

ВЛИЯНИЕ ИМПУЛЬСНОГО МАГНИТНОГО ПОЛЯ ВЫСОКОЙ НАПРЯЖЕННОСТИ НА ПОКАЗАТЕЛИ АНТИАГРЕГАЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ ХИМИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ И ГОТОВОГО АПТЕЧНОГО ПРЕПАРАТА ПЕНТОКСИФИЛЛИНА

© 2021 И.А. Беляева^{1,2}, Л.И. Баширова³, В.А. Глуценков^{1,2}, Н.А. Роденко^{1,2},
А.К. Фахретдинова³, Д.Д. Муминов³

¹ Самарский национальный исследовательский университет
имени академика С.П. Королева, Самара, Россия

² Самарский федеральный исследовательский центр Российской академии наук, Самара, Россия

³ Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

Статья поступила в редакцию 31.08.2021

Установлено, что аптечный препарат пентоксифиллина, обработанный импульсным магнитным полем (ИМП) изменяет антиагрегационные свойства. Аптечный препарат содержит чистую субстанцию пентоксифиллина и целый ряд вспомогательных веществ. Чтобы понять механизм изменения антиагрегационной активности аптечного препарата была поставлена цель дополнительно исследовать влияние параметров ИМП на его химически чистую субстанцию. Обработка ИМП осуществлялась на установке «МИУ Био» однократным воздействием при напряженности поля в диапазоне $(0,48 \div 1,17) \cdot 10^6$ А/м при частотах разрядного контура $(8 \div 50) \cdot 10^3$ Гц. Как показали эксперименты воздействие ИМП на чистую субстанцию пентоксифиллина не вызывало существенных изменений его антиагрегационной активности. Этот результат позволил еще на шаг приблизиться к пониманию механизма воздействия ИМП на данный лекарственный препарат. Видимо, причина изменения биологической эффективности обработанного ИМП аптечного пентоксифиллина кроется во влиянии примесей, на что и будут направлены дальнейшие исследования. *Ключевые слова:* пентоксифиллин, агрегация тромбоцитов, импульсное магнитное поле, кровь доноров.

DOI: 10.37313/1990-5378-2021-23-4-45-50

ВВЕДЕНИЕ

Болезни системы кровообращения, т.е. сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из главных причин смертности населения развитых стран мира. На сегодня летальность от ССЗ в России составляет около 47%. Тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочных артерий очень часто встречается среди тяжелобольных

людей с коронавирусной инфекцией. В связи с этим, антикоагулянты стали частью лечения пациентов с коронавирусной инфекцией [1].

Пентоксифиллин относится к средствам, улучшающим микроциркуляцию за счет торможения агрегации тромбоцитов и эритроцитов, повышения их эластичности, усиления фибринолиза и снижения вязкости крови. С целью профилактики тромбозов он может быть включен в схему лечения в раннем периоде травматической болезни. Его эффективность доказана большим числом клинических наблюдений [2-5].

В последние годы внимание исследователей сосредоточено на изменениях биологической активности лекарственных препаратов различного вида с помощью физических воздействий на них [6, 7].

Так исследования ученых [8] показали, что магнитные поля (частота $f=60$ Гц, напряженность $H=0,4 \cdot 10^5$ А/м) увеличивают эффективность следующих лекарственных препаратов: митомицина С и цисплатина в бактериальных клетках. Для разъяснения этого эффекта было выдвинуто предположение, что магнитные поля изменяют проницаемость клеточной мембраны и увеличивают поглощение лекарства. Кроме того, было показано влияние магнитных полей на эффективность еще пяти различных

Беляева Ирина Александровна, кандидат технических наук, доцент кафедры обработки металлов давлением, ведущий научный сотрудник.

E-mail: belyaeva-otmr@yandex.ru

Баширова Линара Ирековна, ассистент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии.

E-mail: lindadeireko.lb@gmail.com

Глуценков Владимир Александрович, кандидат технических наук, профессор кафедры обработки металлов давлением, заведующий лабораторией «Биоинженерия».

E-mail: vgl@ssau.ru

Роденко Наталья Алексеевна, инженер-исследователь лаборатории «Биоинженерия», аспирант.

