

УДК 541.64:539.199

Л. В. Николайчик, В. П. Голубович, А. А. Ахрем,  
С. Л. Бендерская, Л. И. Валуев, Н. А. Платэ

## ИЗУЧЕНИЕ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕНОСА БИОЛОГИЧЕСКИХ МАКРОМОЛЕКУЛ В МАССООБМЕННИКАХ С БИОСПЕЦИФИЧЕСКИМ СОРБЕНТОМ

Проведено математическое моделирование процессов массопереноса в разработанном авторами массообменном сорбционном устройстве с гидрофильным биоспецифическим антипротеиназным сорбентом, обладающим практически идеально совместимой с кровью и другими биологическими жидкостями матрицей, на которой иммобилизован ингибитор протеиназ. Задача формулировалась в приближении диффузационного пограничного слоя для ламинарного потока исследуемой жидкости в плоскокарректильном щелевом канале с установившейся гидродинамикой. В качестве граничного условия выбрано уравнение адсорбции Ленгмюра. Краевую задачу решали полуинтегральным методом. Представленные результаты экспериментального исследования согласуются с результатами математического моделирования.

В настоящее время биоспецифические сорбенты на основе полимерных гидрогелей находят широкое применение в биохимии, биотехнологии и медицине, например в качестве гемосорбентов, предназначенных для селективного удаления из крови достаточно узкого круга токсичных соединений. Очевидно, что эффективность удаления ВМС зависит от таких параметров, как гидродинамический режим течения, физико-механические свойства гемосорбента, его совместимость с кровью, геометрическая форма и т. п., которые необходимо учитывать в расчетах оптимальной конструкции массообменного устройства. Исходя из весьма жестких требований к такому устройству (в частности, отсутствия травмы форменных элементов крови и минимального перепада давления на входе и выходе), наиболее благоприятным представляется использование массообменников на основе гидрогелевых сорбентов с каналами для тока крови.

В связи с этим цель настоящей работы – создание общей модели расчета процесса массопереноса при течении биологической жидкости через прямогольные каналы с сорбционными стенками и сравнение теоретического расчета с экспериментальным изучением массопереноса на примере гидрогелевого биоспецифического сорбента сериновых протеаз.

В качестве сорбента был использован спиртый полиакриламид с ковалентно иммобилизованным овомукоидом из белка утиных яиц [1]. Овомукоид – это гликопротеин с  $M=3 \cdot 10^4$ , способный образовывать прочные комплексы с сериновыми протеиназами. С учетом физико-химических и механических свойств сорбента была разработана технология получения тонких гидрогелевых пленок и создано массообменное устройство, представляющее собой конструкцию с плоскокарректильными стенками, между которыми протекает кровь.

Такие массообменные устройства могут найти применение, например, в медицине для избирательного удаления из крови, плазмы и других биологических жидкостей протеолитических ферментов, а также для предотвращения необратимого разрушения веществ белковой природы под действием протеолитических ферментов. Однако, учитывая особенности структуры и физические свойства гидрогелевых сорбентов, необходимы принципиально новые подходы к конструированию и расчету массообменных устройств, а также оптимизация процесса очистки биологической жидкости с учетом медико-биологических параметров.

Общие принципы диффузационно-кинетического подхода к проблеме адсорбции высокомолекулярных соединений на границе раздела даны в работе [2]. Модели процессов массопереноса высокомолекулярных соединений, определяемые физико-химическими свойствами сорбционной поверх-

ности, природой этих соединений, переносом в пограничном слое, который носит преимущественно диффузионный характер, с учетом гидродинамических условий эксперимента изложены в работах [3–7]. В последних работах показано, что одним из определяющих параметров процесса адсорбции является коэффициент диффузии ВМС, правильная оценка которого имеет большое значение для достоверности результатов математического описания реального процесса; кроме того, необходимо учитывать диффузионную составляющую при изучении кинетики накопления ВМС на полимерной сорбционной поверхности.

Поскольку в реальных процессах концентрация протеолитических ферментов в биологической жидкости очень мала (0,001–0,1 мг/мл), можно полагать, что молекулы практически не взаимодействуют между собой, и, таким образом, коэффициент диффузии протеаз не зависит от концентрации. Сорбция из жидкой фазы характеризуется большими значениями диффузионного числа Прандтля ( $Pr_D \approx 10^2 - 10^3$ ), а гидродинамика характеризуется малыми числами Рейнольдса ( $Re < 50$ ), что соответствует ламинарному режиму течения. Процесс десорбции в такой системе незначителен, поскольку константа диссоциации комплекса фермент/ингибитор лежит в области  $10^{-10}$  моль/л.

