

УДК 66.081.6-278, 66.081.62, 612.398.193

ХАРАКТЕРИЗАЦИЯ НОВЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ГЕМОДИАЛИЗНЫХ МЕМБРАН И МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА ДИАЛИЗА МОЧЕВИНЫ С ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ

© 2024 г. А. Э. Козмай^{а, *}, М. В. Порожный^а, В. В. Гиль^а, Д. С. Лопатин^б,
А. В. Родиченко^б, И. В. Ворошилов^с, В. В. Никоненко^а

^аФГБОУ ВО Кубанский государственный университет, 350040, Краснодар, Россия

^бООО “Новая сервисная компания”, 353204, Краснодарский край, станция Динская, Россия

^сООО “Краснодарский компрессорный завод”, 353204, Краснодарский край, станция Динская, Россия

*e-mail: kozmay@yandex.ru

Поступила в редакцию 21.12.2023 г.

После доработки 23.01.2024 г.

Принята к публикации 12.02.2024 г.

Острый дефицит гемодиализных картриджей в России, вызванный наложенными европейским союзом ограничениями на поставки высокотехнологичного оборудования, привел к необходимости разработки отечественных относительно недорогих и эффективных мембран для гемодиализа. В работе получены экспериментальные мембраны на основе полисульфона и проведена их характеристика. Выполнено сравнение влияния порообразователей полиэтиленгликоля и поливинилпирролидона на структуру и транспортные характеристики полученных мембран. Предложена нестационарная одномерная модель диализа мочевины. Особенностью модели является учет микрогетерогенной структуры мембраны. Сопоставление результатов моделирования с экспериментальными данными по временным зависимостям концентрации мочевины в камере диализата диализной системы позволяет сделать вывод, что модель адекватно описывает исследуемую систему. Проведена теоретическая оценка эффективности функционирования полученных мембранных материалов в условиях, соответствующих процессу гемодиализа, а также сравнение показателей удаления мочевины с гемодиализными картриджами серии Nephral ST от широко представленной на мировом рынке компании Baxter. Показано, что мембрана на основе полисульфона, полученная с использованием поливинилпирролидона, демонстрирует результаты, немногим уступающие показателям серийно выпускаемых картриджей, что свидетельствует о ее перспективности для производства полволоконных мембран для гемодиализных картриджей.

Ключевые слова: мембрана, гемодиализ, математическое моделирование, мочевины

DOI: 10.31857/S2218117224030044, **EDN:** MRWZKE

1. ВВЕДЕНИЕ

На протяжении последних десятилетий хронической болезни почек (ХБП) подвержено порядка 9% мирового населения, при этом в России ее распространенность достигает величины 13% [1], таким образом, ХБП вносит весомый вклад в общую заболеваемость и смертность от неинфекционных заболеваний. В целом, почечную недостаточность можно определить как утрату способности почек поддерживать электролитный баланс организма и удалять продукты метаболического распада. И если при острой почечной недостаточности быстрое снижение функции почек является потенциально обратимым при правильном

лечении, то хроническое течение болезни характеризуется постепенной и необратимой потерей этой функции [2, 3]. В терминальной стадии ХБП пациентам необходима заместительная почечная терапия (ЗПТ). Трансплантация почки, позволяющая полностью вылечить болезнь, не способна закрыть потребность всех пациентов, нуждающихся в ЗПТ. Так, в России, не смотря на стабильный рост числа таких операций в период с 2006 по 2022 годы [4], эта проблема по-прежнему является острой для системы здравоохранения. Таким образом, в силу ограниченности донорского ресурса большинству пациентов в терминальной стадии ХБП приходится полагаться на методы внепочечного очищения крови, такие как гемодиализ и

гемофильтрация (экстракорпоральные методы), а также перетонеальный диализ (интракорпоральный метод). По сравнению с гемодиализом гемофильтрация является более ресурсоемким и сложным в техническом исполнении методом, при этом ряд исследований [5, 6] не отмечает значимых преимуществ одного метода перед другим касательно эффективности терапии. Несмотря на достаточное число аргументов в пользу перетонеального диализа, в том числе в отношении качества жизни пациента [7, 8], в России подавляющее большинство людей, нуждающихся в ЗПТ, получают ее в форме гемодиализа [9].

При гемодиализной терапии используется аппарат, ключевым элементом которого является гемодиализный картридж. Картридж состоит из корпуса, снабженного пучком трубок (половолоконных мембран). Аппарат обеспечивает течение крови пациента по трубкам, в то время как с их внешней стороны через корпус картриджа противотоком подается специальный диализирующий раствор (диализат). Это позволяет удалять метаболические отходы (такие как мочевина, креатинин и др.) за счет их диффузии через пористую избирательно проницаемую мембрану из крови в диализат. Таким образом, транспортные характеристики мембраны имеют важное значение для эффективности процесса гемодиализа.

Сегодня в России используются аппараты искусственной почки и предназначенные для них картриджи преимущественно импортного производства. Отечественные предприятия не способны обеспечить необходимые объемы производства гемодиализных картриджей, при этом их существенная доля выпускается на основе мембранных материалов, производимых за рубежом. Наложенные европейским союзом ограничения на поставки высокотехнологичного оборудования в Россию привели к острому дефициту гемодиализных картриджей в стране. Данная проблема определяет необходимость как разработки отечественных относительно недорогих и эффективных мембран для гемодиализа, так и самих картриджей, которые могут быть применены в уже имеющихся аппаратах гемодиализа. Важным инструментом для разработки высокоэффективных мембран может служить математическое моделирование, позволяющее прогнозировать физико-химические свойства мембран и параметры функционирования мембранного пакета (гемодиализного картриджа).

Математические модели используются для оценки, оптимизации и контроля гемодиализной терапии как для повседневного клинического применения, так и для исследования ее фундаментальных основ. В целом идет непрерывный поиск баланса между (1) простотой модели, связанной с часто ограниченным количеством доступных измерений, и (2) ее физиологической точностью и

необходимостью предоставления более подробной информации [10].

Теория транспорта растворенных веществ в гемодиализаторе была описана в 1981 г. [11] и затем применялась во многих исследованиях [12–16]. Эта теория удовлетворительно работает применительно к описанию транспорта растворенных веществ с малой молекулярной массой. Для более крупных молекул была разработана более сложная теория, учитывающая прилегающие к мембране диффузионные пограничные слои [17]. В целом, начиная с 2000-х годов, наблюдается “скачок” в области теоретического описания процесса гемодиализа, сопровождающийся усложнением применяемых математических моделей.

Так, в работе [18] с использованием метода конечных элементов удалось провести моделирование профилей концентрации и скорости потоков крови и диализата в гемодиализном картридже для оценки влияния геометрии конструкции входа/выхода на скорость удаления токсинов из крови. В исследовании [19] использованы методы вычислительной гидродинамики для прогнозирования трехмерного распределения скорости потока и концентрации растворенных веществ в полволоконном мембранном модуле, а также общих параметров его производительности в зависимости от геометрии, скорости потока, видов растворенных веществ и свойств мембраны. В целом, достаточно широкий обзор существующих на данный момент исследований, касающихся численного моделирования процесса гемодиализа для изучения и оптимизации терапии на его основе представлен в работе Pstras и соавт. [20]. В частности, в этой работе отдельно отмечены подходы к моделированию массобмена через гемодиализные мембраны [21–23].