E-mail: t.rodenko@mail.ru

Фахретдинова Альбина Камилевна, аспирант кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии.

E-mail: fakhretdinova-2000@mail.ru

Муминов Диор Дильшатович, аспирант кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии.

E-mail: blacklist14@yandex.ru

препаратов в клетках *Escherichia coli*. Изучались такие лекарства как: митоксантрон, даунорубицин, актиномицин D, блеомицин и зиностатин. Представленные лекарственные препараты отличаются друг от друга молекулярной массой и механизмом клеточного действия. Исследование показало, что эффективность митоксантрона, даунорубицина, актиномицина D и блеомицина увеличивается примерно в 1,3 раза. Однако в случае зиностатина увеличение было только в 1,03 раза. Известно, что зиностатин отличается от других приведенных лекарств тем, что он представляет собой полимерное соединение и имеет среднюю молекулярную массу 15000, что в десять и более раз больше, чем у других лекарств. Таким образом, исследования, проведенные учеными, доказывают факт влияния магнитного поля на способность повышать эффективность лекарств.

В Канадзавском университете исследовано влияние магнитных полей в клинической химиотерапии рака. Установлено повышение эффективности противоопухолевого лекарственного средства, что способствует к снижению дозировки и подавлению побочных эффектов [9].

Учеными исследуется также полиморфизм при кристаллизации лекарственных препаратов под воздействием магнитного поля. Установлено, что возможно синтезировать специфические полиморфы фармацевтических веществ, таких как карбамазепин, индометацин и парацетамол. Конкретные кристаллические формы могут проявлять уникальные свойства, которые могут не проявляться другими формами того же вещества [10].

В работе [11] представлены результаты проведенных исследований по изучению антибактериальной активности аптечной субстанции бензилпенициллина натриевой соли после обработки ее ИМП методом диффузии в агар с применением бумажных дисков. Обработка аптечного антибиотика производилась при следующих параметрах ИМП от $0,09 \cdot 10^6$ А/м до $1,02 \cdot 10^6$ А/м при частоте $f = 40$ кГц с числом импульсов $n=1$. Зафиксирован эффект увеличения антибактериальной активности аптечного антибиотика на 12-24% в отношении бактерий *Escherichia coli*. При воздействии ИМП на чистую химическую субстанцию бензилпенициллина натриевой соли при тех же параметрах магнитного поля, было получено увеличение антибактериальной

активности антибиотика на 18-31% в отношении бактерий *Escherichia coli*.

Целью настоящего исследования являлось изучение изменения антиагрегационной активности аптечного пентоксифиллина и химически чистой субстанции после обработки импульсным электромагнитным полем высокой напряженности.

МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Техническая составляющая. Обработка чистой субстанции порошкообразного пентоксифиллина (Sigma-Aldrich, США) выполнялась на магнитно-импульсной установке [12] «МИУ Био» (рисунок 1). Параметры МИУ представлены в таблице 1. Для оценки влияния частотной характеристики f на биологическую активность пентоксифиллина применялись два типа индукторов «на обжим»: одно- и многовитковый [13].



Рис. 1. Внешний вид «МИУ Био»

Обработка чистой субстанции порошкообразного пентоксифиллина производилась при следующих параметрах ИМП (таблица 2).

Значения напряженностей, приведённые в таблице 1, были получены после обработки соответствующих осциллограмм тока. На рисунке 2 в качестве примера приведены осциллограммы напряженности ИМП при различных энергетических параметрах воздействия ИМП.

Исследования по изучению антиагрегационной активности выполнялись в условиях *in vitro* на крови здоровых доноров-мужчин в возрасте 25-27 лет [14]. Забор крови для исследования пентоксифиллина в отношении системы гемостаза осуществлялся из кубитальной вены с использованием систем вакуумного забора крови

Таблица 1. Параметры магнитно-импульсной установки «МИУ Био»

Напряжение разряда U, кВ	Запасаемая энергия W, кДж	Собственная частота разрядного тока f, кГц	C ₀ , мкФ	L ₀ , мкГн
1...5	1	60	82	0,09

