

УДК 615.015.16

ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ ПЕНТОКСИФИЛЛИНА ПОД ДЕЙСТВИЕМ ИМПУЛЬСНОГО МАГНИТНОГО ПОЛЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЛЕКАРСТВЕННОГО СОСТАВА ПРЕПАРАТА

© 2020 Н.А. Роденко¹, И.А. Беляева^{1,2}, А.В.Самородов³¹ Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева, Самара, Россия² Самарский федеральный исследовательский центр Российской академии наук, Самара, Россия³ Центральная научно-исследовательская лаборатория, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

Статья поступила в редакцию 12.10.2020

По результатам исследования установлено, что облучение таблетированного препарата пентоксифиллина приводит к увеличению его антиагрегационной активности. Цель работы – изучить влияние импульсного магнитного поля высокой напряженности на антиагрегационную активность чистой субстанции пентоксифиллина. При воздействии импульсным магнитным полем на чистую субстанцию пентоксифиллина (без наличия вспомогательных веществ) изменения в антиагрегационной активности лекарственного препарата не выявлены. Облучение импульсным магнитным полем осуществлялось на установке МИУ-15 при различных напряженностях магнитного поля с одновитковым и многовитковыми индукторами с числом импульсов $n=1$. Авторами выдвинута гипотеза о том, что вспомогательные вещества в таблетированном лекарственном препарате влияют на изменение биологической активности после воздействия на препарат импульсным магнитным полем высокой напряженности. Исследование чистой субстанции пентоксифиллина на антиагрегационную активность проводилось на анализаторе агрегации тромбоцитов АТ-02. Контрольные образцы лекарственного препарата не подвергались воздействию магнитного поля. Предполагается, что наличие вспомогательных веществ в таблетированной форме пентоксифиллина после воздействия на него импульсным магнитным полем может вызывать изменение конформации молекулы лекарственного препарата. Кроме того, возможен переход от одной конформации к другой, вследствие скачкообразных изменений свойств, т.е. при облучении магнитным полем высокой напряженности. Антиагрегант со вспомогательными веществами, находясь в магнитном поле переходит в более активное состояние, после чего сохраняет его некоторое время, в чем проявляется увеличение фармакологической активности.

Ключевые слова: импульсное магнитное поле, антиагрегационная активность, пентоксифиллин, вспомогательные вещества.

DOI: 10.37313/1990-5378-2020-22-5-23-27

Список используемых сокращений: ИМП – импульсное магнитное поле.

Постановка вопроса. На сегодняшний день изучается влияние магнитных полей на физико-химические и биологические процессы. В работе [1] было исследовано влияние магнитного поля на активность фермента лактатдегидрогеназы, зафиксировано увеличение скорости ферментативной реакции примерно в 1,6 раза в сравнении с контролем. Учеными в работе [2] было установлено усиление антибактериального воздействия бензилпенициллина натриевой

соли на 12-24%, порошок которого облучали импульсным магнитным полем при определенных параметрах магнитного поля: напряженности H , частоте f , количестве импульсов n . В работе [3] установлено, что влияние постоянного магнитного поля приводит к изменению пространственных структур белковых компонентов крови, изменяется общий заряд, форма и линейные размеры молекулы, а также частота вращения компонентов вокруг валентных связей.

Роденко Наталья Алексеевна, инженер-конструктор, магистр. E-mail: t.rodenco@mail.ru

Беляева Ирина Александровна, кандидат технических наук, доцент кафедры обработки металлов давлением, старший научный сотрудник Самарского федерального исследовательского центра РАН. E-mail: belyaeva-otmr@yandex.ru

Самородов Александр Владимирович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник. E-mail: avsamorodov@gmail.com

Самородов Александр Владимирович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник. E-mail: avsamorodov@gmail.com

Важным фармацевтическим фактором, обеспечивающим эффективность фармакотерапии, является физико-химическое состояние субстанции. Например, форма кристаллов, размеры частиц. Присутствие примесей в лекарственном веществе может изменить физико-химические и структурно-механические свойства лекарственного препарата. Взаимодействие вспомогательных веществ между собой и с лекарственным веществом – являются основой

для научно обоснованного выбора вспомогательных веществ при создании лекарственных субстанций. Вспомогательные вещества обладают физико- химическими и биологическими свойствами, которые в различных условиях могут проявляться по-разному [4].

