

Трибологический и электротно-термический анализ лекарственных препаратов для локальной терапии суставов

© Ю.М. Чернякова,¹ Л.С. Пинчук,² А.Г. Кравцов,² Ж.В. Кадолич,² В.И. Николаев¹

¹ Гомельский государственный медицинский университет,
Гомель, Белоруссия

² Институт механики металлополимерных систем им. В.А. Белого НАН Белоруссии,
246050 Гомель, Белоруссия
e-mail: mpri@mail.ru

(Поступило в Редакцию 20 сентября 2004 г.)

Базисные лекарственные препараты, вводимые в полость суставов, исследовали методом электротно-термического анализа и в процессе трибологических испытаний. Последние проводили при смазке препаратами пары трения, моделирующей эндопротез сустава, в электромагнитном поле, моделирующем естественное биофизическое поле. Обнаруженные закономерности изменения спектров термостимулированных токов при смазке препаратами в электромагнитном поле и коэффициентов трения позволили объяснить физико-химические механизмы действия лекарственных препаратов. Отмечена практическая значимость комплексного электротно-термического и трибологического анализа лекарственных препаратов для оптимизации локальной терапии суставов.

Введение

Из множества применяемых в настоящее время методов лечения пациентов ревматологического и ортопедо-травматологического профиля одними из самых эффективных считают инъекции лекарственных препаратов (ЛП) непосредственно в полость сустава [1,2]. Выбор ЛП производят индивидуально с учетом состояния больного и характера патологического процесса в суставе. Достижения современной фармакологии реализованы в широкой номенклатуре ЛП для лечения суставов [3]. Наиболее типичны следующие значения ЛП. Для уменьшения явлений синовита делают инъекции антибактериальных препаратов и противовоспалительных ЛП на основе кортикостероидов. Чтобы замедлить прогрессирующее разрушение хряща при дегенеративно-дистрофических заболеваниях суставов, используют группы препаратов, обладающих протекторными свойствами и выполняющих функции смазочного материала подобно естественной синовиальной жидкости (СЖ). Очевидно, что вводимые в полость суставов ЛП оказывают не только целенаправленное лечебное действие, но, смешиваясь с СЖ, качественно изменяют ее биомеханические свойства, прежде всего смазочную способность. Препараты с одинаковым фармакологическим механизмом действия могут по-разному влиять на показатели трения в суставах.

Живые ткани, образующие сустав, как и всякая биологическая система, воспринимают и сами генерируют физические поля, прежде всего электромагнитные (ЭМП) [4,5]. Последние оказывают энергетическое воздействие на тканевые структуры и определяют биофизические механизмы, в соответствии с которыми содержащаяся в полости сустава СЖ выполняет свои специфические функции [6,7]. Есть основания полагать,

что существует связь между электрофизическими и биомеханическими свойствами ЛП, вводимых в полость суставов, установление которой позволит оптимизировать терапию заболеваний суставов.

Цель настоящей работы — впервые выполнить трибологический мониторинг и изучить взаимосвязь трибологических и поляризационных параметров некоторых ЛП, традиционно применяемых в ревматологии и ортопедии.

Методы исследований

Для экспериментов использовали ЛП разных фармакологических групп (см. таблицу). Критериями выбора служили информированность лечащих врачей о технологии их использования при лечении суставных заболеваний, доступность и выраженный клинический эффект.

Для максимального приближения условий испытаний к естественным условиям трения в суставах и повышения точности измерений использовали трибометр маятникового типа, содержащий единственную (исследуемую) пару трения. Принцип действия прибора основан на оценке коэффициента трения по параметрам затухающих колебаний маятника (метод измерения логарифмического декремента затухания). Пара трения трибометра состояла из плоской, снабженной канавкой опоры, выполненной из сертифицированного для ортопедии сверхвысокомолекулярного полиэтилена, и несущей маятник треугольной призмы (сталь марки 12Х18Н9) с закругленной опорной гранью радиусом 2 мм. В зоне трения создавалась нагрузка, соответствующая средней физиологической нагрузке на коленный сустав человека (при массе маятника 2.0 kg скорость скольжения составляла 1.0 m/s). Для моделирования биофизического поля сустава круглая опора маятника помещена в соленоид