Таблица 2. Параметры обработки ИМП пентоксифиллина

W, Дж	H, 10^6 А/м	f, кГц	n
105	0,48	50	1
217	0,75		
446	1,17		
446	0,67	8	

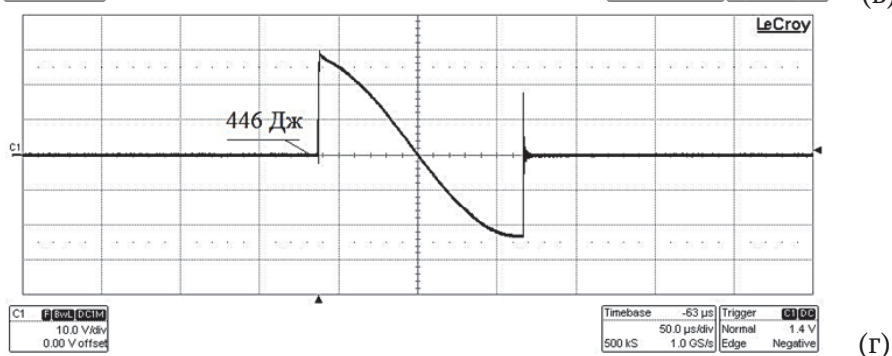
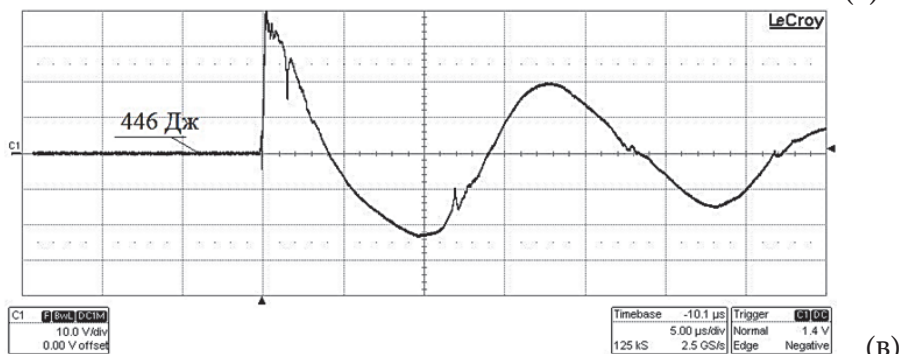
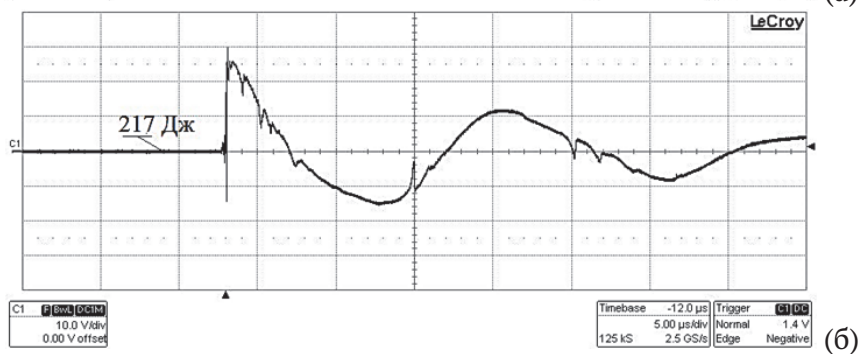
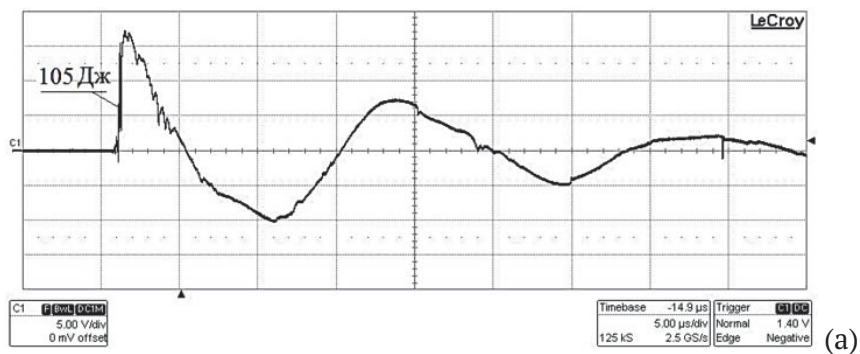


Рис. 2. Примеры осциллограмм разрядного тока при различных энергиях воздействия ИМП на чистую субстанцию пентоксифиллина:
 (а) – $W = 105$ Дж, $f = 50$ кГц; (б) – $W = 217$ Дж, $f = 50$ кГц;
 (в) – $W = 446$ Дж, $f = 50$ кГц; (г) – $W = 446$ Дж, $f = 8$ кГц

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.