С учетом сказанного выше нестационарный процесс массообмена при течении раствора высокомолекулярного соединения в плоскопараллельном щелевом канале с сорбирующими стенками можно моделировать следующей краевой задачей:

$$\frac{\partial c(t, x, y)}{\partial t} + u_0 \left( 1 - \frac{y^2}{h^2} \right) \frac{\partial c(t, x, y)}{\partial x} = D \frac{\partial^2 c(t, x, y)}{\partial y^2} \quad \delta \leq y \leq h \quad (1)$$

$$c(0, x, y) = c_0 \quad (2)$$

$$c(t, 0, y) = c_0 \varphi(t) \quad (3)$$

$$\left. \frac{\partial c}{\partial y} \right|_{y=\delta} = 0 \quad (4)$$

$$-D \left. \frac{\partial c}{\partial y} \right|_{y=h} = \frac{d\Gamma}{dt}, \quad (5)$$

где  $c(t, x, y)$  — концентрация макромолекул в растворе,  $t$  — время,  $x$  и  $y$  — соответственно продольная и поперечная координаты (рис. 1),  $D$  — коэффициент диффузии макромолекул в растворе,  $h$  — полуширина канала,  $u_0$  — скорость течения в средней плоскости канала,  $\Gamma$  — количество адсорбции. Задача (1)–(5) сформулирована в приближении диффузионного пограничного слоя с координатой  $\delta$ .

На основании экспериментальных данных по равновесной сорбции [8] выбиралось кинетическое уравнение, соответствующее уравнению адсорбции Ленгмюра. Исследуемый гидрогелевый сорбент содержит «не обратимый» ингибитор; после сорбции комплементарной макромолекулы в специфическом комплексе образуется ковалентная связь. Кроме того, поскольку рассматривается сорбция высокомолекулярных соединений, можно считать, что в комплексообразовании принимают участие только аффинные лиганды, иммобилизованные на поверхности сорбента. В связи с этим в кинетическом уравнении наиболее достоверным параметром системы адсорбтив — сорбент является коэффициент  $k$ , характеризующий скорость процесса адсорбции и являющийся величиной, обратной времени заполнения поверхности сорбента макромолекулами. Однако нет достаточных доказательств полного отсутствия таких процессов, как неспецифическая сорбция, диффузия в объеме геля, десорбция, хотя вклад их в данном случае, несомненно, мал по сравнению с биоспецифическим связыванием на поверхности сорбента.

Таким образом, несмотря на то что  $k$  не является истинным параметром процесса и применение его в качестве единственного параметра, опреде-

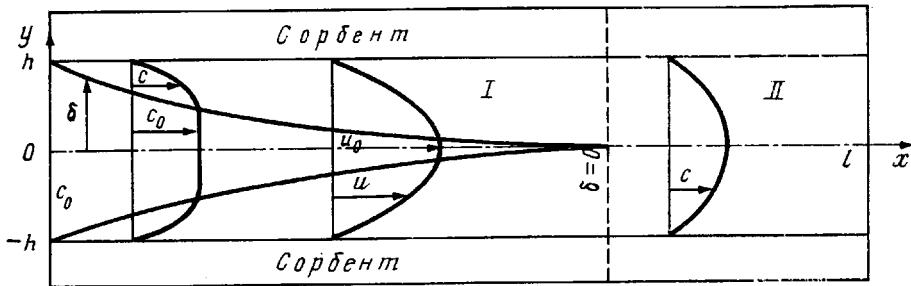


Рис. 1. Развитие диффузионного пограничного слоя при течении жидкости в плоско-параллельном щелевом массообменном устройстве. I – начальный участок массообмена, II – область установившегося массообмена

ляющего скорость накопления исследуемого вещества на поверхности сорбента, накладывает существенные ограничения на полученную информацию о характере механизма сорбции, тем не менее для получения приемлемо точных результатов решения поставленной задачи достаточно использования простого по форме граничного условия с одной кинетической константой  $k$

$$-\frac{\partial c}{\partial y} = \frac{k}{D} c, \quad y=h \quad (6)$$

Введя безразмерные параметры и переменные

$$\begin{aligned} C &= \frac{c}{c_0}, \quad w = \frac{u}{u_0}, \quad \xi = \frac{y}{h}, \quad \delta = \frac{\delta}{h} \\ \tau &= \frac{Dt}{h^2}, \quad \eta = \frac{Dx}{u_0 h^2}, \quad \alpha = \frac{kh}{D} \end{aligned}$$