Лекарственные препараты для исследований

Наименование ЛП	Состав	Фирма—производитель	Характер действия
Гидрокортизон	Гидрокортизона ацетат 125 mg, лидокаина гидрохлорид 25 mg	Гедеон Рихтер А. О. (Венгрия)	Противовоспалительное
Кеналог-40	Триамцинолонацетонид 40 mg, бензиловый спирт 9.9 mg	Bristol-Myers Squibb SpA (Италия)	»
Дипроспан	Бетаметазона дипропионат 6.43 mg, бетаметазона натрия фосфат 2.63 mg	Шеринг-Плау (Германия)	»
Линкомицина гидрохлорид	30%-ный раствор линкомицина гидрохлорида	Борисовский завод медпрепаратов	Антимикробное
Синвиск	Гиалан А и В (8.0 mg в 1 ml)	Biomatrix, Inc. (США)	„Эндопротез“ СЖ
Гиаларт	Гиалурионовая кислота, 0.9%-ный раствор хлорида натрия — 2 ml	Baycr AG. (Германия)	То же
Диасиноп	1.5%-ный раствор натрийкарбок- симетилцеллюлозы, 1%-ный раствор Текон-20 0.9%-ный раствор хлорида натрия	Предприятие diagnosti- ческих и лекарственных препаратов Белбиофарма	» »

(наружный диаметр 21 mm, диаметр медной проволоки 0.07 mm, количество витков 600 ± 2), соединенный с источником постоянного тока. Напряженность магнитного поля на поверхности трения опоры составляла в среднем 1.2 kA/m, что соответствует диапазону оптимальных напряженностей постоянных магнитных полей, применяемых в магнитотерапии суставов [8].

Для оценки зарядового состояния ЛП как псевдоэлектретного вещества, состоящего из координационно связанных полярных групп, проводили исследование ЛП методом электретно-термического анализа (ЭТА). Пробу ЛП (0.2 ml) помещали на обезжиренный латунный электрод, изолировали тефлоновой прокладкой, на которую накладывали второй электрод. При нагревании образца со скоростью $5^\circ\text{C}/\text{min}$ регистрировали токи порядка 10^{-12} А в цепи, замыкающей электроды. Полученные спектры термостимулированных токов (ТСТ) были подвергнуты математической обработке (цифровой фильтрации средствами Origin 5.0) и представлены в виде графических зависимостей $I(T)$.

Результаты и их обсуждение

Трибологический эксперимент показал, что исходные величины коэффициентов трения μ_0 в исследуемой паре при прочих равных условиях зависят от химического состава и консистенции ЛП.

Минимальным исходным значением коэффициента трения μ_0 обладает препарат для лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов — так называемый „эндопротез“ СЖ Гиаларт. Другой „эндопротез“ СЖ — Синвиск уступает по величине μ_0 , а значит и по смазочной способности, Гиаларту. Визуальная оценка образцов этих препаратов, помещенных в опору трибометра, позволяет судить о существенных различиях в их смазочной способности. Синвиск представляет собой

достаточно вязкую, густую, студенеобразную массу, которая в процессе трения не растекается по опоре и даже после снятия нагрузки распределяется по поверхности канавки неравномерно. Гиаларт имеет более жидкую консистенцию и равномерно смачивает поверхность трения опоры, выполненной из такого гидрофобного материала, как сверхвысокомолекулярный полиэтилен, создавая благоприятные условия для скольжения призмы маятника. Можно предположить, что клинический эффект от применения Синвиска, описанный в работе [9], определяется не столько улучшением условий скольжения в суставе, сколько вязко-эластическими свойствами препарата, обеспечивающими защиту хряща от пиковых механических нагрузок с последующим улучшением функции пораженного сустава благодаря стимуляции выработки СЖ.

Созданный белорусскими учеными Диасиноп также относится к „эндопротезам“ СЖ [7]. Его консистенция сходна с консистенцией Гиаларта. В работе [10] показано, что хорошая смазывающая способность Диасинола реализуется главным образом благодаря входящим в его состав термотропным жидкокристаллическим (ЖК) соединениям холестерина.

Группа стероидных препаратов (Кеналог-40, Дипроспан, Гидрокортизон), обладающих выраженным противовоспалительным эффектом, демонстрирует высокое значение μ_0 . По-видимому, это вызвано тем, что расслаивание суспензий этих ЛП происходит уже в момент забора их из ампул. По возрастанию времени образования кристаллического осадка при высыхании капель эти стероидные препараты образуют ряд: Гидрокортизон < Кеналог < Дипроспан. Наибольшим коэффициентом трения обладает Гидрокортизон, для которого обнаружено быстрое фазовое расслоение, выпадение кристаллической взвеси на поверхности трения и вытеснение жидкой фазы из канавки нагружения узла

трения, после чего смазочный слой состоит преимущественно из кристаллической фазы Гидрокортизона, действующей как абразив. Аналогичная картина наблюдается при смазке опоры трибометра Кеналогом. Дипроспан представляет собой взвесь более мелких частиц, скорость осаждения которых значительно ниже, что и обуславливает удовлетворительную смазочную способность этого ЛП.