Исследование по влиянию ИМП на **агрегацию тромбоцитов** проводили по методу Born на агрегометре «АТ-02» (НПФ Медтех, Россия) [15]. Определение антиагрегационной активности пентоксифиллина осуществляли в конечной концентрации 2×10^{-3} моль/л. В качестве индукторов агрегации использовали аденозиндифосфат (АДФ) в концентрации 20 мкг/мл и коллаген в концентрации 5 мг/мл производства «Технология-Стандарт» (Россия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования по изменению антиагрегационной активности чистой химической субстанции пентоксифиллина после воздействия ИМП представлены на рисунке 3.

В результате исследования установлено, что чистая субстанция пентоксифиллина подавляла агрегацию тромбоцитов в среднем на 12,5%, при этом обработка ИМП чистой субстанции пентоксифиллина не приводила к изменению биологической активности.

Исследования по изучению аптечного пентоксифиллина (Органика, Россия) методом тромбозластографии показали, что обработка ИМП с напряженностью $H=0,09 \cdot 10^6$ А/м с $f=40$ кГц способствовала снижению показателя МА (функциональная активность тромбоцитов и фибриногена) практически в 2 раза. Наблюдалось снижение

прочности сгустка – показатель G (физико-механические свойства образовавшихся сгустков), что приводило к смещению общего коагуляционного потенциала в сторону гипокоагуляции.

Новые экспериментальные данные дают возможность предположить, что наличие дополнительных компонентов в аптечном препарате оказывает влияние на изменение свойств лекарственного препарата при его обработке ИМП. Возможно, вспомогательные вещества проявляют новые свойства, препятствуя стабилизации сгустка, повышая общий уровень активности антиагрегационного препарата.

ВЫВОДЫ

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

При обработке импульсным магнитным полем аптечного пентоксифиллина наблюдалось снижение прочности сгустка и показателя, отвечающего за функциональную активность тромбоцитов и фибриногена.

Таким образом аптечный пентоксифиллин, обработанный импульсным магнитным полем, в условиях *in vitro* проявлял более выраженные дестабилизирующие свойства на сгусток, чем химически чистая субстанция пентоксифиллина.

Выдвинуто предположение о повышении общего уровня антиагрегационной активности аптечного пентоксифиллина после воздействия ИМП, связанное с изменением конформации молекулы аптечного лекарственного препарата при наличии дополнительных компонентов (вспомогательных веществ) в таблетке.