В работе [5] получены экспериментальные данные о том, что таблетированная форма пентоксифиллина в условиях *in vitro* после воздействия ИМП проявляет повышенную антиагрегационную активность практически в 2 раза по сравнению с необлученным лекарственным препаратом. Была выдвинута гипотеза – вспомогательные вещества в таблетированной форме лекарственного препарата влияют на изменение биологической активности после воздействия ИМП.

Цель данной работы – изучение влияния импульсного магнитного поля высокой напряженности на антиагрегационную активность чистой химической субстанции пентоксифиллина и сравнение с изменениями активности таблетированной формы препарата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследовательская работа проведена на научно-технических базах лаборатории «Магнитно-импульсная обработка материалов» кафедры обработки металлов давлением, Самарского университета (г. Самара) и Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (г. Уфа).

На рис. 1 представлена схема воздействия ИМП на пентоксифиллин, размещенный в стандартном флаконе. Стенд воздействия ИМП на препарат, содержит индуктор 1, генератор импульсного тока 2,

датчик замера напряженности импульсного магнитного поля (ИМП) 3 и осциллограф 4. Датчик ИМП 3 подключен к осциллографу 4. В индуктор 1 устанавливают вialу 5 с препаратом 6, после чего проводится обработка ИМП.

В исследованиях использовалась магнитно-импульсная установка МИУ-15 [6,7], параметры которой приведены в табл. 1.

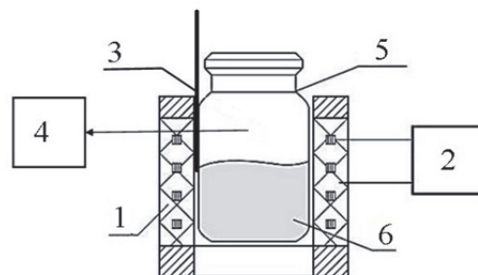


Рис. 1. Схема воздействия ИМП на пентоксифиллин.

Разрядный ток фиксировался с помощью пояса Роговского, а напряжённость магнитного поля с помощью датчика Холла. Облучение осуществляли импульсным электромагнитным полем, имеющем форму затухающей синусоиды с напряженностью H , с частотой и числом повторения импульсов n .

В качестве антиагреганта был выбран пентоксифиллин (3,7-диметил-1-(5-оксогексил)ксантин) в виде чистой химической субстанции (Pentoxifylline, «SIGMA», United Kingdom).

Параметры воздействия. Исследование влияния ИМП на пентоксифиллин проводили при следующих параметрах ИМП (табл. 2) с частотой $f=40$ кГц (одновитковый индуктор) и

Таблица 1. Параметры МИУ-15

Запасаемая энергия, W , кДж	Напряжение разряда, U , кV	Собственная частота разрядного тока, f , кГц	C_0 , Мкф	L_0 , мкГн
18	1...20	55	100	0,09

Таблица 2. Параметры воздействия ИМП на пентоксифиллин

W , кДж	0,45	2,49	4,11	0,45
U , кВ	3,0	7,0	9,0	3
H , А/м 10^6	0,09	0,50	0,82	12,35
f кГц	40			10
n	1			

$f=10$ кГц (многовитковый индуктор) при количестве импульсов $n=1$.

Изучение антиагрегационной активности чистой химической субстанции и таблетированной лекарственной формы пентоксифиллина. Исследовалось влияние обработки импульсным магнитным полем чистой субстанции пентоксифиллина в условиях *in vitro* методом агрегатометрии и тромбозластографии.

Эксперименты выполнены на крови здоровых доноров-мужчин в возрасте 20-35 лет в условиях *in vitro*. Экспериментальная работа одобрена этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (протокол №2 от 14.02.2018), все участники исследования давали добровольное согласие на сдачу крови. Забор крови проводился из кубитальной вены с использованием систем вакуумного забора крови BD Vacutainer® (Becton Dickinson and Company, США). В качестве стабилизатора венозной крови применялся 3,8% раствор цитрата натрия в соотношении 9:1. Все тесты проводились на обогащенной и обедненной тромбоцитами плазмах. Образцы богатой тромбоцитами плазмы получали центрифугированием цитратной крови при 1000 об/мин в течение 10 минут.

