

Оптические свойства перспективных гелей на основе дегидратированной крови животных

Герасименко М.Ю.¹, Сквородько С.Н.², Менделеев В.Я.², Просвириков В.М.³

¹- Московский областной научно-исследовательский клинический институт,

²- Объединенный институт высоких температур РАН,

³- Открытое акционерное общество «Композит»

В работе проанализированы механизмы воздействия лазерного излучения на фармпрепараты. С целью дальнейшего оптимального использования гелей на основе дегидратированной крови животных исследованы спектры их пропускания в диапазоне 200-2500 нм. Результаты измерений позволяют выбрать оптимальную пару гель-излучатель. В качестве подсвета может быть использовано солнечное излучение различных спектральных диапазонов.

Ключевые слова: лазерное излучение, спектры пропускания, гель, излучение солнца

ВВЕДЕНИЕ

Одной из малоизученных проблем лазерной терапии является взаимодействие фармпрепарата и лазерного излучения различных спектральных диапазонов. В последнее время появилось такое понятие, как фотофорез (или лазерофорез). Под лекарственным фотофорезом понимают сочетанное применение лазерного излучения и наносимых на кожу или слизистые оболочки лекарственных веществ. Большинство работ, посвященных этой проблеме, носит преимущественно констатирующий характер выраженного клинического явления. Но обоснования физико-фармакологических основ фотофореза в доступной литературе авторам не встретили. Используя клинически положительный опыт применения на практике сочетания лазерного излучения и фармпрепарата, были проведено математическое моделирование взаимодействия лазерного излучения с фармпрепаратами, что позволило выяснить ряд процессов взаимодействия [1]. Прежде всего необходимо сформулировать важнейшие требования к физико-фармакологическим методам:

- лекарственные препараты должны хорошо проникать через неповрежденную кожу и слизистые оболочки, быть устойчивым к действию сочетаемого с ними физического фактора и при этом сохранять свои специфические свойства, проявлять выраженное фармакотерапевтическое действие при низких концентрациях, быть максимально чистыми, содержать только подлежащие введению в организм препараты;
- процедуры должны проводиться в условиях и при терапевтических параметрах, обеспечивающих максимальное поступление лекарства в организм;
- важным моментом является синергизм действия применяемого фармпрепарата и лазерного излучения на патологический процесс и его патогенетические звенья.

Остановимся конкретно на результатах расчетов взаимодействия лазерного излучения с фармпрепаратами

РЕЗУЛЬТАТЫ РАСЧЕТОВ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ С ФАРМПРЕПАРАТАМИ (МАЗЯМИ)

Для расчета состояний возбужденных молекул мазей (оксолин и метилурацил) под действием лазерного излучения He-Ne лазера была использована полуэмпирическая квантово-механическая программа МОРАС-97 [2 - 4], которая активно разрабатывается в течение последних 30 лет и является наиболее широко используемой практически во всем научном мире. Данная версия программы, как и последующие МОРАС 2000, МОРАС 2002, поддерживаются и распространяются компанией FUJITSU. Она может быть установлена как на Windows, так и на LINUX платформах.

Данная программа позволяет моделировать целый ряд объектов: атомы в основном и возбужденном состоянии, ионы, молекулы, включая макромолекулы, такие как протеины, полимеры и твердые тела, в том числе системы с периодическими граничными условиями. Наиболее широкий выбор возможностей предоставляется для расчета молекул. Центральное место занимает оптимизация геометрии (нахождение структуры с минимальной энергией) в основном и возбужденном состояниях и свойства молекул: частичные и полные атомные

заряды, дипольные моменты и поляризуемость, силовые постоянные, параметры межатомных расстояний и углов, молекулярные орбитали и их энергии. Программный комплекс позволяет рассчитывать пути реакций, геометрические и энергетические характеристики переходных состояний. Существует возможность моделирования ИК, УФ, видимого спектров и анализа нормальных колебательных мод системы. Несомненным достоинством является возможность рассчитывать термодинамические свойства: теплоту образования, энтальпию и свободную энергию в газовой фазе и в растворе, для разных растворителей, что особенно актуально для биологически активных молекул.