Отметим, что в большинстве существующих моделей используется феноменологический подход к переносу вещества через мембрану и не учитываются ее структурные характеристики, напрямую определяющие ее физико-химические свойства. Учет структуры мембраны особенно важен при моделировании процесса гемодиализа для более точного прогнозирования поведения новых мембранных материалов в гемодиализных картриджах. В данной работе предлагается новая нестационарная модель для описания кинетики переноса растворенных веществ в процессе диализа. Особенностью модели является учет микрогетерогенной структуры мембраны. Модель верифицирована с использованием экспериментальных данных, полученных в процессе диализа мочевины с применением новых полимерных мембран отечественного производства. В работе проведена характеристика новых мембран и приведена оценка перспективности использования таких полимерных материалов в гемодиализе.

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Исследуемые мембраны

Для изготовления полимерных мембран использован полисульфон (ПСФ) ПСФ-150-В-ВД (АО “Институт пластмасс имени Г.С. Петрова”), растворенный в N-метилпирролидоне (N-МП). К раствору полимера добавляли порообразователи, способные растворяться в воде: полиэтиленгликоль (ПЭГ, марки ПЭГ-2000) или поливинилпирролидон (ПВП, марки К30). Для получения полимерных пленок заданной толщины приготовленный раствор наносили на стеклянную подложку с использованием метода “Doctor Blade” [24]. Подложку с нанесенным составом помещали в контейнер с дистиллированной водой для проведения межфазной инверсии. Полученная таким образом мембрана помещалась в емкость с кипящей дистиллированной водой на 30 минут для удаления остатков растворителя и высушивалась на воздухе в течение 24 часов (рис. 1).

Установлено, что с точки зрения прочности и структурной целостности оптимальная концентрация ПСФ в растворителе N-МП составляет 20%. При добавлении порообразователей лучшие показатели наблюдались при их содержании 30% и 10% от массы ПСФ для ПЭГ и ПВП, соответственно. Таким образом, для исследования выбраны три образца полисульфоновых мембран (табл. 1).

Таблица 1. Исследуемые мембраны

Образец	Полимер	Порообразователь	Толщина, мкм
мембрана 1	ПСФ 20%	—	110
мембрана 2		ПЭГ 30%	
мембрана 3		ПВП 10%	

2.2. Характеризация мембран

Определение электрической проводимости. Значения электрической проводимости мембран были получены разностным методом [25] посредством измерения сопротивления мембран с использованием лабораторной ячейки-пинцета и измерителя иммитанса МТ4080А (МОТЕСН) при частоте переменного тока 1 кГц.

Определение диффузионной проницаемости. Коэффициенты диффузионной проницаемости для исследованных мембран были определены с использованием двухкамерной проточной ячейки по методике, подробно описанной в [26].

Значения электрической проводимости и коэффициента диффузионной проницаемости определялись в растворах NaCl с концентрацией 0.10, 0.25, 0.50, 0.75 моль л⁻¹ и использовались для нахождения структурных параметров образцов мембран с применением модифицированной микрогетерогенной модели.

Измерение влагосодержания. Перед определением влагосодержания образцы уравнивали с

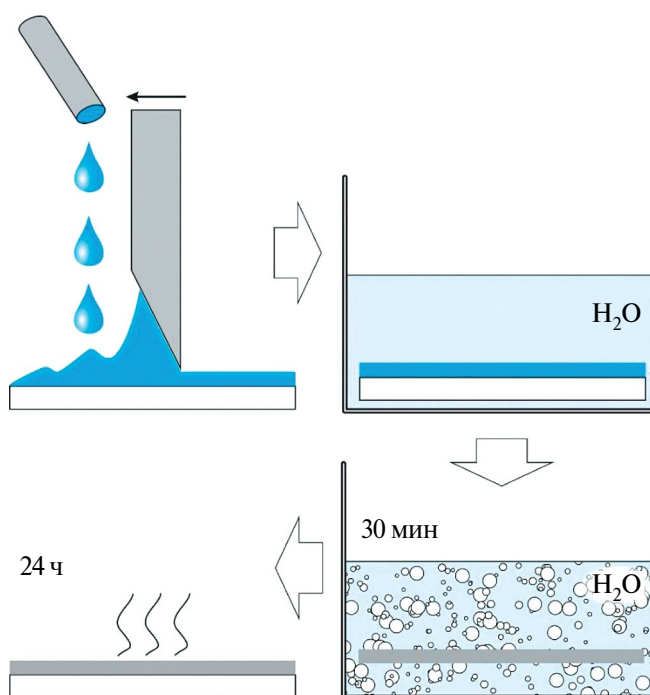


Рис. 1. Схематическое описание методики изготовления мембран.

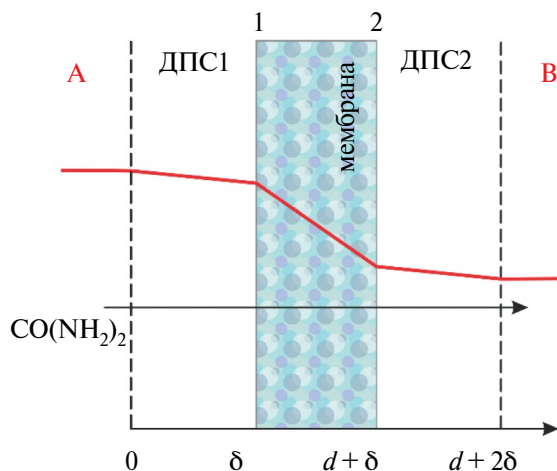


Рис. 2. Схема моделируемой системы. ДПС1 и ДПС2 – диффузионные пограничные слои, прилегающие к мембране со стороны камер А и В, соответственно; индексы 1 и 2 обозначают границы мембраны с соответствующими камерами. Концентрационный профиль мочевины изображен красной линией.

дистиллированной водой. Затем образец извлекали и удаляли избытки влаги с поверхности мембраны фильтровальной бумагой. Для измерения массы набухшего образца, $m_{\text{наб}}$, и массы сухого образца, $m_{\text{сух}}$, использовался анализатор влагосодержания MB25 (Ohaus). Доведение образца до сухого состояния осуществлялось при температуре 100 °С до тех пор, когда масса исследуемого образца переставала меняться. Влагосодержание мембраны W (%) рассчитывается следующим образом:

$$W = \frac{m_{\text{наб}} - m_{\text{сух}}}{m_{\text{наб}}} \cdot 100\% \quad (1)$$

Растровая электронная микроскопия. С использованием растрового электронного микроскопа (РЭМ) JEOL JSM-7500F (JEOL Ltd.) получены изображения поверхности и срезов образцов в сухом состоянии. Для улучшения проводимости и повышения качества изображений образцы мембран покрывали тонким слоем серебра (около 5 нм).

2.3. Процесс диализа мочевины

Эксперименты по диализу мочевины осуществляли с использованием двухкамерной прочной ячейки, состоящей из камеры диллюата и камеры диализата, разделенных исследуемым образцом мембраны. Площадь активной поверхности мембран составляла 7.29 см² (2.7 см × 2.7 см), межмембранное расстояние и толщина каждой камеры составляли 0.6 см. Все камеры ячейки имеют специальные устройства ввода и вывода раствора, что обеспечивает ламинарный поток в каждой из них. Это позволяет прогнозировать толщину диффузионного слоя с обеих сторон исследуемых мембран, используя конвективно-диффузионную модель [27]. Линейная скорость протока растворов в каждой камере составляла 0.82 см с⁻¹.

Через камеру диллюата циркулировал 1 л раствора CO(NH₂)₂ с концентрацией 0.10, 0.25, 0.50 или 0.75 моль л⁻¹. Через камеру диализата в каждом случае прокачивали 0.1 л дистиллированной воды.

Количество мочевины, перешедшей в камеру диализата, оценивали путем отбора проб из этой камеры с последующим добавлением к пробе раствора п-диметиламинобензальдегида (ДМАБА) и анализом на спектрофотометре УФ-1800 (ТМ ЭКОВЬЮ, Shanghai Mapada Instruments Co., Ltd.) при длине волны 420 нм, соответствующей максимуму поглощения комплекса мочевины с ДМАБА [28], придающего раствору желто-зеленое окрашивание.