Изучение антиагрегационной активности проводилось на анализаторе агрегации тромбоцитов АТ-02 (г. Санкт-Петербург, Россия). Установка предназначена для исследования процесса агрегации тромбоцитов в плазме крови по методу Борна, основанному на непрерывном измерении коэффициента светопропускания в тромбоцитарной плазме в условиях перемешивания и термостатирования после добавления 20 мкг/мл аденозиндифосфата (АДФ, «Технология-стандарт», Россия). Исследование антиагрегационной активности таблетированного пентоксифиллина со вспомогательными веществами описано в работе [5]. Оценивалось влияние обработки импульсного магнитного поля на таблетированный препарат со вспомогательными веществами, изучалось изменение механико-физических характеристик прочности сгустка методом тромбозластографии в условиях *in vitro*. Контрольные образцы лекарственного

препарата не подвергались воздействию ИМП.

Статистическая обработка. Результаты исследования обработаны с применением статистического пакета Statistica 10,0 (StatSoft Inc, США). Проверку на нормальность распределения фактических данных выполняли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Выявлено, что вид распределения полученных данных отличается от нормального, поэтому при дальнейшей работе использовались непараметрические методы. Данные представлены в виде медианы, 25 и 75 процентилей. Дисперсионный анализ проводили с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Критический уровень значимости p для статистических критериев принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования изменения антиагрегационной активности чистой химической субстанции пентоксифиллина после воздействия магнитным полем представлены в таблице 3 и рисунке 2.

Таким образом установлено, что пентоксифиллин подавляет агрегацию тромбоцитов в среднем на 12,5%, при этом облучение сухой субстанции химически чистого пентоксифиллина импульсным магнитным полем не приводит к изменению активности. В этой связи достаточно интересными представляются результаты предыдущих собственных исследований, когда агрегационную активность таблетированной лекарственной формы пентоксифиллина со вспомогательными веществами оценивали с помощью метода тромбозластографии, основанного на измерении физических вязкоэластических свойств кровяного сгустка. Лекарственный препарат облучали при $H = 0,09 \cdot 10^6$ А/м при частоте $f=40$ кГц (одновитковый индуктор) и количестве импульсов $n=1$ и было установлено, что таблетированный пентоксифиллин со вспомогательными веществами, облученный импульсным магнитным полем, в условиях *in vitro* проявляет более выраженные дестабилизирующие свойства на сгусток, чем химически чистая субстанция пентоксифиллина.

Таблица 3. Показатели антиагрегационной активности пентоксифиллина в концентрации 2×10^{-3} моль/л в зависимости от действия магнитного поля, $n=6$.

Показатели магнитного поля	Антиагрегационная активность, % к контролю	$p1$
без воздействия ИМП	12,5 (10,4-15,3)	-
$0,09 \cdot 10^6$ А/м, $f=40$ кГц и $n=1$	13,4 (10,3-14,5)	0,6
$0,50 \cdot 10^6$ А/м, $f=40$ кГц и $n=1$	12,9 (10,1-15,2)	0,3
$0,82 \cdot 10^6$ А/м, $f=40$ кГц и $n=1$	13,5 (11,1-15,6)	0,7
$12,35 \cdot 10^6$ А/м, $f=10$ кГц и $n=1$	12,9 (12,1-14,7)	0,5

Примечание: данные достоверны в сравнении с контролем ($p<0,05$), $p1$ – уровень статистической разницы активности пентоксифиллина без воздействия ИМП в сравнении с облученным препаратом.