В последних версиях программы MOPAC возможно моделирование в рамках следующих полуэмпирических методов: AM1, MNDO, PM3, MNDO/d, PDDG. Эти методы являются упрощенной версией теории молекулярных орбиталей Хартри-Фока. В основе всех перечисленных моделей лежит принцип пренебрежения двухатомным дифференциальным перекрытием, т.е. при расчетах не учитываются двухцентровые интегралы, ответственные за перекрытие атомных орбиталей двух атомов. Все они содержат набор параметров, определенных по экспериментальным данным, которые используются для устранения неточности приближенной квантово-механической теории. Модель PM3 наиболее широко используется в последние годы, но и она недостаточно хорошо описывает соединения с водородными связями. Этот недостаток в значительной мере устранен с помощью параметризации PDDG. Преимущество полуэмпирических методов перед более точными неэмпирическими состоит в том, что пренебрежение большим числом интегралов значительно ускоряет процесс вычислений и требует меньших компьютерных ресурсов, что в свою очередь позволяет исследовать строение и свойства молекул, содержащих значительно большее число атомов, чем в неэмпирических программах.

Рассмотрим вначале геометрические и энергетические характеристики молекулы оксолина до воздействия лазерного излучения (рис.1).

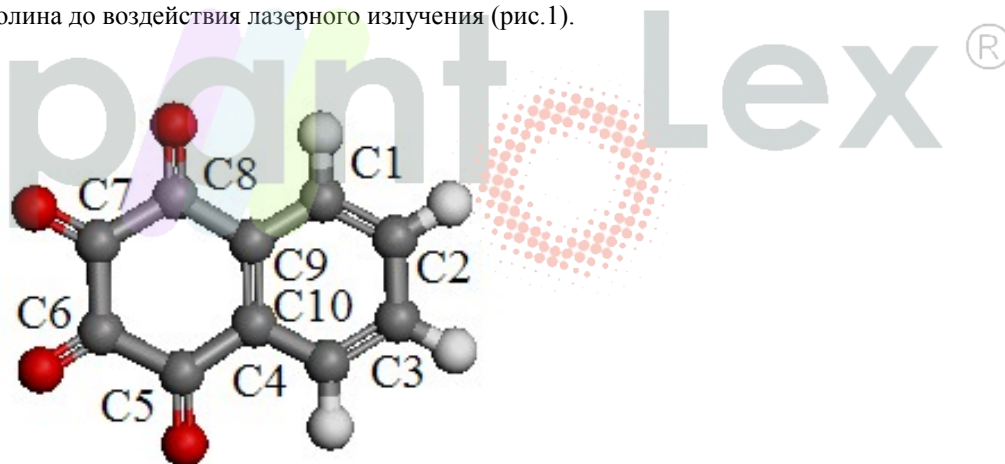


Рис.1. Обозначения: красный цвет – атомы кислорода; белый цвет – атомы водорода.

В основном состоянии молекула оксолина плоская, обладает энергией -3.76 эВ и симметрией C_{2v} . Масса молекулы 188.06.

На рис. 2 показана возбужденная молекула оксолина.

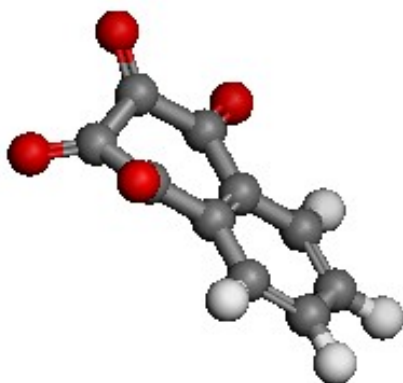


Рис.2. Возбужденная молекула оксолина.

В триплетном (возбужденном) состоянии энергия молекулы составляет -2.14 эВ, что на 1.62 эВ выше основного состояния. Кроме того, наблюдается искажение геометрии. Расчеты проводились в рамках полуэмпирического метода PM3 с помощью программы MORAC-97.

Скорее всего, под воздействием излучения молекула будет переходить в возбужденное (триплетное) состояние, поскольку разрыв связей в данном случае маловероятен.

Молекула метилурацила в основном состоянии изображена на рис.3.