Эксперименты проводились при температуре 25.0° ± 0.5 °С.

3. ТЕОРИЯ

3.1. Математическая модель

Исследуемая диализная система состоит из двух камер: диллюата (А) и диализата (В), разделенных между собой мембраной (рис. 2).

Каждая из камер вместе с элементами гидравлической системы (трубки, промежуточные емкости), имеет объемы V^A и V^B для камер диллюата и диализата, соответственно. Раствор мочевины и дистиллированная вода циркулируют через камеры А и В, соответственно, и через промежуточные емкости. Предполагается, что толщины диффузионных пограничных слоев (ДПС), прилегающих к поверхностям мембраны, равны между собой из-за одинаковых гидродинамических условий в камерах системы. Также предполагается, что концентрация мочевины практически не изменяется вдоль камер системы, т.е. концентрация мочевины в любой момент времени одинакова как в объемах камер, так и

в соответствующих промежуточных емкостях. Такое предположение справедливо при сравнительно высокой скорости прокачки растворов через камеры системы, когда для одного прохода от входа в камеру до выхода из нее требуется около 3 секунд. При условии относительно небольших величин потоков мочевины через мембрану в исследуемой диализной системе, концентрация этого вещества за один проход раствора через камеру меняется на значение меньше предела обнаружения мочевины примененным в работе методом.

Реакции протолиза мочевины не учитываются в модели, так как рН раствора в камерах системы и в мембране принимается равным $\text{pH} = 7.4$ (среднее значение рН крови человека). При таком значении рН мочевины в растворе имеет форму нейтрально заряженной молекулы ($pK_a(\text{CO}(\text{NH}_2)_2) = 0.1$ [29]).

Диффузионный перенос мочевины в мембране и ДПС описывается следующими уравнениями:

– уравнение Фика

$$J = -\beta D \frac{\partial C}{\partial x}, \quad (2)$$

– уравнение материального баланса

$$\frac{\partial C}{\partial t} = -\frac{\partial J}{\partial x}. \quad (3)$$

Здесь C , J и D – концентрация, плотность потока, и коэффициент диффузии мочевины, соответственно; t – время; x – координата вдоль транспортной оси перпендикулярно поверхности мембраны; $\beta = 1$ для раствора $\beta = f_p$ для мембраны; f_p – объемная доля порового пространства в мембране.

Предполагается, что частицы мочевины могут проходить через мембрану только внутри порового раствора; поэтому уравнение Фика в мембране для этих частиц записано для порового раствора: концентрация принимается в моль л^{-1} порового раствора [30]. Для перевода плотности потока, найденной для см^2 поперечного сечения поры, в единицы, подходящие для связи с плотностью потока во внешнем растворе для см^2 поперечного сечения мембраны, используется коэффициент f_p .

Изменение концентрации мочевины в камерах А (C^A) и В (C^B), связано с потоками $J^{(1)}$ и $J^{(2)}$ через левую (индекс 1, рис. 2) и правую (индекс 2, рис. 2) границы мембраны уравнениями

$$-\frac{S}{V^A} J^{(1)} = \frac{\partial C^A}{\partial t}, \quad (4)$$

$$\frac{S}{V^B} J^{(2)} = \frac{\partial C^B}{\partial t}, \quad (5)$$

где S – площадь рабочей поверхности мембраны.

Отметим, что поток считается положительным, если его направление соответствует положительному направлению оси x .

На границах мембрана/раствор предполагается выполнение условия непрерывности потока:

$$(J)_{x=\delta} = (J^{(1)})_{x=\delta}, \quad (J)_{x=d+\delta} = (J^{(2)})_{x=d+\delta}. \quad (6)$$

На этих границах предполагается выполнение условия непрерывности концентрации, т.е. концентрация порового раствора на границе мембрана/раствор равна концентрации внешнего раствора $C^{mb} = C$; индекс “mb” означает принадлежность к фазе мембраны.

На границах ДПС/объем раствора (камеры) задается условие непрерывности концентрации:

$$(C)_{x=0} = C^A, \quad (C)_{x=d+2\delta} = C^B, \quad (7)$$

где C^A и C^B – концентрация мочевины в камерах А и В, соответственно.

Далее, уравнения (3) и (4) подставляются в уравнение Фика (2), записанное для мембраны и двух ДПС, и решаются численно с учетом уравнения (5) и граничных условий (6) и (7).

В начале процесса диализа (при $t = 0$) предполагается равномерное распределение концентрации мочевины в диффузионных слоях, равной ее начальной концентрации в питающих растворах. В мембране при $t = 0$ распределение концентрации мочевины между её левой и правой границами для простоты задается линейным.

Решение поставленной выше задачи позволяет определять изменение концентрации мочевины как функции времени в камерах исследуемой диализной системы.

Численное решение было реализовано в программной среде Matlab. Обе мембраны, а также диффузионные пограничные слои были разбиты на равномерно распределенные по пространственной координате элементарные сегменты. Для каждого сегмента системы был применен алгоритм, впервые использованный Larchet и др. [31] и подробно описанный Мареевым и соавт. [32]. Этот алгоритм подразумевает использование явной конечно-разностной схемы Эйлера для аппроксимации производных. Шаг по времени определялся таким образом, чтобы удовлетворить условию Куранта–Фридрихса–Леви.

3.2. Параметры модели диализа мочевины

Входные параметры модели условно можно разделить на две группы: кинетические и структурные. Также имеется несколько входных параметров,

характеризующих раствор и диализную систему: концентрация мочевины и толщина ДПС (δ).

Кинетическим параметром является коэффициент диффузии мочевины в мембране (D_{Ur}^{mb}).

Параметр, характеризующий структуру мембраны — объемная доля порового пространства в мембране (f_p).

Выходными параметрами модели являются концентрации мочевины в каждой точке диализной системы.

Входные параметры исследуемой системы были получены из независимых экспериментов или взяты из литературы.

3.2.1. Определение f_p

Для определения параметра f_p , используемого в предложенной модели диализа мочевины, была применена микрогетерогенная модель. Этот параметр определен в процессе одновременного моделирования концентрационных зависимостей электрической проводимости и коэффициента диффузионной проницаемости путем приведения теоретических кривых в соответствие с экспериментальными данными, полученными для исследуемых образцов в растворах NaCl.

Основные уравнения переноса базовой микрогетерогенной модели представлены в ряде работ, например, [33–35]. Применительно к незаряженной мембране, структура которой сформирована инертным полимером и заполненными раствором порами, базовые уравнения микрогетерогенной модели могут быть преобразованы для определения транспортных характеристик мембраны, таких как, электропроводность (уравнение (8)) и диффузионная проницаемость (уравнение (9)):

$$\kappa^{mb} = F^2 f_p^{1/\alpha} (L_{Na} + L_{Cl}), \quad (8)$$

$$P^{mb} = RT f_p^{1/\alpha} (L_{Na} + L_{Cl}) / c, \quad (9)$$

$$L_i = D_i c / (RT), \quad (10)$$

где L_i и D_i — коэффициент переноса и коэффициент диффузии иона i ($i = Na^+, Cl^-$) в растворе, соответственно; c — концентрация раствора; α — структурный параметр, характеризующий взаимное расположение составляющих мембрану фаз ($-1 \leq \alpha \leq 1$, где $\alpha = 1$ соответствует параллельному расположению, а $\alpha = -1$ соответствует последовательному расположению); R — универсальная газовая постоянная; T — абсолютная температура.

