і додали 25 мл 0.6 % розчину Желатини-1 (розчин А). В утвореній суспензії на 100 мл води припадає 0.8 г SiO_2 і 600 мг білка. Потім суспензію струшували на апараті для струшування протягом 30 хв і центрифугували 30 хв при 8000 об/хв. Після цього 5 мл центрифугату помістили в мірну колбу ємністю 25 мл, довели об'єм біуретовим реактивом Р [33] до мітки й перемішали. Через 30 хв визначили оптичну густину одержаного розчину на спектрофотометрі при довжині хвилі 560 нм в кюветі товщиною 10 мм.

Таблиця 2. Величини випадкової похибки вимірювання адсорбції желатину на поверхні нанокремнезему

	Початкова концентрація желатину, мг/г							A_{\max} , мг/г
	100	200	300	400	500	600	700	
$A_{\text{сер}}$	99.3	169.4	217.2	235.1	258.4	272.6	272.9	277.5
s	1.6	10.4	20.9	14.3	16.8	13.3	15.0	14.9
s^2	2.6	108.2	436.8	204.5	282.2	176.9	225	222
$s_m \alpha$	1.2	7.9	15.8	10.7	12.7	10.0	11.3	11.2
$A_{\text{сер}} \pm s_m \alpha$	99.3 ± 1.2	169.4 ± 7.9	217.2 ± 15.8	235.1 ± 10.7	258.4 ± 12.7	272.6 ± 10.0	272.9 ± 11.3	277.5 ± 11.2

Паралельно визначили оптичну густину розчину B робочого стандартного зразка (РСЗ) желатини, використовуючи як розчин порівняння біуретовий реактив Р.

Адсорбційну активність нанокремнезему (X , мг/г) визначили за формулою:

$$X = (D_0 - D_1) \cdot 6 \cdot 25 / D_0 \cdot 0.2$$

де D_0 – оптична густина розчину Б РСЗ желатини; D_1 – оптична густина розчину, який досліджується; 6 – маса желатини в 1 мл розчину А РСЗ в мг; 0.2 – маса наважки нанокремнезему в г; 25 – взято мл розчину А РСЗ.

Було проведено три визначення, які дали такі результати: 270, 284 і 276 мг/г, що узгоджується з результатами попередніх адсорбційних досліджень.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що для зразків желатини, значення ізоелектричної точки яких становить 4.3–4.8, залежність має

традиційний екстремальний характер з максимумом адсорбції при рН, що дорівнює 4.5–5; а для зразка желатини з рІ > 7 величина адсорбції монотонно зростає зі збільшенням рН суспензії до значення, що дорівнює восьми. При цьому зазначено, що при рН ~ 5 величини адсорбції для всіх зразків желатини виявилися приблизно однаковими.

2. Проведено порівняння адсорбційної активності нанокремнезему щодо білків, визначеної із ізотерм і методом точкових вимірювань. Встановлено, що величина адсорбції желатини з рІ = 4.3–4.8 на кремнеземі при $C_{\text{поч}} = 700$ мг/100 мл дорівнює значенню $A_{\text{сер}}$, визначеному з ізотерм Ленгмюра. Це підтверджує придатність для даної системи методу точкових вимірювань для характеристики фармакологічної активності ентеросорбентів на основі нанорозмірного кремнезему.

Influence of the isoelectric point of gelatin on its adsorption on nanosilica surface

E.P. Voronin, L.P. Golovkova, L.V. Nosach, S.L. Los

Chuiiko Institute of Surface Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine
17 General Naumov Str., Kyiv, 03164, Ukraine, nosachlv@ukr.net
Scientific-Production Company Ltd. "EcoKremniy"
32 International Str., Novozybkov, Bryansk region, 243020, Russia

The joint efforts of chemists, physicians and technologists conducting researches to create new medical sorbents and combined drugs based on nanosilica, which have not only a detoxifying effect, but also antibacterial, wound healing, hemostatic and other important properties. One of the stages of such a research is developing regulatory documentation.

To control the quality of the sorbent, the method of point measurements is most often used, according to it, the amount of adsorption of the marker substance at the single point of the adsorption curve is determined. The suitability of sorbents based on nanosilica for using is determined by the value of the adsorption capacity concerning to medical gelatin. No other requirements for the process of test adsorption of gelatin by the sorbent are given, although it is known that the adsorption of proteins depends on the pH of the solution. Its maximum value is reached at a pH value corresponding to the isoelectric point (pI) of the protein. Each protein can be characterized by its own isoelectric point. Domestic and foreign standards give only the value of "pH of aqueous solutions" of gelatin and do not contain the indicator "isoelectric point".