получим систему уравнений в безразмерном виде

$$\frac{\partial C}{\partial \tau} + (1-\xi^2) \frac{\partial C}{\partial \eta} = \frac{\partial^2 C}{\partial \xi^2}, \quad \delta \leq \xi \leq 1, \quad \eta \geq 0, \quad \tau \geq 0 \quad (7)$$

$$C=1, \quad \tau=0 \quad (8)$$

$$C=\varphi(\tau), \quad \eta=0 \quad (9)$$

$$\frac{\partial C}{\partial \xi} = 0, \quad \xi=\delta \quad (10)$$

$$\frac{\partial C}{\partial \xi} = -\alpha C, \quad \xi=1 \quad (11)$$

Решение поставленной краевой задачи осуществлялось приближенным интегральным методом. Концентрацию адсорбита в пределах диффузионного пограничного слоя аппроксимировали квадратным полиномом

$$C(\tau, \eta, \xi) = A_1(\tau, \eta) + A_2(\tau, \eta) \frac{\xi}{\delta(\tau, \eta)} + A_3(\tau, \eta) \frac{\xi^2}{\delta(\tau, \eta)}$$

Коэффициенты разложения  $A_i(\tau, \eta)$  ( $i=1, 2, 3$ ) находили с помощью граничных условий (9)–(11) и условия, определяющего значение концентрации на границе диффузионного пограничного слоя в потоке жидкости

$$C=\varphi(\tau), \quad \xi=\delta \quad (12)$$

Решение задачи (7)–(12) имеет следующий безразмерный вид:

$$C=\varphi(\tau) - \frac{\alpha \varphi(\tau) (\xi-\delta)^2}{(1-\delta)[2+\alpha(1-\delta)]}$$

Зависимость координаты диффузионного пограничного слоя  $\delta$  от  $\tau$  и  $\eta$  представляет собой результат решения дифференциального уравнения в частных производных первого порядка

$$F_1(\delta, \tau) \frac{\partial \delta}{\partial \tau} + F_2(\delta, \tau) \frac{\partial \delta}{\partial \eta} = F_3(\delta, \tau), \quad (13)$$

где

$$\begin{aligned} F_1(\delta, \tau) &= \alpha \varphi(\tau) (1-\delta) \frac{4+\alpha(1-\delta)}{3[2+\alpha(1-\delta)]^2} \\ F_2(\delta, \tau) &= \frac{\alpha \varphi(\tau) (1-\delta)^2}{[2+\alpha(1-\delta)]^2} \frac{22+8\delta+(7+3\delta)\alpha(1-\delta)}{30} \\ F_3(\delta, \tau) &= -\frac{2\alpha \varphi(\tau)}{2+\alpha(1-\delta)} - \frac{2(1-\delta)[3+\alpha(1-\delta)]}{3[2+\alpha(1-\delta)]} \frac{d\varphi(\tau)}{d\tau} \end{aligned}$$

Для постоянной концентрации исследуемого компонента на входе в массообменник получено аналитическое решение уравнения (13), позволяющее рассчитать изменение во времени и по длине канала концентрации адсорбтива.

В табл. 1 приведены результаты расчета рассматриваемой задачи для различных гидродинамических режимов и условий массообмена на границе раздела фаз при испытании разработанного нами массообменного устройства с характерными размерами канала: длина  $l=150$  мм, полуширина  $h=0,5$  мм. Коэффициент диффузии выбирали равным  $0,5 \cdot 10^{-5}$  см<sup>2</sup>/с, что соответствует реальным значениям для исследуемых ВМС в модельных растворах и биологических жидкостях.