3.2.2. Определение D_{Ur}^{mb}

Значения параметра D_{Ur}^{mb} найдены из условия наилучшего соответствия расчетных и экспериментальных данных по концентрации мочевины в камере диализата при проведении процесса диализа мочевины.

Наличие хаотично распределенных в объеме мембраны пор приводит к снижению подвижности частиц в ней. С уменьшением размеров пор этот эффект проявляется сильнее из-за увеличения извилистости путей проводимости в мембране [36, 37]. Другими словами, частице необходимо преодолеть большее расстояние, чтобы пройти через мембрану. Эффективное значение коэффициента диффузии мочевины в мембране определяется уравнением:

$$D_{Ur}^{mb} = \xi D_{Ur}, \quad (11)$$

где ξ — коэффициент, отражающий снижение подвижности мочевины в мембране по сравнению с раствором ($0 \leq \xi \leq 1$), D_{Ur} — коэффициент диффузии мочевины в растворе.

3.2.3. Определение δ

Для диализной ячейки, параметры которой приведены в подразделе 2.3. Процесс диализа мочевины, средняя толщина диффузионных пограничных слоев может быть рассчитана с использованием конвективно-диффузионной модели [27]:

$$\delta = \frac{1}{1.47} \left(\frac{D_s l h}{v} \right)^{1/3}, \quad (12)$$

где D_s — коэффициент диффузии раствора, v — линейная скорость потока раствора, l — длина канала диализатора, h — ширина камеры (дилюата или диализата).

4. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

4.1. Структура мембран

Результаты применения микрогетерогенной модели для описания концентрационных зависимостей электропроводности и коэффициента диффузионной проницаемости трех исследованных образцов мембран приведены на рис. 3.

Структурные параметры мембран, найденные из наилучшего соответствия расчетных и экспериментальных данных на рис. 3, представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, мембрана 1, полученная без использования порообразователя, характеризуется наименьшей объемной долей порового пространства $f_p = 0.11$. В то время как для мембран,

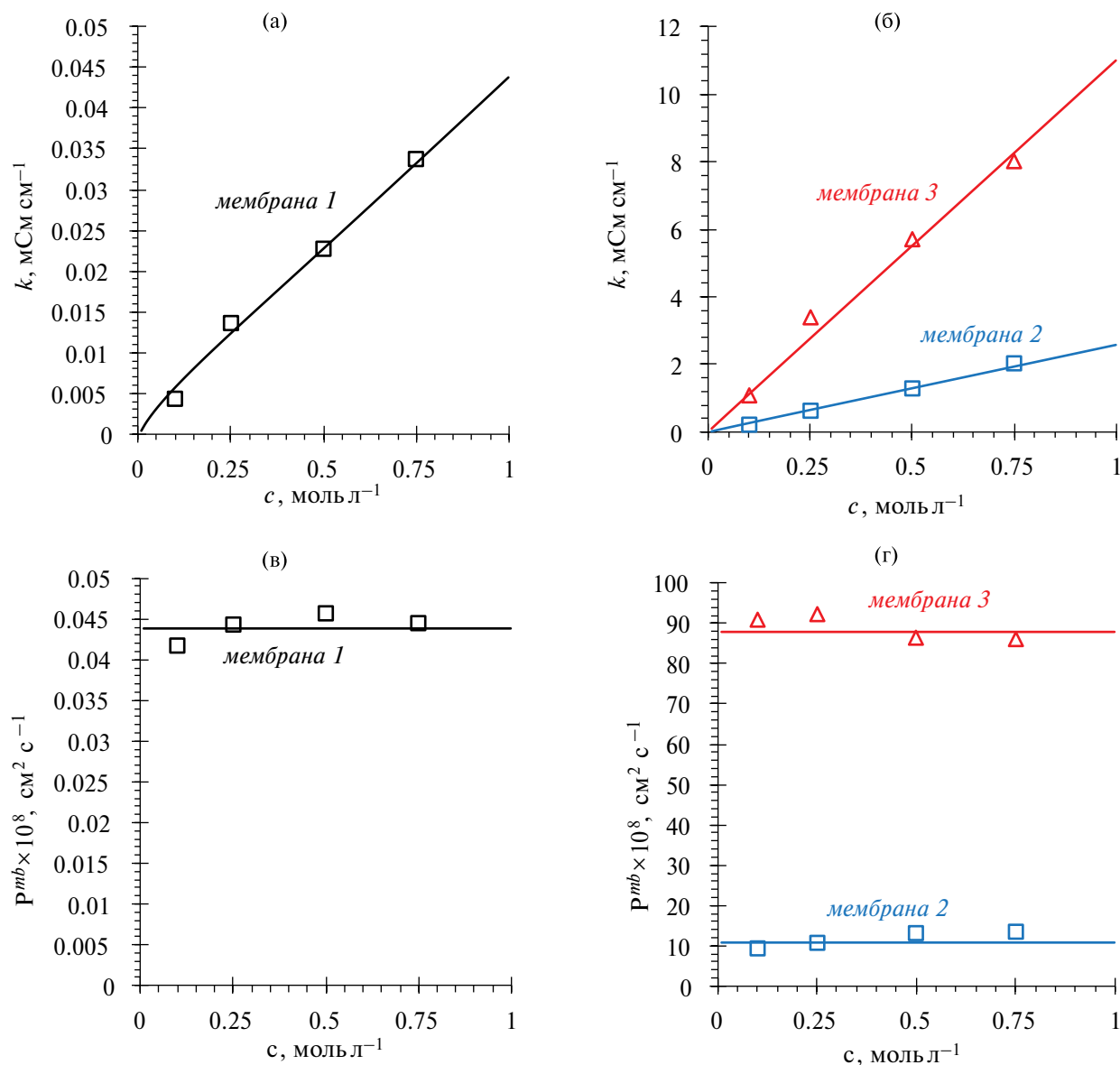


Рис. 3. Концентрационные зависимости электропроводности (а, б) и коэффициента диффузионной проницаемости (в, г) исследованных образцов (указаны около соответствующих кривых). Маркерами обозначены экспериментальные данные, линиями обозначены результаты расчетов по микрогетерогенной модели.

Таблица 2. Структурные параметры образцов, найденные с использованием микрогетерогенной модели

Образец	f_p	α
мембрана 1	0.11	0.210
мембрана 2	0.34	0.250
мембрана 3	0.40	0.315

полученных с использованием порообразователей (мембраны 2 и 3), f_p принимает большие значения. Данные РЭМ (рис. 4) позволяют подтвердить результаты расчетов структурных параметров исследуемых образцов.

Снимки образцов показывают, что для мембран, при изготовлении которых использовались порообразователи, характерно большее количество пор на поверхности и увеличение их среднего размера. При этом мембрана 3, при получении которой использовался порообразователь ПВП, характеризуется наибольшей долей поверхности, занятой порами, средний размер которых составляет 500 нм.

Не смотря на то, что значения f_p для мембраны 2 и мембраны 3 сравнительно близки (табл. 2), существенно более высокая диффузионная проницаемость мембраны 3 (рис. 3г) объясняется большим значением структурного параметра α , т.е. мембрана 3

Таблица 3. Влагосодержание исследуемых мембран

Образец	$W, \%$
мембрана 1	55
мембрана 2	62
мембрана 3	74

характеризуется большей долей проводящих путей, ориентированных вдоль транспортной оси.