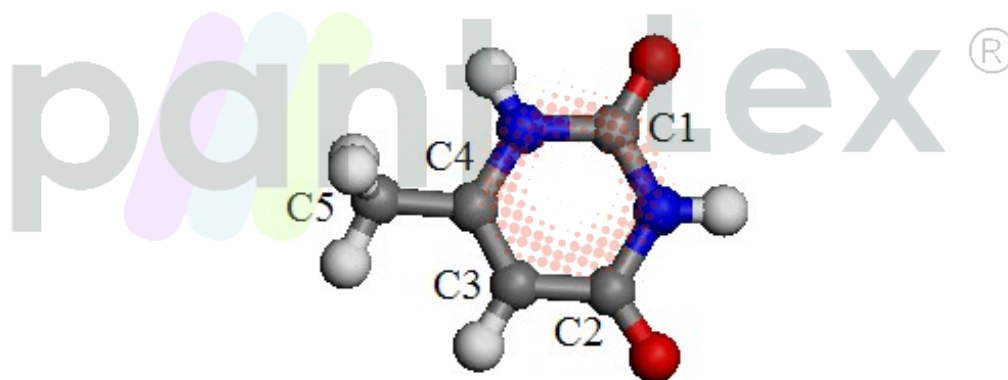


Рис.3. Молекула метилурацила в основном состоянии.

Обозначения: красный цвет – атомы кислорода; белый цвет – атомы водорода; синий цвет – атомы азота.

В основном состоянии молекула плоская с энергией -3.39 эВ и симметрией C1. Масса молекулы 126.03.

На рис.4 показана молекула метилурацила в возбужденном состоянии.

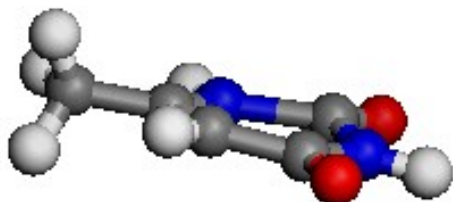


Рис.4. Возбужденная молекула метилурацила

В триплетном (возбужденном) состоянии молекула имеет энергию -0.97 эВ, что на 2.42 эВ выше основного. Также наблюдается искажение геометрии (отклонение от плоской), хотя и не столь значительное, как в предыдущем случае.

Таким образом, в условиях лазерного подсвета изменяется геометрия и энергетика молекул мазей, что повышает эффективность их воздействия на биологические ткани. В работе [1] показано, кроме того, ускоряющее влияние светового давления на молекулы мазей, а также отмечалась возможность образования в результате воздействия лазерного излучения на мазь синглетного кислорода ($^1\text{O}_2$) с последующим фотодинамическим действием.

Наличие такого комплексного воздействия лазерного излучения на мази позволяет надеяться на положительные эффекты и в случае использования других фармсредств, например, гелей на основе дегидратированной крови животных. Кратко остановимся на характеристике объекта исследований.

КРОВЬ КАК СЫРЬЕ ДЛЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Трудность изготовления лечебно-профилактических средств из крови животных (иногда их называют лечебно-питательными), как справедливо отмечают исследователи, заключается в изменчивости состава крови и неустойчивости находящихся в ней белковых биологически активных компонентов.

В настоящее время все больше появляется работ о максимальной переработке крови и использовании ее компонентов: приготовлении сухих препаратов плазмы, белковых гидролизаторов, использовании технологии безотходной переработке сыворотки и плазмы. Из крови изготавливают кровезамещающие растворы, гемостатические, антианемические, гормональные, стимулирующие и другие препараты.

В основном, используют кровь крупного рогатого скота, реже свиней и овец. Но наибольшее применение нашли панты марала (*cervus elaphus sibiricus*), изюбря (*cervus elaphus xanthopygus*) и пятнистого оленя (*cervus nippon hortulorum*). Панты этих оленей считаются лучшими по лечебному действию на человеческий организм. Панты представляют собой нежную растущую ткань с очень небольшой степенью окостенения. Вся внутренняя пористая ткань сырого панта заполнена кровью. Ни одна ткань, ни один регенерирующий орган у позвоночных не обладает таким бурным ростом, какой наблюдается при регенерации рогов оленя.

В США в 1999, панты были научно обоснованы лабораторными и клиническими исследованиями на соответствие с инструкциями FDA, "to support healthy joint structure and function". Но их клиническое применение не ограничивается этим: из-за их высокой биологической активности и сложного химического состава. Панты, вероятно, будут иметь намного более широкое и значимое использования в самом ближайшем будущем.