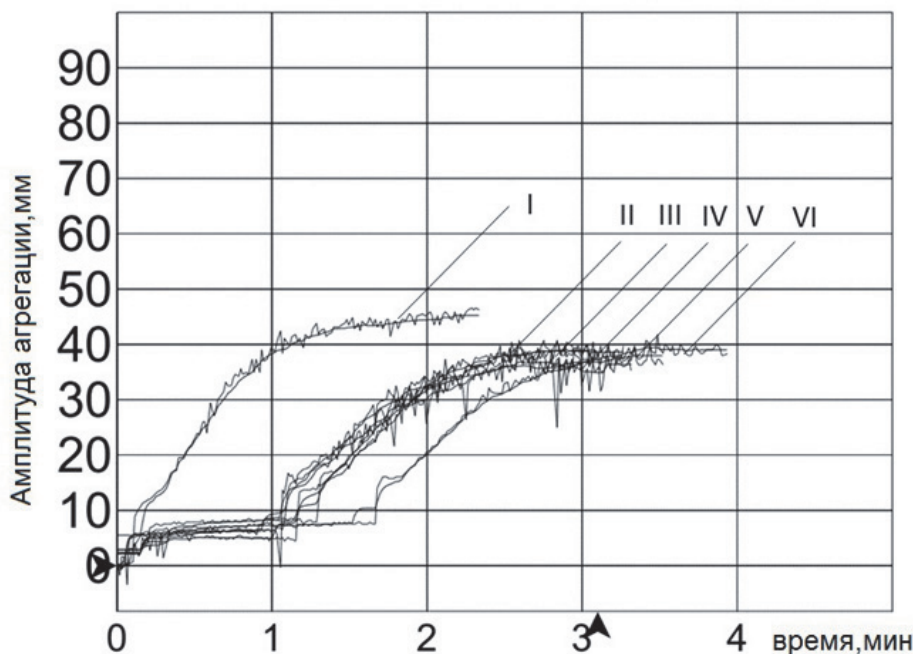


Рис. 2. Примеры агрегатограмм в контроле – (I) и в присутствии пентоксифиллина без воздействия магнитного поля – (II) и при действии напряженностей магнитного поля $0,09 \cdot 10^6$ А/м, $f=40$ кГц и $n=1$ – (III), $0,50 \cdot 10^6$ А/м, $f=40$ кГц и $n=1$ – (IV), $0,82 \cdot 10^6$ А/м, $f=40$ кГц и $n=1$ – (V), $12,35 \cdot 10^6$ А/м, $f=10$ кГц и $n=1$ – (VI)

С учетом новых экспериментальных данных можно предположить, что наличие вспомогательных веществ в таблетированной лекарственной форме пентоксифиллина после воздействия ИМП может вызывать изменение конформации молекулы лекарственного препарата. Возможен переход от одной конформации к другой, вследствие скачкообразных изменений свойств, т.е. при облучении магнитным полем высокой напряженности [8] или вспомогательные вещества проявляют новые свойства, препятствующие стабилизации сгустка, тем самым повышая общий уровень активности антиагрегационного препарата.

Большое количество экспериментальных и клинических исследований доказывает необходимость учета специфических переменных факторов лекарственного препарата, например вспомогательных веществ, и их влияние на эффективность [9].

ВЫВОДЫ

Обработка импульсным магнитным полем чистой субстанции пентоксифиллина не способствует изменению фармакологической активности.

Выдвинута гипотеза повышения антиагрегационной активности таблетированного пентоксифиллина под воздействием ИМП, связанная с изменением конформации молекулы лекарственного препарата при наличии вспомогательных веществ в аптечном препарате или