Результаты определения влагосодержания исследованных мембран (W) представлены в табл. 3. Данные результаты качественно согласуются со значениями структурных параметров образцов

мембран: влагосодержание увеличивается в том же ряду, что и f_p . Кроме того, изображения срезов мембран (рис. 4б, г, е) демонстрируют значительное увеличение размеров пор, доступных для воды, в случае мембраны 3 по сравнению с другими образцами. Однако, стоит отметить, что данные по влагосодержанию мембран так же, как и результаты РЭМ, не позволяют получить в полной мере адекватную информацию о структуре мембраны, определяющей ее транспортные характеристики. Так, часть пор, доступных для воды, является тупиковыми и не вносят вклад в транспорт вещества через мембрану. Напротив, применение параметра f_p , определенного из микрогетерогенной модели, для характеристики структуры

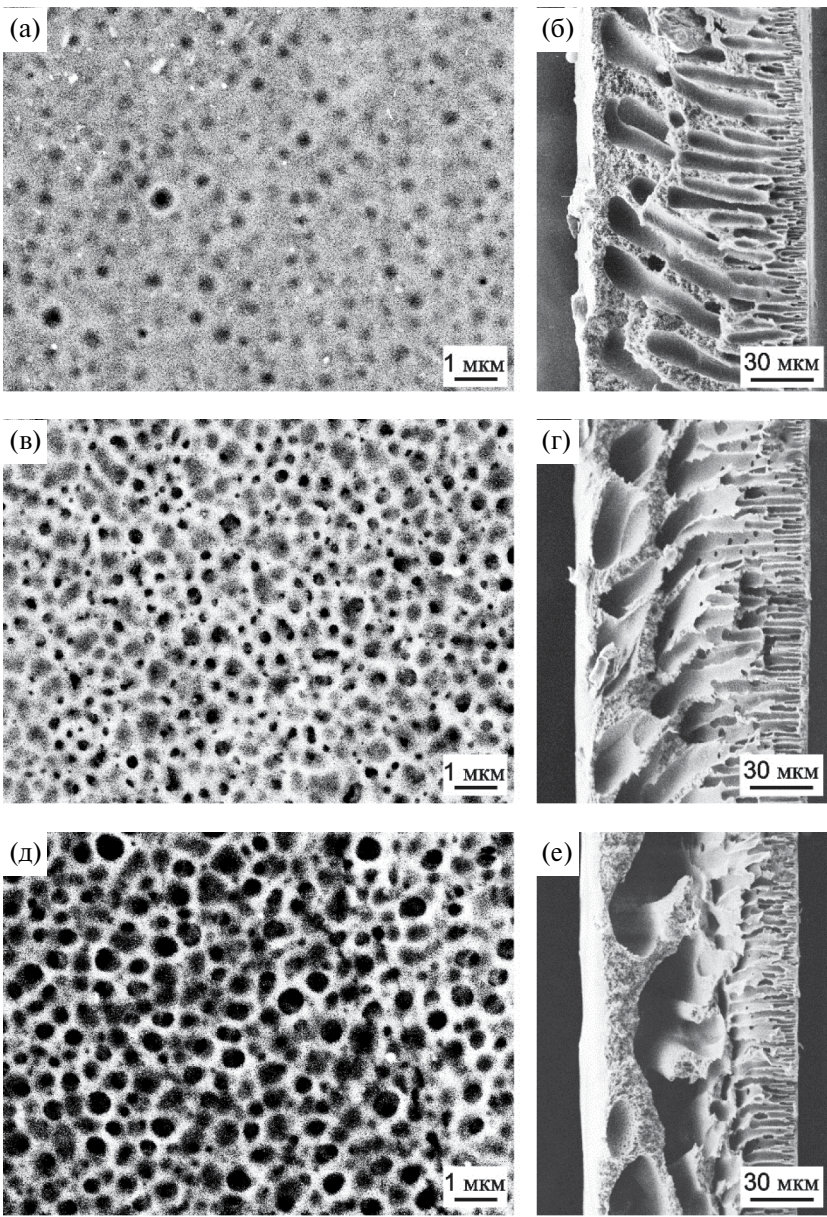


Рис. 4. Изображения поверхностей (а, в, д) и боковых срезов (б, г, е) мембраны 1 (а, б), мембраны 2 (в, г) и мембраны 3 (д, е), полученные с использованием растровой электронной микроскопии.

Таблица 4. Параметры модели диализа мочевины в лабораторной диализной ячейке

Образец	δ , мкм	ξ	$D_{Ur}^{mb} \times 10^6$, см ² с ⁻¹
мембрана 2	230	0.125	1.72
мембрана 3		0.260	3.60

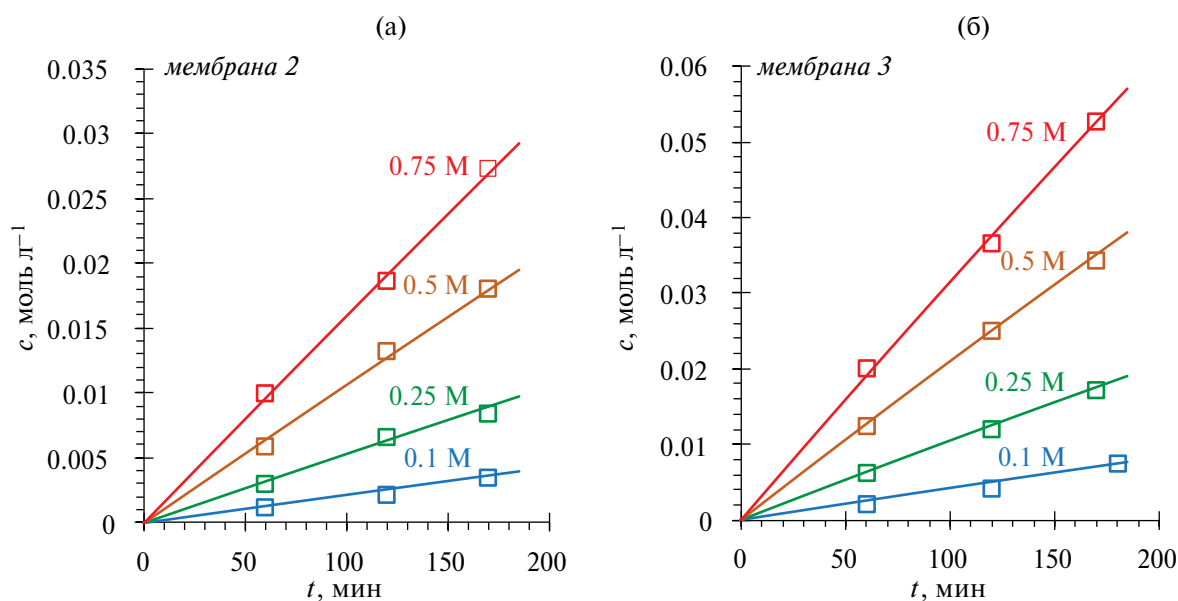


Рис. 5. Временные зависимости концентрации мочевины в камере диализата при различных значениях концентрации мочевины в камере дилюата (указаны около соответствующих кривых) для мембраны 2 (а) и мембраны 3 (б). Маркерами обозначены экспериментальные данные, линиями обозначены результаты расчетов по модели.

мембраны позволяет учесть только те поры, которые определяют её транспортные характеристики.

4.2. Диализ мочевины

Коэффициент диффузии мочевины в исследуемых мембранах (D_{Ur}^{mb}) был найден в качестве подгоночного параметра при моделировании процесса диализа мочевины путем сравнения рассчитанных и экспериментальных значений концентрации мочевины в камере диализата диализной ячейки с использованием независимо определенных структурных параметров мембран. Отметим, что в процессе диализа с применением мембраны 1 массоперенос протекает крайне медленно и количество мочевины, переносимой в камеру диализата, не достигает предела обнаружения использованного спектрофотометрического метода в условиях проведенного эксперимента. Такое поведение мембраны 1 вполне ожидаемо исходя из полученных в системе с NaCl результатов ее характеристики (в частности, коэффициент диффузионной проницаемости этого образца на 2–3 порядка ниже соответствующих значений для других исследованных образцов).