В настоящее время, по аналитическим отчетам, использование тонизирующих и rejuvenative (омолаживающих, восстановительных) препаратов, имеет растущий спрос на международных рынках. Пантопрепараты имеют много причин для применения, включая анемию, артрит, бессонницу, амнезию, трофические раны, и болевые синдромы. Панты также использовались как иммуномодулятор, как средство, вызывающее рост эритроцитов, особенно в случаях анемии, улучшающее кровообращение, силу мышцы, и ясность ума [5]. Панты - не исключительно «лекарство для взрослых»: известно, что в Корее приблизительно 10 % пант используются в профилактических и укрепляющих целях для детей [6].

Традиционно, различные части оленьего рога применялись для разных задач из-за их разного биохимического профиля, со специфичной концентрацией в отдельных частях оленьего рога. Нижняя и средние области используются как педиатрические тонизирующие средства, верхняя и средняя секция применимы к дегенеративным воспалительным процессам, типа артрита и остеомиелита. Основная часть, предпочтительна для пожилых людей, чтобы увеличить поступление и усвоение кальция и предотвратить вероятность того, что они страдают от его усиленной потери.

Результаты опытных и клинических исследований подтверждают, что пантопрепараты - это терапевтически ценный гипотоник, erythropoietic, иммунный стимулятор, а также обладают

противоопухолевыми, противовоспалительными, омолаживающими (восстановительными), метаболическими, защитными и кроветворными свойствами [6].

Сегодня, пантопрепараты рекомендованы для лечения остеоартрита, для профилактики опухолей, для укрепления физической силы и выносливости, как в Восточной, так и в западной медицине.

В Корее, они до сих пор считаются эффективными при лечении анемии, стимулировании иммунной системы, лечении бесплодия и импотенции, улучшают кровообращение при сердечно-сосудистых заболеваниях, восстанавливают мышечный тонус, функцию желез, легкого и нервной системы [7].

Наиболее известным пантопрепаратом является пантокрин - 70%-ный спиртовой экстракт пантов пятнистого оленя, марала или изюбря. Выпускается в жидком виде или в виде таблеток. Пантокрин относится к группе адаптогенов, т.е. лекарств, повышающих сопротивляемость организма к стрессам, при этом не уменьшая его работоспособности. Лекарства этой группы оптимизируют свойственные самому организму физиологические процессы, обеспечивающие естественную общую неспецифическую резистентность. В группу адаптогенов, наряду с пантокрином и рантаринном (экстракт пантов пятнистого оленя) входят синтетический дибазол, препараты элеутерококка, женьшеня, лимонника, левзеи, родиолы розовой и некоторых других лекарственных растений. Из общего количества сухого вещества пантов в пантокрин переходит лишь около 3% органического вещества и около 0.34% белка. При экстракции пантов в экстракт переходят до 0.5% общего количества зольных веществ. Это преимущественно ионы натрия и калия. В малых и микроколичествах в экстракте содержатся кальций, фосфор, магний, железо, кремний, кобальт, никель, марганец, медь. При приготовлении экстрактов из тканей извлекаются 1.95% аминокислот. Они представляют одну из важнейших составных частей биологически активных веществ пантокринина. Из растворимых в эфире веществ (липидная фракция) в пантокрин переходит 85.6%. Таким образом, в пантокрине в основном превалирует липидная фракция, составной частью которой являются жиры. По мнению ряда авторов, терапевтическая значимость препаратов из пантов оленей оценивается в основном содержанием аминокислот и липидов.

Пантокрин представляет собой хорошо сбалансированный комплекс различных биологически активных веществ, который обеспечивает высокую и разностороннюю его активность. Тем не менее, доказано, что общепринятый метод консервирования и экстрагирования пантов для получения пантокринина не обеспечивает полного выделения фармакологически ценных веществ. Применяемые в настоящее время приемы консервирования снижают биологическую активность пантов. Если исходить только из интересов сохранения биологической активности, то лекарственные препараты из пантов следовало бы изготавливать из неконсервированного материала. Результаты многочисленных исследований показали и несовершенство технологии получения медицинских препаратов из пантов (спиртовая экстракция), т.к. большое количество биологически активных веществ неоправданно выбрасывается с отходами. В жмыхе, остающемся после производства пантокринина, содержится 90% аминокислот и 30% липидов от их общего содержания в пантовой муке.