Линкомицина гидрохлорид, используемый при терапии бактериальных воспалительных процессов, представляет собой солевой раствор, который в процессе трения на воздухе интенсивно кристаллизуется. Можно предположить, что *in vivo*, смешиваясь с СЖ, этот препарат не будет оказывать такого абразивного воздействия на суставные поверхности, как в эксперименте *in vitro*, поскольку не содержит водонерастворимых компонентов и легко проникает через синовиальную оболочку в сосудистое русло.

Динамика изменений коэффициента трения ЛП в условиях воздействия ЭМП представлена на рис. 1. Экспоненциальное снижение коэффициентов трения при смазывании опоры Гиалартом и Дипроспаном, по-видимому, реализуется благодаря высокой чувствительности полярных компонентов этих ЛП к воздействию ЭМП. Можно представить, что упорядоченная ориентация этих компонентов вдоль силовых линий поля обеспечивает улучшение смазки.

Низкий коэффициент трения Диасинола, как уже отмечено, связан с формированием в зоне трения молекулярной ЖК прослойки, обладающей высокой устойчивостью к сдвигу [7]. При ориентирующем воздействии ЭМП смазочная способность прослойки возрастает, а μ снижается.

Препараты Кеналог-40 и Гидрокортизон не обнаружили улучшения смазочных свойств в ЭМП. Это можно объяснить крупными размерами частиц, значительной их массой и малой чувствительностью компонентов этих ЛП к действию ЭМП. Тем не менее они реагируют на ЭМП, что свидетельствует о наличии в составе этих ЛП полярных групп и электрически неравновесных структур.

Зафиксированные различия можно объяснить исходя из специфических электрофизических параметров препаратов, которые они демонстрируют в процессе ЭТА. Нами впервые получены методом ЭТА и интерпретированы спектры ТСТ базисных ЛП, вводимых в полость суставов. Ранее феномен квазиэлектретного эффекта установлен для таких белковых биологических систем, как кровь [11] и СЖ [12]. Результаты, приведенные на рис. 2, свидетельствуют, что квазиэлектретное состояние характерно и для ЛП, вводимых в суставы методом инъекции.

При нагревании Гиаларта (*f*) зарегистрированы три пика ТСТ: низкотемпературный (30°C), среднетемпературный (85°C) и высокотемпературный (около 140°C). Мы связываем низкотемпературный пик с высвобождением носителей зарядов при тепловом разрушении гид-

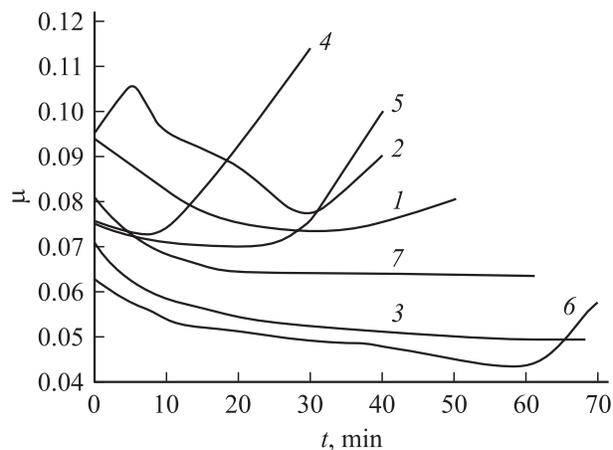


Рис. 1. Зависимость коэффициента трения (μ) от времени (t) обработки ЭМП образцов ЛП в опоре маятникового трибометра: 1 — Гидрокортизон, 2 — Кеналог-40, 3 — Дипроспан, 4 — Линкомицин, 5 — Синвиск, 6 — Гиаларт, 7 — Диасиноп.

ратных оболочек, образованных вокруг полярных фрагментов макромолекул гиалуроновой кислоты. Средне- и высокотемпературный пики, по-видимому, соответствуют разрушению надмолекулярных образований и термодеструкции самих макромолекул. Наличие квазиэлектретного эффекта у биополимеров в составе этого ЛП позволяет предположить их повышенную чувствительность к ЭМП, в частности способность перестраиваться под его воздействием в оптимальное трибологическое состояние.