Как видно из рис. 5, рассчитанные по модели и экспериментальные данные по концентрации

мочевины в камере диализата в случае мембран 2 и 3 демонстрируют хорошее согласие. Параметры модели, использованные при расчетах зависимости на рис. 5, представлены в табл. 4.

Результаты моделирования процесса диализа мочевины, а также результаты характеристики исследованных мембран показывают, что использование ПВП в качестве порообразователя при изготовлении мембран позволяет сформировать более развитую систему пор в мембране по сравнению со случаем использования ПЭГ. Полученная структура мембраны обеспечивает ее сравнительно высокую диффузионную проницаемость по отношению к мочеине благодаря не только значительной объемной доле порового пространства в мембране, но и взаимной ориентации этих пор вдоль транспортной оси.

4.3. Сравнение эффективности функционирования полученных мембранных материалов со стандартными (серийно выпускаемыми) в процессе диализа мочевины

Для оценки применимости полученных мембранных материалов в процессе диализа мочевины в реальных гемодиализных картриджах (диализаторах), проведено масштабирование моделируемой

системы и учтены условия проведения гемодиализа.

Методика сравнения эффективности удаления мочевины для серийно выпускаемого гемодиализного картриджа и гипотетического диализатора на основе мембран, полученных в данной работе, приведена ниже на примере стандартного картриджа серии Nephral ST 300 (Baxter, США). Согласно данным компании Baxter, клиренс мочевины (CL_{Ur}) для этого картриджа составляет около 230 мл мин^{-1} при объемной скорости протока раствора в камере дилюата (Q) 300 мл мин^{-1} [38]. Зная эти параметры, нетрудно рассчитать концентрацию на выходе из камеры дилюата картриджа по известному эмпирическому уравнению [39]:

$$CL_{Ur} = Q \left(1 - \frac{C_{Ur}^{out}}{C_{Ur}^{in}} \right) \quad (13)$$

где C_{Ur}^{in} и C_{Ur}^{out} — концентрации мочевины на входе и выходе камеры дилюата, соответственно.

При расчете было использовано значение $C_{Ur}^{in} = 0.0167 \text{ моль л}^{-1}$ (типичная концентрация мочевины в плазме крови 50-ти летнего пациента с ХБП, направляемого на гемодиализ [40]). В результате, величина C_{Ur}^{out} для этого картриджа составила $0.0055 \text{ моль л}^{-1}$.

Объем камеры дилюата в рассматриваемом картридже равен $V^A = 83 \text{ мл}$ [38]. Таким образом, с учетом значения объемного расхода, раствор проходит от входа до выхода камеры дилюата примерно за 17 секунд. Именно за это время концентрация мочевины в этом растворе снижается до значения C_{Ur}^{out} .

Исходя из проведенной выше оценки задавались входные параметры предложенной модели диализа. В первом приближении в модели не бралось в рассмотрение влияние геометрии мембран (плоская, цилиндрическая) и некоторых свойств раствора (вязкость, плотность). В качестве начальной концентрации мочевины в камере дилюата задавалось значение $C_{Ur}^{in} = 0.0167 \text{ моль л}^{-1}$. Значение объема раствора в этой камере принималось равным объему камеры дилюата в диализном картридже ($V^A = 83 \text{ мл}$). Площадь поверхности мембраны в моделируемой системе равна значению эффективной площади поверхности мембран в рассматриваемом диализном картридже ($S^{mb} = 1.3 \text{ м}^2$ [38]). Толщина диффузионного пограничного слоя, согласно конвективно-диффузионной модели для длинного канала с круглым сечением, принималась равной 1/3 от внутреннего диаметра [27] полволоконной мембраны в картридже

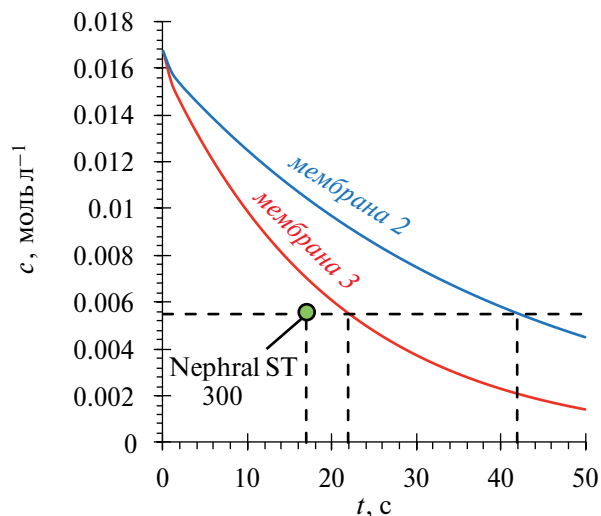


Рис. 6. Временные зависимости концентрации мочевины в камере дилюата (линии) для мембраны 2 и мембраны 3 (указаны около соответствующих кривых) в условиях, соответствующих проведению процесса гемодиализа, и значение концентрации мочевины на выходе из камеры дилюата за один проход через диализатор Nephral ST 300 (маркер).

(составляющего 210 мкм [38]). Значение коэффициента диффузии мочевины в растворе принималось равным $D_{Ur} = 1.81 \times 10^{-5} \text{ см}^2 \text{ с}^{-1}$, что соответствует температуре 37°C [41], т.е. характерной температуре крови человека.

Результаты моделирования временных зависимостей концентрации мочевины в камере дилюата для систем с использованием исследуемых мембран представлены на рис. 6. Из рис. 6 видно, что в случае мембраны 3, снижение концентрации мочевины от значения C_{Ur}^{in} до значения C_{Ur}^{out} достигается примерно за 22 секунды, что близко к значению для картриджа Nephral ST 300 (17 секунд). В случае мембраны 2 это время составило 42 секунды.

Для сравнения эффективности удаления мочевины гипотетическим диализатором на основе исследуемых мембран и различными гемодиализными картриджами серии Nephral ST (200, 300, 400 и 500) были проведены расчеты времени достижения значения C_{Ur}^{out} и средних величин потоков мочевины в камеру диализата. Средняя величина потока мочевины (J_{av}) рассчитана по уравнению:

$$J_{av} = \frac{V^A (C_{Ur}^{in} - C_{Ur}^{out})}{t_{C_{Ur}^{out}} S^{mb}} \quad (14)$$

где $t_{C_{Ur}^{out}}$ — время, за которое в камере дилюата достигается концентрация мочевины C_{Ur}^{out} .

Таблица 5. Некоторые параметры диализаторов серии Nephral ST (Baxter, США)

Диализатор	V^A , мл	S^{mb} , м ²	CL_{Ur} , мл мин ⁻¹
Nephral ST 200	66	1.05	$216 \pm 10\%$
Nephral ST 300	83	1.30	$231 \pm 10\%$
Nephral ST 400	100	1.65	$250 \pm 10\%$
Nephral ST 500	129	2.15	$265 \pm 10\%$

При проведении расчетов для диализаторов с разработанными мембранами (мембраны 2 и 3) параметры площади мембраны и объема камеры дилюата задавались такими же, как у соответствующих серийных картриджей Nephral ST [38] (табл. 5).

Результаты расчетов обобщены на рис. 7.