**Таблица 1**  
**Результаты математического моделирования процессов массообмена в сорбционном устройстве**

$Q, \text{ мл/мин}$	$u_{cp} = u_0 \int_0^1 u d\delta, \text{ см/с}$	$(\frac{D}{u_0 h^2} l) \times 10^3$	$\alpha$	$\bar{\delta}_l^*$	$\tau_l$	$t_l, \text{ с}$	$\frac{c_l}{c_0}$	$\epsilon, \%$
300	10	2	0,1	0,72	0,013	6,5	0,999	0,1
			1	0,72	0,013	6,5	0,989	1,1
			10	0,70	0,011	5,5	0,940	6,0
			100	0,68	0,009	4,5	0,900	10,0
200	6,67	3	0,1	0,68	0,017	8,5	0,998	0,2
			1	0,66	0,018	9,0	0,984	1,6
			10	0,64	0,016	8,0	0,923	7,7
			100	0,62	0,013	6,5	0,880	12,0
100	3,33	6	0,1	0,58	0,029	14,5	0,997	0,3
			1	0,56	0,030	15,0	0,974	2,6
			10	0,54	0,025	12,5	0,893	10,7
			100	0,52	0,021	10,5	0,846	15,4
50	1,67	12	0,1	0,46	0,048	24,0	0,995	0,5
			1	0,44	0,048	24,0	0,959	4,1
			10	0,40	0,041	20,5	0,850	15,0
			100	0,38	0,034	17,0	0,800	20,0
30	1	20	0,1	0,35	0,070	35,0	0,993	0,7
			1	0,23	0,087	43,5	0,930	7,0
			10	0,16	0,076	38,0	0,774	22,6
			100	0,13	0,065	32,5	0,720	28,0
10	0,33	60	0,1	0,03	0,151	75,5	0,985	1,5
			1	0,00	0,145	72,5	0,890	11,0
			на выходе массообменного сорбционного устройства область установившегося массообмена ( $x _{\delta=0} \leq l$ )					

\* Подстрочный индекс  $l$  означает условие  $x=l$ .

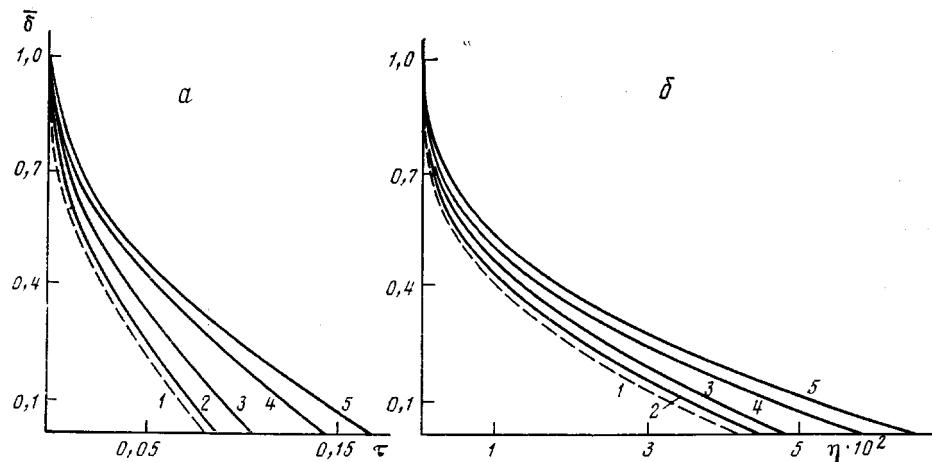


Рис. 2

Рис. 2. Зависимости координаты диффузионного пограничного слоя от времени (*a*) и от продольной координаты (*b*) для значений константы скорости адсорбции  $\alpha = \infty$  (1); 100 (2); 10 (3); 1,0 (4) и 0,1 (5)

Рис. 3. Зависимость усредненной по сечению канала концентрации адсорбтива  $c_1$  на выходе из массообменного устройства от расхода  $Q$  (скорости) для значений константы скорости адсорбции  $\alpha = 0,1$  (1); 1,0 (2); 10 (3) и 100 (4)

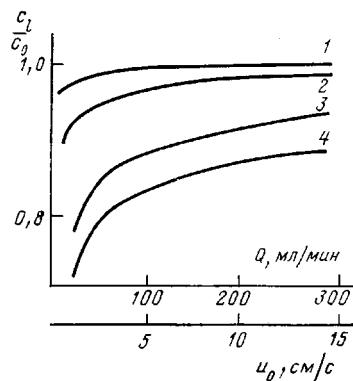


Рис. 3

На рис. 2 представлены зависимости координаты диффузионного пограничного слоя от времени и продольной координаты для различных значений скорости адсорбции. При  $\alpha < 1$  наблюдается тенденция к существенному росту значений времени и продольной координаты, соответствующих условию смыкания диффузионных пограничных слоев на плоскости симметрии щелевого канала, которое для рассматриваемого массообменника достигается при расходах менее 10 мл/мин. В этом случае по длине сорбционного устройства следует выделить зону начального участка массообмена и область развитого массообмена, установившегося после смыкания диффузионных пограничных слоев (рис. 1).

Случай  $\alpha \rightarrow \infty$  соответствует наиболее эффективному массообмену на поверхности сорбента, однако при этом необходимо задать несколько иное граничное условие задачи (1)–(4), (6), а именно:

$$c=0, y=h \quad (14)$$

Как видно из графиков рис. 2, уже при значениях параметра  $\alpha$  порядка 100 и более наблюдается реализация граничного условия (14) на поверхности раздела.