Lu jung - японский препарат из пант, который используется, для омоложения и увеличения энергии организма. В конце 1960-ых, «Ралондин», как японская версия экстракта pantocin, был разработан Фармацевтической Компанией Taiho (TPC) и использовался для лечения различных заболеваний. Позже, компания начала производить pantocin под торговой маркой Pantocine в форме трех продуктов: pantocin инъекция, pantocin капсула, и настойка pantocin, которые используются как сердечно-сосудистые средства [10].

В настоящее время считается [8, 9], что пантокрин является не единственным оптимальным препаратом пантового оленеводства и основной задачей для химиков и фармакологов является создание на основе пантового сырья новых лекарственных форм и, в первую очередь, препаратов комплексного действия, сочетающих лечебные начала с восстановительной терапией, обусловленной пантовым препаратом.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ОБРАЗЦЫ

Для исследования спектральных характеристик были изготовлены образцы, в состав которых входила субстанция дегидратированной крови марала и других животных,

растворенная в инертной гелевой основе (метилпарабен, пропилпарабен, полиэтиленгликоль, глицерин, пропиленгликоль, карбомер, вода). Общая характеристика образцов представлена в табл.1.

Таблица 1. Экспериментальные образцы

Наименование образцов	Содержание крови в образце, %
1.4ПГГ55 (овца)	0.15
2. 5ПГГ (лошадь)	0.15
3. ПАН1 (марал)	0.05
4. ПАН4 (марал)	0.3
5. ПАНТОНИК 2 Gif (лечебный препарат)	до 2%
6. ПАНТОНИК 2 (лечебный препарат)	до 2%

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ УСТАНОВКА

Для исследования спектров пропускания субстанций дегидратированной крови марала и других животных (табл.1) использовался спектрофотометр: U-3400 фирмы Хитачи (190 – 2500 нм). Этот прибор построен по двухлучевой схеме, снабжен микропроцессором, управляющим процессами настройки спектрофотометра и проводимыми измерениями.

Оптическая схема прибора приведена на рис. 5. На рис. 5 показан вариант измерения коэффициента отражения. При исследовании пропускания образец располагается в верхней части интегрирующей сферы 2.

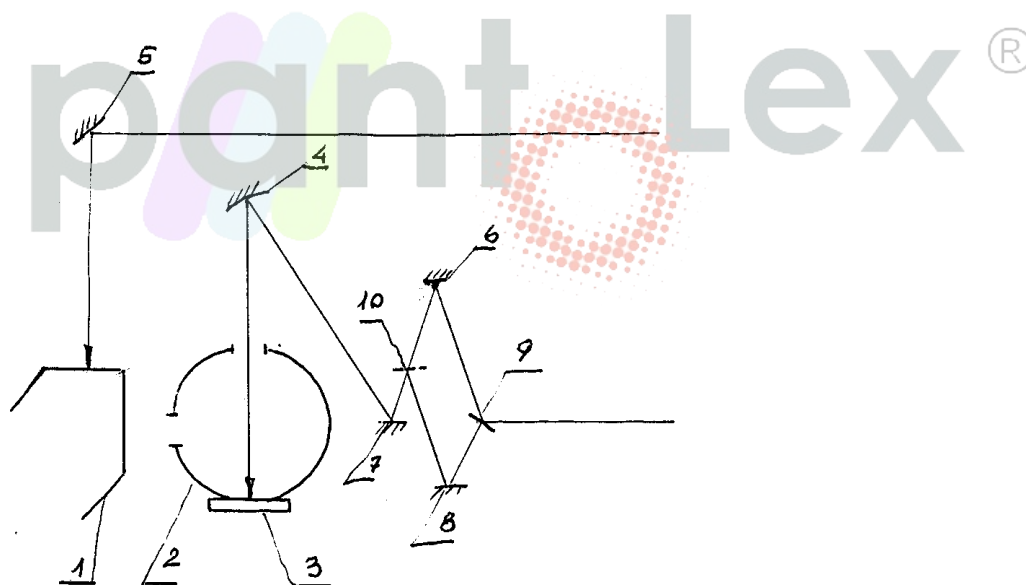


Рис. 5.

1-ФЭУ; 2-интегрирующая сфера; 3-образец; 4-сферическое зеркало; 5,6,7,8,10-плоское зеркало; 9-поворотное плоское зеркало.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты экспериментальных исследований иллюстрируют рис. 6 – 11.