Синвиск (*e*) также проявляет квазиэлектретный эффект, однако его спектр ТСТ содержит лишь один высокотемпературный пик ($\sim 115^\circ\text{C}$). По-видимому, биополимеры, входящие в состав этого препарата, обладают низкой полярностью, малой способностью к образованию координационных соединений с молекулами воды, а также низкой чувствительностью к ЭМП в условиях трения. Это подтверждается ухудшением смазочных свойств Синвиска под действием ЭМП в трибологическом эксперименте (рис. 1).

Спектр ТСТ Диасинола (*g*) имеет один низкотемпературный ($\sim 50^\circ\text{C}$) пик, иллюстрирующий температурную перестройку жидкокристаллической фазы этого ЛП, являющейся его основным смазочным компонентом. Это коррелирует с показателями трения Диасинола в ЭМП (кривая 7 на рис. 1). Видно, что μ снижается в зависимости от времени воздействия ЭМП на смазочную прослойку. По-видимому, жидкокристаллические соединения холестерина перестраиваются в ЭМП, приобретая оптимальную с позиций трибологии структуру.

По сравнению с Гидрокортизоном и Кеналогом, не обнаруживающими квазиэлектретного эффекта, спектр ТСТ Дипроспана (*c*) имеет два пика (90 и 130°C). Эти пики обусловлены термическим разрушением двух типов производных бетаметазона (см. таблицу). Возможно, характер спектров ТСТ для группы стероидных