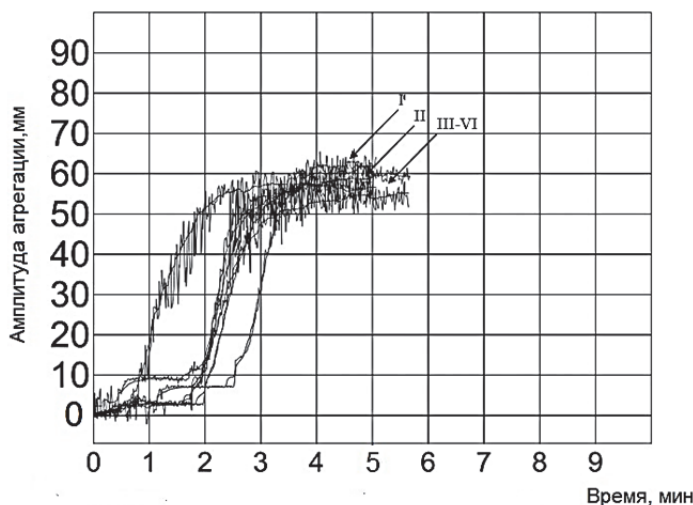


Рис. 3. Агрегатограммы чистой субстанции пентоксифиллина в контроле – (I), без воздействия ИМП – (II), с обработкой ИМП при $H=0,48 \cdot 10^6$ А/м, $f=50$ кГц и $n=1$ – (III); $H=0,75 \cdot 10^6$ А/м, $f=50$ кГц и $n=1$ – (IV); $H=1,17 \cdot 10^6$ А/м, $f=50$ кГц и $n=1$ – (V); $H=0,67 \cdot 10^6$ А/м, $f=8$ кГц и $n=1$ – (VI)

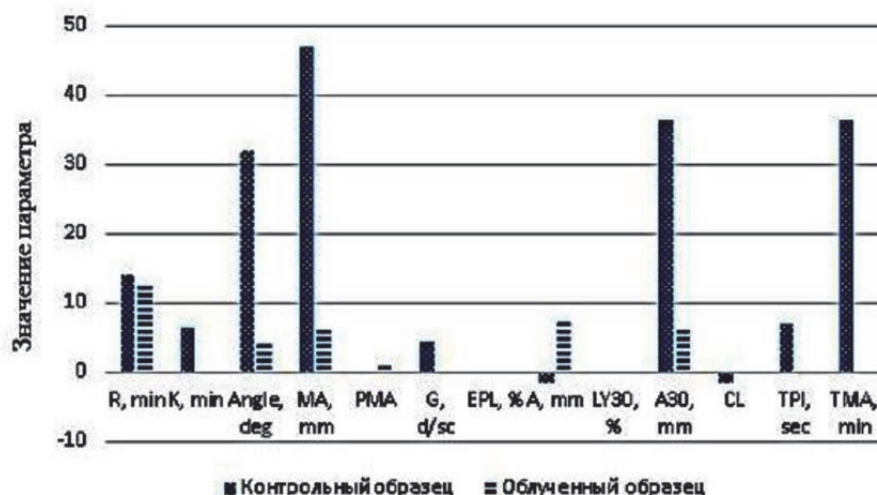


Рис. 4. Результаты тромбозластографии аптечного пентоксифиллина, облученного ИМП в сухом виде

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Безверхов А.А., Ищенко О.Ю. Динамика смертности от сердечно-сосудистых заболеваний за период 2015-2019 гг. // Norwegian Journal of Development of the International Science. 2021. №54. С. 35-38.
2. Cesarone M.R. Treatment of severe intermittent claudication with pentoxifylline a 40-week controlled randomized trial // Angiology. 2002. №53(1). P. 7-12.
3. De Sanctis M.T. Treatment of long-distanse intermittent claudication with pentoxifylline: a 12 - month randomized trial // Angiology. 2002. №53(1). P. 13-71.
4. Hood S.C, Moher D., Barber G.G. Management of intermittent claudication with pentoxifylline: meta-analysis of randomized controlled trial // CMAJ. 1996. № 155. P. 1053-1059.
5. Effect of Pentoxifylline on inflammatory burden, oxidative stress and platelet aggregability in hypertensive type 2 diabetes mellitus patients / R. Maiti, N. K Agrawal, D. Dash, B.L. Pandey // Vascul Pharmacol. 2007. № 47(2-3). P. 118-124.
6. Изменение активности различных антиагрегантов тромбоцитов при их облучении импульсным магнитным полем высокой напряженности / Н.А. Роденко, И.А. Беляева, Т.И. Васильева, В.А. Глуценков, А.В. Самородов, П.П. Пурьгин, О.И. Каганов // Булгеровские сообщения. 2019. Т. 59. № 9. С. 117-124.
7. Combination of static magnetic field and cisplatin in order to reduce drug resistance in cancer cell lines / A. Jalali, J. Zafari, F.J. Jouni, P. Abdolmaleki, F.H. Shirazi, M.J. Khodayar // International Journal of Radiation Biology. 2019. V. 95. I. 8. P.1194-1201.
8. Kakikawa M., Imai S., Yamada S. Effect of Extremely Low-Frequency (ELF) Magnetic Fields on the Potency of Drugs in Bacterial Cells // IEEE Transactions on Magnetics. 2014. V.50. I.4. P.1-4.
9. Kakikawa M., Maeda T., Yamada S. Combined Effect of 60 Hz Magnetic Fields and Anticancer Drugs on Human Hepatoma HepG2 Cells // IEEE Journal of Electromagnetics, RF and Microwaves in Medicine and Biology. 2019. V.3. I.1. P.1-4.56-60.
10. Simon H. Directed polymorphism may lead to better treatments // Официальный сайт Европейского союза. 2019. URL: https://ec.europa.eu/research/infocentre/article_en.c.. (дата обращения 18.08.2021).
11. Changes in the Antibacterial Activity of Benzylpenicillin Exposed to a Pulsed High-Intensity Magnetic Field / V.A. Glushchenkov, T.I. Vasilyeva, P.P. Purigin, I.A. Belyaeva, N.A. Rodenko, A.K. Madyarova, R.J. Jusupov // Biophysics. 2019. Vol. 64. I.2. P. 214-223.
12. Юсупов Р.Ю., Глуценков В.А. Энергетические установки для магнитно-импульсной обработки материалов. Самара. Изд-во Федоров, 2013. 123 с.
13. Глуценков В. А, Карпунин. В.Ф. Технология магнитно-импульсной обработки материалов. Самара: Изд-во Федоров, 2014. 208 с.
14. Руководства по доклиническому изучению новых фармакологических веществ. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Изд-во: Гриф и К, 2012. 944 с.
15. Born G.G.V. Aggregation of Blood Platelets by Adenosine Diphosphate and its Reversal // Nature. 1962.V.194. P.927-929.