изменение физико-химических свойств самих вспомогательных веществ, что проявляется увеличением общего антиагрегационного потенциала лекарственного препарата.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Влияние магнитного поля на активность фермента лактатдегидрогеназы / Е.Г. Чеботерева, В.Б. Бородулин, И.А. Горошинская, И.В. Бабушкина, Н.Ю. Фомина, В.В. Моррисон, А.Д. Усанов, А.В. Скрипаль, Д.А. Усанов // Известия вузов. Северо-кавказский регион. Естественные науки. 2006. №4. С. 80-83.
2. Изменение антибактериальной активности бензилпенициллина под воздействием импульсного магнитного поля высокой напряженности / В.А. Глуценков, Т.И. Васильева, П.П. Пурыгин, И.А. Беляева, Н.А. Роденко, А.К. Мадьярова, Р.Ю. Юсупов // Биофизика. 2019.Т.64. № 2. С. 296-306.
3. Зельдович Я.Б., Бучаченко А.Л., Франкевич Е.Л. Магнитно-спиновые эффекты в химии и молекулярной физике //Успехи физических наук. Т.155. Вып. 1. 1988. 43 с.
4. И.А. Самылина, А.И. Тенцова, И.П. Рудакова, И.Г. Ильина, С.Я. Скачилова, Е.В. Шилова // Биофармацевтические аспекты фармакопейных субстанций. 2012. №8. С. 29-32.
5. Роденко Н.А., Беляева И.А., Васильева Т.И. и др. Изменение активности различных антиагрегантов тромбоцитов при их облучении импульсным магнитным полем высокой напряженности // Бутлеровские сообщения. 2019. Т. 59. № 9. С. 117-124.
6. Глуценков В. А, Карпунин. В.Ф. Технология магнитно-импульсной обработки материалов. Самара: Изд-во «Федоров», 2014. 208 с.
7. Юсупов Р.Ю., Глуценков В.А. Энергетические уста-

- новки для магнитно-импульсной обработки материалов. Самара. Изд-во «Федоров», 2013. 123 с.
8. P. Jason, R.T. Lui, B. Christopher, M.C. Andrew, F.Claudio, K. Gabriele, C. Simon, D.C. Enrico, R.H. Simon //Nature Communications 7, (2016). <https://doi.org/10.1038/ncomms11555>.
9. Современные биофармацевтические аспекты вспомогательных веществ / А.И. Тенцова, О.И. Терешкина, И.А. Самылина, Т.А. Гуськова // Фармация. 2012. № 7. С. 3-6.

CHANGE IN THE ACTIVITY OF PENTOXIFYLLIN UNDER THE ACTION OF A PULSE MAGNETIC FIELD DEPENDING ON THE DRUG COMPOSITION

© 2020 N.A. Rodenko¹, I.A. Belyaeva^{1,2}, A.V. Samorodov³

¹ Samara National Research University named after academician S.P. Korolyov, Samara, Russia

² Samara Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, Samara, Russia

³ Central Research Laboratory, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

According to the results of the study, it was found that irradiation of the tableted preparation of pentoxifylline leads to an increase in its antiaggregatory activity. The aim of this work is to study the effect of a pulsed magnetic field of high intensity on the antiaggregatory activity of the pure substance of pentoxifylline. When exposed to a pulsed magnetic field on the pure substance of pentoxifylline (without the presence of excipients), changes in the antiaggregatory activity of the drug were not detected. Irradiation with a pulsed magnetic field was carried out on an MIU-15 setup at various magnetic field strengths with single-turn and multi-turn inductors with the number of pulses $n = 1$. The authors put forward a hypothesis that excipients in a tableted medicinal product affect the change in biological activity after exposure to the drug by a pulsed magnetic field of high intensity. The study of the pure substance of pentoxifylline for antiaggregatory activity was carried out on an AT-02 platelet aggregation analyzer. Control samples of the medicinal product were not exposed to the magnetic field. It is assumed that the presence of excipients in the tablet form of pentoxifylline after exposure to a pulsed magnetic field can cause a change in the conformation of the drug molecule. In addition, a transition from one conformation to another is possible due to abrupt changes in properties, i.e. when exposed to a high-intensity magnetic field. An antiplatelet agent with excipients, being in a magnetic field, goes into a more active state, after which it retains it for some time, in which an increase in pharmacological activity is manifested.

Key words: pulsed magnetic field, antiaggregatory activity, pentoxifylline, excipients.

DOI: 10.37313/1990-5378-2020-22-5-23-27

List of abbreviations used: IMP - pulsed magnetic field.

Natalia Rodenko, Design Engineer, Master.

E-mail: t.rodenko@mail.ru

Irina Belyaeva, Candidate of Technical Sciences, Associate Professor of the Department of Metal Forming, Senior Researcher. E-mail: belyaeva-ommr@yandex.ru

Aleksandr Samorodov, Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher. E-mail: avsamorodov@gmail.com