Среднюю по сечению канала концентрацию адсорбтива  $\bar{c}$  (рис. 3) вычисляли по формуле

$$\frac{\bar{c}}{c_0} = \int_0^\delta dy + \int_\delta^1 c(t, x, y) dy$$

При  $\alpha \rightarrow \infty$  приходим к следующему предельно возможному значению

Таблица 2

**Концентрация трипсина  $c_t$  (мг/мл) на выходе из массообменного сорбционного устройства**

$Q$ , мл/мин	c <sub>t</sub> при сорбции в течение, мин						
	0	10	20	30	40	50	60
10	0,048	0,035	0,034	0,035	0,034	0,036	0,035
20	0,034	0,029	0,0245	0,0273	0,0238	0,0252	0,0238
50	0,051	0,0364	0,0378	0,0364	0,0448	—	—

концентрации в зоне начального участка массообмена:

$$\frac{\bar{c}}{c_0} = \frac{2+\delta}{3}$$

Это выражение принимает минимальное значение при  $\delta=0$ , т. е. при установившемся, развитом процессе массообмена. Поскольку для реального сорбционного устройства смыкание пограничных слоев достигается в пределах его длины лишь для сверхмалых скоростей жидкости, можно считать, что максимально возможное относительное уменьшение концентрации по длине устройства не превышает  $\varepsilon$ , равного

$$\varepsilon = 1 - \frac{\bar{c}}{c_0} \approx 0,33$$

Экспериментально изучены сорбционные свойства созданного нами опытного образца одноразового массообменника с биоспецифическим сорбентом, содержащим ингибитор протеиназ. Исследования проведены в опытах *in vitro* на модельных растворах ферментов. Модельный раствор известной концентрации прокачивали при помощи насоса через массообменник в течение 60 мин, отбирая пробы раствора на входе и выходе из массообменника через 10 мин. Некоторые результаты (на примере трипсина) представлены в табл. 2. Результаты экспериментального исследования хорошо согласуются с результатами решения задачи (1)–(4), (6). Относительное изменение концентрации трипсина на выходе из массообменника составляет 15–20% для расходов 25–50 мл/мин.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о корректности выбранной модели расчета и о возможности применения ее для широкого круга задач, связанных с оптимизацией процесса удаления ВМС из биологических жидкостей и созданием соответствующих массообменных устройств.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Платэ Н. А., Валуев Л. И., Маклакова И. А., Валуева Т. А., Кондаков В. Т., Акопян В. Г. А. с. 1137388 СССР // Б. И. 1985. № 4. С. 137.
- Miller R. // Colloid and Polymer Sci. 1980. V. 258. № 2. P. 179.
- Back L. H. // Biosci. 1975. V. 27. № 3. P. 231.
- Йорданский А. Л., Пилищук А. Я., Заиков Г. Е. // Высокомолек. соед. А. 1981. С. 23. № 5. С. 1141.
- Пилищук А. Я., Йорданский А. Л., Заиков Г. Е. // Докл. АН СССР. 1982. Т. 264. № 6. С. 1431.
- Пилищук А. Я., Йорданский А. Л., Заиков Г. Е. // Хим. физика. 1982. № 9. С. 1268.
- Пилищук А. Я., Йорданский А. Л., Заиков Г. Е. // Высокомолек. соед. А. 1984. Т. 24. № 5. С. 1068.
- Туркова Я. Афинная хроматография. М., 1960. 471 с.

Институт биоорганической химии  
АН БССР

Поступила в редакцию  
16.05.88

**L. V. Nikolaichik, V. P. Golubovich, A. A. Akhrem,  
S. L. Benderskaya, L. I. Valuev, N. A. Platé**

**TRANSFER OF BIOLOGICAL MACROMOLECULES IN MASS-EXCHANGERS  
WITH BIOSPECIFIC SORBENT**

**S u m m a r y**

Processes of mass transfer in the mass-exchange sorptional device filled with hydrophilic biospecific antiproteinase sorbent having the matrix practically ideally compatible with blood and other biological liquids on which the proteinase inhibitor had been immobilized have been mathematically simulated. The problem was formulated in the diffusional boundary layer approximation for the laminar flow of the liquid under study in the plane-parallel split canal with stationary hydrodynamics. The Langmuir adsorption equation was chosen as a boundary condition. The boundary problem was solved by semiintegral method. Experimental data coincide with results of the mathematical simulation.