**INFLUENCE OF A PULSE MAGNETIC FIELD OF HIGH VOLTAGE ON THE INDICATORS
OF ANTI-AGGREGATION ACTIVITY OF THE CHEMICAL SUBSTANCE
AND THE PREPARED PHARMACY PREPARATION PENTOXIFYLLIN**

© 2021 I.A. Belyaeva^{1,2}, L.I. Bashirova³, V.A. Glushchenkov^{1,2},
N.A. Rodenko^{1,2}, A.K. Fakhretdinova³, D.D. Muminov³

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

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

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

The article was received at 31.08.2021

It was found that the pharmaceutical preparation of pentoxifylline, treated with a pulsed magnetic field (PMF), changes the antiaggregatory properties. The pharmaceutical preparation contains the pure substance of pentoxifylline and a number of excipients. To understand the mechanism of changes in the antiaggregatory activity of a pharmaceutical preparation, the goal was to further investigate the effect of PMF parameters on its chemically pure substance. PMF processing was carried out on the «MIU Bio» installation with a single exposure at a field strength in the range (0.48–1.17) 10⁶ A/m at discharge circuit frequencies (8–50) 10³ Hz. Experiments have shown that the effect of PMF on the pure substance of pentoxifylline did not cause significant changes in its antiaggregatory activity. This result made it possible to get one step closer to understanding the mechanism of the effect of PMF on a given drug. Apparently, the reason for the change in the biological effectiveness of the pharmaceutical pentoxifylline treated with PMF lies in the effect of impurities, which will be the focus of further research.

Key words: pentoxifylline, platelet aggregation, pulsed magnetic field, donor blood.

DOI: 10.37313/1990-5378-2021-23-4-45-50

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

Linara Bashirova, Assistant Lecturer of the Department of Pharmacology with a Course in Clinical Pharmacology. E-mail: lindadeireko.lb@gmail.com

Vladimir Glushchenkov, Candidate of Technical Sciences, Professor of the Department of Metal Forming by Pressure of the Samara University, Head of the Bioengineering Laboratory. E-mail: vgl@ssau.ru

Natalia Rodenko, Research Engineer, Postgraduate Student. E-mail: t.rodenko@mail.ru

Albina Fakhretdinova, Postgraduate Student of the Department of Pharmacology with a Course in Clinical Pharmacology. E-mail: fakhretdinova-2000@mail.ru

Dior Muminov, Postgraduate Student of the Department of Pharmacology with a Course in Clinical Pharmacology. E-mail: blacklist14@yandex.ru