The aim of the work is to study the influence of the isoelectric point of gelatin on its adsorption on nanosilica surface at different pH to appreciate the suitability of conditions for determining the adsorption activity of medical sorbents based on nanosilica.

The adsorption of three samples of gelatin was examined in the work: A – edible gelatin (pI = 4.3–4.8); B – that from the catalog "Merck" (pI = 4.3–4.8) and C – that from the catalog "Fluka" (pI = 7.5–7.7) on nanosilica surface in the pH range from 3 to 8. It has been shown that for samples A and B the dependence has a maximum at pH ~ 4.5–5; and for sample C, the adsorption increases monotonically with increasing pH. It was noted that at pH ~ 5 the adsorption values for all gelatin samples were approximately equal. The adsorption activity of nanosilica concerning to proteins determined from the isotherms and the method of point measurements is compared. It has been found that the adsorption value of gelatin A onto the nanosilica at $C_{initial} = 700 \text{ mg/100 ml}$ is equal to the A_{ave} value determined by the Langmuir isotherms. This fact verifies the applicability of the method of point measurements for nanosilica/gelatin system to characterize the pharmacological activity of nanosilica based sorbents.

Keywords: pharmacological activity of nanosilica, gelatin adsorption, enterosorbent, isoelectric point

ЛІТЕРАТУРА

1. Чуйко А.А. Кремнеземы в медицине и биологии. – Киев-Ставрополь, 1993. – 259 с.
2. Полисорб [Электронный ресурс]. www.polisorb.ru
3. <https://orisilpharm.com/atoksyl>
4. http://omnifarma.kiev.ua/ru/produkcija/belij_ugol.html
5. Поляся Т.Л. Экспериментальное исследование гипополипдемического действия и безвредности энтеросорбента Полисорба: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Винница, 1992. – 18 с.
6. Штатько Е.И. Экспериментальное обоснование применения Полисорба в качестве средства лечения острых кишечных инфекций и вирусных гепатитов: дис. ... канд. мед. наук – Винница, 1993. – 166 с.
7. Тертишина О.В. Біосорбційні властивості високодисперсного кремнезему та експериментальне обґрунтування його використання в біохімічній практиці: автореф. дис. ... канд. мед. наук – Київ, 1994. – 17 с.
8. Геращенко И.И. Физико-химическое обоснование, разработка и изучение новых лекарственных средств на основе высокодисперсного кремнезема: автореф. дис. ... докт. фарм. наук – Винница, 1997. – 40 с.
9. Чуйко А.А. Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния. – Киев, Наукова думка, 2003. – 416 с.