Как видно из рис. 7, мембрана 3 проявила себя значительно лучше мембраны 2, продемонстрировав при моделировании процесса диализа мочевины результаты, немногим уступающие картриджам серии Nephral ST как по времени достижения заданной концентрации C_{Ur}^{out} , так и по величине среднего потока мочевины через мембрану. Уменьшение разницы во времени достижения концентрации C_{Ur}^{out} и в величине потока мочевины J_{av} между диализатором с мембраной 2 или 3 и серийными картриджами в ряду ST 200 > ST 300 > ST 400 > ST 500 можно объяснить уменьшением линейной скорости протока раствора в полволоконных мембранах с увеличением объема камеры дилюата (V^A) в том же ряду (табл. 5) при постоянной объемной скорости

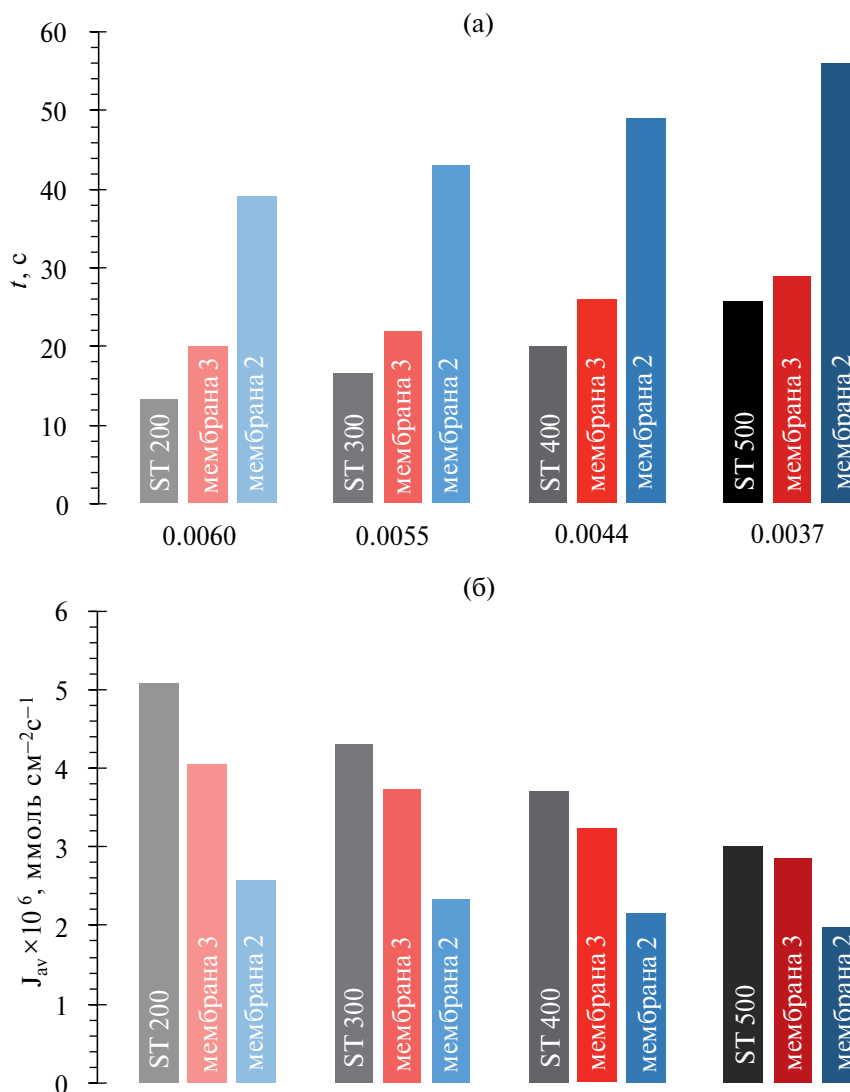


Рис. 7. Время достижения концентрации мочевины C_{Ur}^{out} в камере дилюата (указана под соответствующей группой столбцов в моль л⁻¹) (а) и среднее значение потока мочевины в камеру диализата (б) для картриджей серии Nephral ST и гипотетических диализаторов с мембранами 2 и 3 (указаны на соответствующих столбцах).

протока раствора в камере дилуата и фиксированном значении внутреннего диаметра полого волокна для всех картриджей. В таких условиях значимым является гидродинамический фактор, в то время как в предложенной модели диализа параметр толщины диффузионного слоя задавался постоянным во всех случаях.

Таким образом, проведенная приблизительная оценка эффективности полученных мембранных материалов позволяет рассчитывать на достаточно высокие характеристики полуволоконных мембран, произведенных на основе таких материалов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе получены экспериментальные мембраны на основе полисульфона и проведена их характеристика. Выполнено сравнение влияния порообразователей полиэтиленгликоля и поливинилпирролидона на структуру и транспортные характеристики полученных мембран.

Предложена нестационарная одномерная модель процесса переноса мочевины через незаряженную пористую мембрану и прилегающие к ней диффузионные пограничные слои раствора. Для определения параметра модели — объемной доли порового пространства в мембране, применена модифицированная микрогетерогенная модель. Применение микрогетерогенной модели позволило получить более адекватную информацию о структуре мембраны вследствие учета только той части пор, которая обеспечивает транспорт через мембрану. Адекватность модели подтверждена путем сравнения результатов моделирования с экспериментальными данными, полученными в процессе диализа мочевины с применением новых полимерных мембран.

Проведен теоретический анализ эффективности полученных мембранных материалов в условиях, соответствующих процессу гемодиализа. Сравнение показателей удаления мочевины с гемодиализными картриджами серии Nephral ST от широко представленной на мировом рынке компании Baxter, позволило сделать вывод, что полученный в данной работе мембранный материал на основе полисульфона с использованием поливинилпирролидона в качестве порообразователя может быть перспективен в производстве полуволоконных мембран для гемодиализных картриджей.

Дальнейшее развитие технологии получения мембран, в том числе и в форме полых волокон, позволит оптимизировать параметры их структуры для повышения эффективности процесса диализа мочевины и других выступающих в качестве токсинов компонентов крови человека. Использование модельных подходов, учитывающих структуру мембранных материалов, расширит и углубит представления о механизмах переноса и позволит адекватно прогнозировать поведение мембран в ходе процесса

гемодиализа. Разработка новых полуволоконных мембран и диализных картриджей отечественного производства позволит увеличить доступность процедуры гемодиализа в России и повысить ее конкурентоспособность на мировом рынке.

БЛАГОДАРНОСТИ

Исследование образцов методом растровой электронной микроскопии было выполнено с использованием оборудования НОЦ “Диагностика структуры и свойств наноматериалов” ЦКП ФГБОУ ВО “КубГУ”.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Исследование выполнено при финансовой поддержке Кубанского научного фонда, ООО “НСК” в рамках научного проекта № МФИ-П-20.1/48.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *GBD Chronic Kidney Disease Collaboration* // The Lancet. 2020. V. 395. № 10225. P. 709–733.
2. *Сугитова О.Н.* // Вестник современной клинической медицины. 2008. Т. 1. № 1. С. 83–87.
3. *Levey A.S., Coresh J., Balk E., Kausz A.T., Levin A., Steffes M.W., Hogg R.J., Perrone R.D., Lau J., Eknoyan G.* // Ann. Intern. Med. 2003. V. 139, № 2, P. 137–147.
4. *Гомье С.В., Хомяков С.М.* // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2023. Т. 25. № 3. С. 8–30.
5. *Friedrich J.O., Wald R., Bagshaw S.M., Burns K.E., Adhikari N.K.* // Crit Care. 2012. V. 16. № 4. Art. № R146.
6. *Locatelli F., Carfagna F., Del Vecchio L., La Milia V.* // Nephrol. Dial. Transplant. 2018. V. 33. № 11. P. 1896–1904.
7. *Giuliani A., Karopadi A.N., Prieto-Velasco M., Manani S.M., Crepaldi C., Ronco C.* // Perit Dial Int. 2017. V. 37. № 5. P. 503–508.
8. *Chuasawan A., Pooripussarakul S., Thakkestian A., Ingsathit A., Pattanaprateep O* // Health Qual. Life Outcomes. 2020. V. 18. № 1. Art. № 191.
9. *Румянцева Е.И.* // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2021. № 1–2. С. 41–49.
10. *Smye S.W., Clayton R.H.* // Med Eng Phys. 2002. V. 24. № 9. P. 565–574.
11. *Jaffrin M.Y., Gupta B.B., Malbrancq J.M.* // J. Biomech. Eng. 1981. V. 103. № 4. P. 261–266.