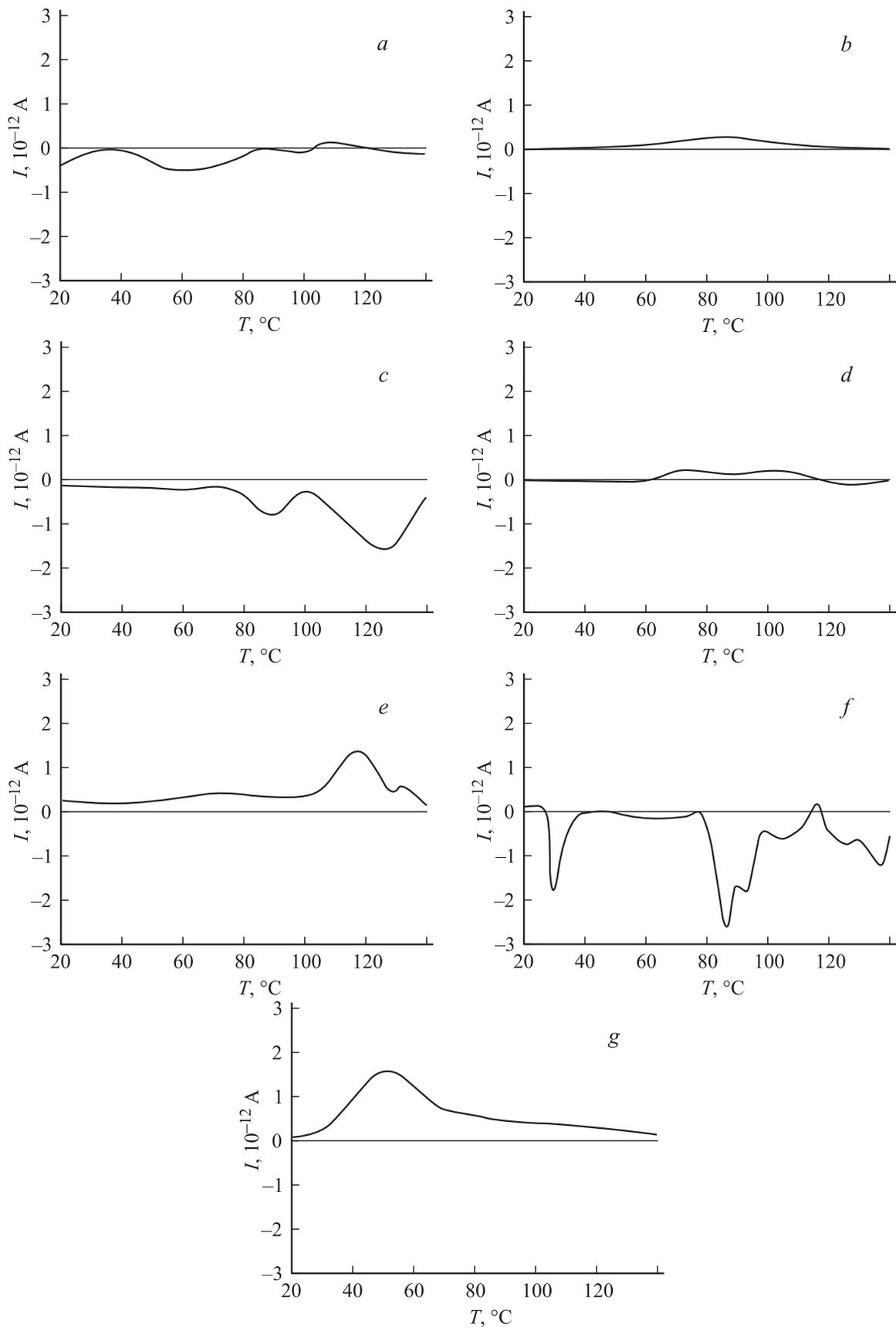


Рис. 2. Спектры ТСТ, свойственные ЛП: *a* — Гидрокортизон, *b* — Кеналог-40, *c* — Дипроспан, *d* — Линкомицин, *e* — Синвиск, *f* — Гиаларт, *g* — Диасиол.

противовоспалительных ЛПП зависит от полярности и энергии связи между молекулярными фрагментами ЛПП: чем более полярны компоненты ЛПП, тем вероятнее их координационное взаимодействие с другими составляющими и тем легче ЛПП проявляют квазиполяризационные свойства.

Раствор линкомицина (*d*) при нагревании не обнаруживает ТСТ, так как не содержит молекул, способных к образованию координационных структур и несущих пространственный заряд.

Выводы

Комплексные исследования базисных ЛПП, вводимых в синовиальные суставы, подтвердили предположение об имеющейся корреляции между их смазочной способностью и координационным механизмом связи компонентов, обуславливающим квазиэлектретные свойства ЛПП. Наилучшими смазочными свойствами обладают препараты, содержащие структуры, чувствительные к воздействию ЭМП, несмотря на их принадлежность к различным фармакологическим группам. Наличие в ЛПП электрически неравновесных структур впервые идентифицировано методом ЭТА. На наш взгляд, дальнейшее накопление экспериментального материала по трибологическим свойствам номенклатуры препаратов, вводимых в полость суставов, даст возможность оптимизировать методологию терапевтического воздействия на суставы. Сочетание традиционно применяемых в технике, но новых для медицины трибологических и электретно-термических методов исследования позволит создать новое поколение ЛПП, оптимально сочетающих специфический лечебный эффект и хорошие трибологические показатели.

Список литературы

- [1] *Сорока Н.Ф.* О ревматоидном артрите (вопросы и ответы). Минск: Беларусь, 1992. 48 с.
- [2] *Шуцман Шт. Ионеску-Блажа В., Моанге М.* Клиника и лечение ревматических заболеваний. Бухарест: Мед. изд-во, 1983. 628 с.
- [3] *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М.: Медицина, 1993. Т. 1. 688 с.
- [4] *Лакомкин А.И., Мягков И.Ф.* Электрофизиология. М.: Высшая школа, 1977. 232 с.
- [5] *Ремизов А.А.* Медицинская и биологическая физика. М.: Высшая школа, 1999. 616 с.
- [6] *Григорян Г.Е.* Магниторецепция и механизмы действия магнитных полей на биосистемы. Ереван, 1999. 220 с.
- [7] *Ермаков С.Ф., Родненков В.Г., Белоенко Е.Д.* и др. Жидкие кристаллы в технике и медицине. Минск: Асар, 2002. 412 с.
- [8] *Улащик В.С.* Введение в теоретические основы физической терапии. Минск: Наука, 1981. 212 с.
- [9] Клинические аспекты применения препарата Синвиск. Margo Anterior, 2002. С. 5–8.
- [10] *Ермаков С.Ф.* Автореф. докт. дис. Гомель, 2001. 42 с.

- [11] *Пинчук Л.С., Кравцов А.Г., Зотов С.В.* // ЖТФ. 2001. Т. 71. Вып. 5. С. 115–118.
- [12] *Пинчук Л.С., Николаев В.И., Цветкова Е.А.* Эндопротезирование суставов: технические и медико-биологические аспекты. Гомель: ИММС НАНБ, 2003. 308 с.