10. *Chuiko O.O., Pentyuk O.O., Pogorelyi V.K.* Enterosorbent Silics: Properties and Clinical Application. Chapter 13. // Colloidal silica: fundamentals and applications. – Taylor & Francis Group, Boca Raton London New York, 2006. – P. 177–186.
11. *Николаев В.Г., Михаловский С.В., Гурина Н.М.* Современные энтеросорбенты и механизмы их действия // Эфферентная терапия. – 2005. – Т. 11, № 4. – С. 3–17.
12. ОФС.1.2.3.0021.15. Определение адсорбционной активности энтеросорбентов.
13. Доклиническое изучение энтеросорбентов: Методические рекомендации. Минздрав Украины. Гос. Экспертный центр МЗ Украины. – Киев, 2010. – 56 с.
14. ФС 42У–82/224–889–00 Силикс.
15. *Вейс А.* Макромолекулярная химия желатина. – Москва: Пищевая промышленность, 1971. – 443 с.
16. Желатин медицинский. ГФ СССР, X издание, Медицина, Москва. 1968. С. 331–333.
17. Желатин пищевой ГОСТ-11293-89.
18. Желатин пищевой ТУ У 24.6-00418030-002-2007.
19. Желатин-сырьё для медицинской промышленности. ГОСТ 23058-89.
20. *Nosach L.V., Voronin E.F., Pakhlov E.M. et al.* Chapter 7. Polymer modified nanosilica as a sorbent for medical applications // Biocompatible hybrid oxide nanoparticles for Human Health: from synthesis to applications. – Elsevier, 2019. – P. 105–124.
21. *Воронін Є.П., Носач Л.В., Пахлов Є.М. та ін.* Створення стабільних водних дисперсій нанорозмірного кремнезему як сорбційно-детоксикаційного засобу медичного призначення // Поверхність. – 2016. – Вып. 8(23). – С. 267–283.
22. *Nosach L.V., Voronin E.F., Pakhlov E.M. et al.* Nanoparticulate structures with glucose-derived char and compacted fumed silica in gaseous and aqueous media // Nanophysics, Nanomaterials, Interface Studies, and Applications. – Springer, 2017. – P. 729–742.
23. *Пат. 124890 U.* Спосіб визначення протимікробної активності композиту нанодисперсного кремнезему та полігексаметиленгуанідину гідрохлориду / Чекман І.С., Балко О.Б., Воронін Є.П., Дорошенко А.І., Дорошенко А.М. – Опубл. 2018.
24. *Пат. 117179 U.* Аплікаційний сорбційний засіб для лікування ранових інфекцій / Чернякова Г.М., Мінухін В.В., Воронін Є.П., Носач Л.В., Вовк О.О. – Опубл. 2018.
25. *Doroshenko A.I., Balko O.B., Voronin Ye.P. et al.* The in vitro antimicrobial activity of highly dispersed silica and polyhexamethylene guanidine hydrochloride composite for treating local infections // Клінічна фармація. – 2019. – V. 23, N 1. – P. 30–36.
26. *Voronin E.F., Nosach L.V., Gun'ko V.M., Charnas B.* Geometric and mechano-sorption modification of fumed nanosilica in the gaseous dispersion media // Physics and Chemistry of Solid State. – 2019. – V. 20, N 1. – P. 22–26.
27. *Klonos P.A., Nosach L.V., Voronin E.F. et al.* Glass Transition and Molecular Dynamics in Core-Shell type Nanocomposites Based on Fumed Silica and Polysiloxanes: Comparison between Poly(dimethylsiloxane) and Poly(ethylhydrosiloxane) // J. Phys. Chem. C. – 2019. – V. 123, N 46. – P. 28427–28436.
28. *Voronina O.E., Malysheva M.L., Nosach L.V. et al.* A role of free silanol groups of nanosilica surface in interaction with poly(vinyl pyrrolidone) // Annales Universitatis Mariae Curie-Sklodowska, sectio AA Chemia. – 2017. – V. 72, N 2. – P. 51–66.
29. Біосил. ТУ У.05540209.044-2001.
30. *Резяпкин В.И., Слышенков В.С., Заводник И.Б. и др.* Лабораторный практикум по биохимии и биофизике. – Гродно: ГрГУ, 2009.
31. *Фролов Ю.Г.* Курс коллоидной химии. – Москва: Химия, 1988. – 464 с.
32. *Гордон А., Форд Р.* Спутник химика: физико-химические свойства, методики, библиография. – Москва: Мир, 1976. – 541 с.
33. *Досон Р., Эллиот Д., Эллиот У., Джонс К.* Справочник биохимика. – Москва: Мир, 1991. – 544 с.

REFERENCES

1. *Chuiko A.A.* *Silica in medicine and biology.* (Kyiv-Stavropol, 1993). [in Russian].
2. www.polisorb.ru
3. <https://orisilpharm.com/atoksyl>
4. http://omnifarma.kiev.ua/ru/produkcija/belij_ugol.html
5. *Polesya T.L.* PhD (Med.) Thesis. (Vinnitsa, 1992). [in Russian].