12. Akcahuseyin E., Vincent H.H., van Ittersum F.J., van Duyl W.A., Schalekamp M.A.D.H. // *Comput Meth Programs Biomed.* 1990. V. 31. P. 215–224.
13. Vincent H.H., van Ittersum F.J., Akcahuseyin E., Vos M.C., van Duyl W.A., Schalekamp M.A.D.H. // *Blood Purif.* 1990. V. 8. № 3. P. 149–159.
14. Jaffrin M.Y., Ding L.H., Laurent J.M. // *J. Biomech. Eng.* 1990. V. 112. № 2. P. 212–219.
15. Waniewski J., Lucjanek P., Werynski A. // *Artif. Organs.* 1993. V. 17. № 1. P. 3–7.
16. Waniewski J., Lucjanek P., Werynski A. // *Artif. Organs.* 1994. V. 18. № 12. P. 933–936.
17. Legallais C., Catapano G., von Harten B., Baurmeister U. // *J. Membr. Sci.* 2000. V. 168. P. 3–15.
18. Ding W., Li W., Sun S., Zhou X., Hardy P.A., Ahmad S., Gao D. // *Artif. Organs.* 2015. V. 39. № 6. P. E79–E89.
19. Cancilla N., Gurreri L., Marotta G., Ciofalo M., Cipollina A., Tamburini A., Micale G. // *J. Membr. Sci.* 2022. V. 646. Art. № 120219.
20. Pstras L., Stachowska-Pietka J., Debowska M., Pietribiasi M., Poleszczuk J., Waniewski J. // *Biocybern Biomed Eng.* 2022. V. 42. № 1. P. 60–78.
21. Donato D., Boschetti-de-Fierro A., Zweigart C., Kolb M., Eloit S., Storr M., Krause B., Leyboldt K., Segers P. // *J. Membr. Sci.* 2017. V. 541. P. 519–528.
22. Eloit S., Vierendeels J., Verdonck P. // *Comput Methods Biomech Biomed Engin.* 2006. V. 9. № 6. P. 363–370.
23. Rambod E., Beizai M., Rosenfeld M. // *Biomed. Eng. Online.* 2010. V. 9. Art. № 21.
24. Patil G.C. Doctor Blade: A Promising Technique for Thin Film Coating. In: Sankapal B.R., Ennaoui A., Gupta R.B., Lokhande C.D. (eds) *Simple Chemical Methods for Thin Film Deposition.* Singapore: Springer, 2023.
25. Карпенко Л.В., Демина О.А., Дворкина Г.А., Паршиков С.Б., Ларше К., Оклер Б., Березина Н.П. // *Электрохимия.* 2001. Т. 37. № 3. С. 328–335. [Karpenko L.V., Demina O.A., Dvorkina G.A., Parshikov S.B., Larchet C., Auclair B., Berezina N.P. // *Russ. J. Electrochem.* 2001. V. 37. № 3. P. 287–293.]
26. Письменская Н.Д., Невакшенова Е.Е., Никоненко В.В. // *Мембраны и мембранные технологии.* 2018. Т. 8. № 3. С. 147–156. [Pismenskaya N.D., Nevakshenova E.E., Nikonenko V.V. // *Pet. Chem.* 2018. V. 58. P. 465–473.]
27. Newman J., Thomas-Alyea K.E. *Electrochemical Systems.* NJ: John Wiley & Sons, Inc., 2004.
28. Басова Е.М., Буланова М.А., Иванов В.М. // *Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия.* 2011. Т. 52. № 6. С. 419–425.
29. Lide D.R. *Handbook of Chemistry and Physics.* Boca Raton, FL: CRC Press, 2005.
30. Mareev S.A., Evdochenko E., Wessling M., Kozaderova O.A., Niftaliev S.I., Pismenskaya N.D., Nikonenko V.V. // *J. Membr. Sci.* 2020. V. 603. P. 118010.
31. Larchet C., Nouri S., Auclair B., Dammak L., Nikonenko V. // *Adv. Colloid Interface Sci.* 2008. V. 139. P. 45–61.
32. Mareev S.A., Nikonenko V.V. // *Electrochim. Acta.* 2012. V. 81. P. 268–274.
33. Zabolotsky V.I., Nikonenko V.V. // *J. Membr. Sci.* 1993. V. 79. P. 181–198.
34. Salmeron-Sanchez I., Asenjo-Pascual J., Avilés-Moreno J.R., Ocón P. // *J. Membr. Sci.* 2022. V. 659. P. 120771–120783.
35. Kozmai A.E., Nikonenko V.V., Zyryanova S., Pismenskaya N.D., Dammak L., Baklouti L. // *J. Membr. Sci.* 2019. V. 590. P. 117291–117304.
36. Mackie J.S., Meares P. // *Proc. R. Soc. A: Math. Phys. Eng. Sci.* 1955. V. 232. № 1191. P. 498–509.
37. Kozmai A., Porozhnyy M., Ruleva V., Gorobchenko A., Pismenskaya N., Nikonenko V. // *Membranes.* 2023. V. 13. Art. № 103.
38. <https://renalcare.baxter.com/nephral-datasheet>.
39. Miyasaka T., Sakai K. // *J Artif Organs.* 2023. V. 26. P. 1–11.
40. Ouseph R., Hutchison C.A., Ward R.A. // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008. V. 23. P. 1704–1712.
41. Collins M.C., Ramirez W.F. // *J. Phys. Chem.* 1979. V. 83. № 17. P. 2294–2301.

Characterization of New Experimental Materials for Hemodialysis Membranes and Simulation of Urea Dialysis Process with Their Use

A. E. Kozmai^{1, *}, M.V. Porozhnyy¹, V. V. Gil¹, D. S. Lopatin², A. V. Rodichenko²,
I. V. Voroshilov³, V. V. Nikonenko¹

¹Kuban State University, 350040, Krasnodar, Russia

²JSC "NSK", 353204, Dinskaya, Russia

³JSC "KKZ", 353204, Dinskaya, Russia

*e-mail: kozmay@yandex.ru

The acute shortage of hemodialysis cartridges in Russia, caused by restrictions imposed by the European Union on the supply of high-tech equipment, has led to the necessity for the production of domestic inexpensive and effective membranes for hemodialysis. In this work, experimental membranes based on polysulfone were obtained and their characterization was carried out. The influence of the blowing agent (polyethylene glycol and polyvinylpyrrolidone) on the structure and transport properties of the obtained membranes was compared. A non-steady state one-dimensional mathematical model of urea dialysis is proposed. A special feature of the model is the accounting the membrane microheterogeneous structure. A comparison of the modeling results with experimental data on the urea concentration time dependences in the dialysate compartment of the dialysis system allows us to conclude that the model adequately describes the system under study. A theoretical assessment of the obtained membrane material efficiency under conditions corresponding to the hemodialysis process, as well as a comparison of urea removal performance with Nephral ST hemodialysis cartridges from Baxter (a company widely represented on the world market) was carried out. It was shown that a polysulfone-based membrane obtained using polyvinylpyrrolidone demonstrates results slightly inferior to those of commercially produced cartridges, which indicates its promise for the production of hollow fiber membranes for hemodialysis cartridges.

Keywords: membrane, hemodialysis, mathematical modeling, urea