6. Shtatko E.I. PhD (Med.) Thesis. (Vinnitsa, 1993). [in Russian].
7. Tertishna O.V. PhD (Med.) Thesis. (Kyiv, 1994). [in Ukrainian].
8. Gerashchenko I.I. Doctoral (Med.) Thesis. (Vinnitsa, 1997). [in Russian].
9. Chuiko A.A. *Medical Chemistry and Clinical Applications of Silicon Dioxide*. (Kyiv, Naukova Dumka, 2003). [in Russian].
10. Chuiko O.O., Pentyuk O.O., Pogorelyi V.K. Enterosorbent Silics: Properties and Clinical Application. Chapter 13. In: *Colloidal silica: fundamentals and applications*. (Taylor & Francis Group, Boca Raton London New York, 2006).
11. Nikolaev V.G., Mikhalovsky S.V., Gurina N.M. Modern enterosorbents and mechanisms of their action. *Efferent therapy*. 2005. **11**(4): 3. [in Russian].
12. Common pharmacopoeia article.1.2.3.0021.15. Determination of the adsorption activity of enterosorbents.
13. Preclinical study of enterosorbents. Regulatory Document of Ministry of Health of Ukraine. 2010.
14. Pharmacopoeia article 42U-82/224-889-00. Siliks.
15. Weiss A. *Macromolecular Chemistry of Gelatin*. (Moscow: Food industry, 1971).
16. Medical gelatin. GF USSR, X edition. (Moscow, Medicine, 1968).
17. Edible gelatine GOST 11293-89.
18. Edible gelatine TU U 24.6-00418030-002-2007.
19. Gelatin raw material for the medical industry GOST 23058-89.
20. Nosach L.V., Voronin E.F., Pakhlov E.M. Biocompatible hybrid oxide nanoparticles for Human Health: from synthesis to applications. Chapter 7. In: *Polymer modified nanosilica as a sorbent for medical applications*. (Elsevier, 2019).
21. Voronin E.P., Nosach L.V., Pakhlov E.M., Gun'ko V.M., Chekman I.S., Rudenko A.V., Osinnya L.M., Ivashenko M.N., Kravchuk B.O., Terpilowski K. Creation of stable aqueous dispersions of nanosized silica as a sorption-detoxification agent for medical purposes. *Surface*. 2016. **8**(23): 267. [in Ukrainian].
22. Nosach L.V., Voronin E.F., Pakhlov E.M., Charnas B., Skubiszewska-Zięba J., Skwarek E., Janusz W., Gun'ko V.M. Nanoparticulate structures with glucose-derived char and compacted fumed silica in gaseous and aqueous media. In: *Nanophysics, Nanomaterials, Interface Studies, and Applications*. (Springer, 2017).
23. Patent UA 124890. Chekman I.S., Balko O.B., Voronin E.P., Doroshenko A.I., Doroshenko A.M. The method of determining the antimicrobial activity of the composite of nanodispersed silica and polyhexamethylene guanidine hydrochloride. 2018.
24. Patent UA 117179. Chernyakova G.M., Minukhin V.V., Voronin E.P., Nosach L.V., Vovk O.O. Application sorption agent for the treatment of wound infections. 2018.
25. Doroshenko A.I., Balko O.B., Voronin Ye.P., Doroshenko A.M., Zaychenko G.V. The in vitro antimicrobial activity of highly dispersed silica and polyhexamethylene guanidine hydrochloride composite for treating local infections. *Clinical Pharmacy*. 2019. **23**(1): 30.
26. Voronin E.F., Nosach L.V., Gun'ko V.M., Charnas B. Geometric and mechano-sorption modification of fumed nanosilica in the gaseous dispersion media. *Physics and Chemistry of Solid State*. 2019. **20**(1): 22.
27. Klonos P.A., Nosach L.V., Voronin E.F., Pakhlov E.M., Kyritsis A., Pissis P. Glass Transition and Molecular Dynamics in Core-Shell type Nanocomposites Based on Fumed Silica and Polysiloxanes: Comparison between Poly(dimethylsiloxane) and Poly(ethylhydrosiloxane). *J. Phys. Chem. C*. 2019. **123**(46): 28427.
28. Voronina O.E., Malysheva M.L., Nosach L.V., Voronin E.F., Gun'ko V.M., Charnas B., Skubiszewska-Zięba J. A role of free silanol groups of nanosilica surface in interaction with poly(vinyl pyrrolidone). *Annales Universitatis Mariae Curie-Skłodowska, sectio AA Chemia*. 2017. **72**(2): 51.
29. Biosil. TU U.05540209.044-2001.
30. Rezyapkin V.I., Slyshenkov V.S., Zavodnik I.B., Burd' V.N., Sushko L.I., Romanchuk Ye.I., Karayedova L.M. *Laboratory workshop on biochemistry and biophysics*. (Grodno: GrSU, 2009). [in Russian].
31. Frolov Yu.G. *Colloidal Chemistry Course*. (Moscow: Chemistry, 1988). [in Russian].
32. Gordon A., Ford R. *Chemist's satellite: Pphysical and Chemical properties, Techniques, Bibliography*. (Moscow: Mir, 1976). [in Russian].
33. Dawson R., Elliott D., Elliott W., Jones K. *Data for Biochemical Research*. (Third Edition). (Oxford University Press: Oxford, 1986).

Received 31.05.2021, accepted 01.09.2021