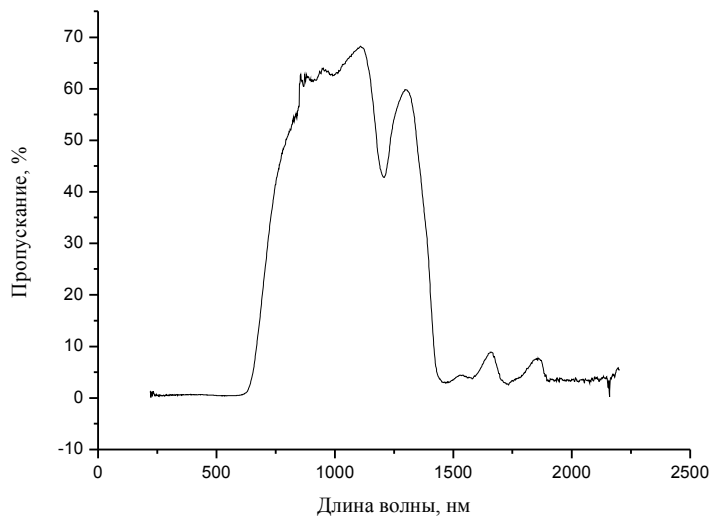


Рис. 6. Спектр пропускания образца 4ПГГ55 (0.15).

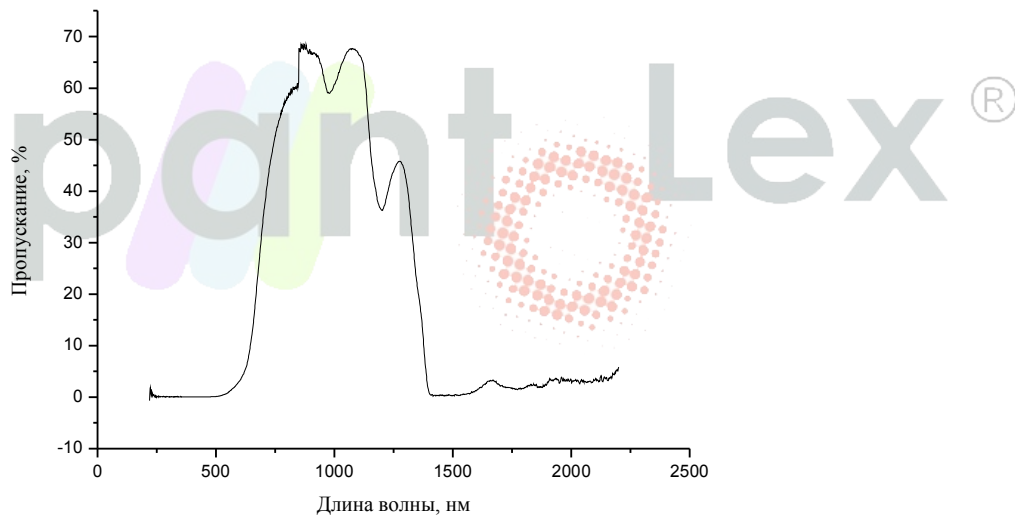


Рис. 7. Спектр пропускания образца 5ПГГ (0.15).

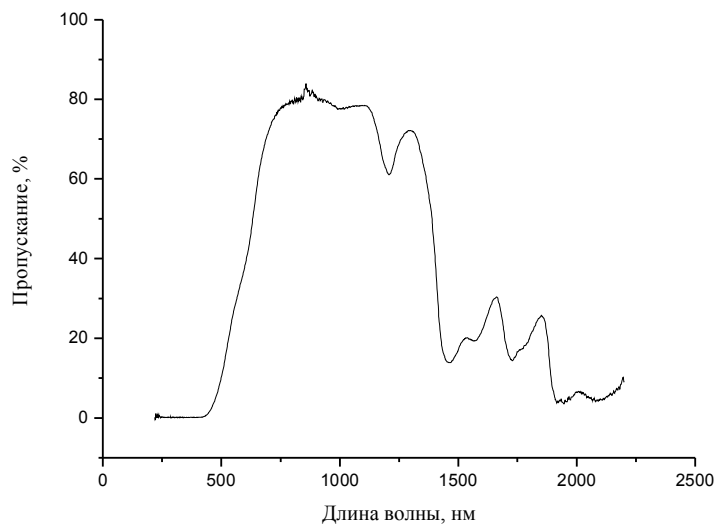


Рис. 8. Спектр пропускания образца ПАН1 (0.05).

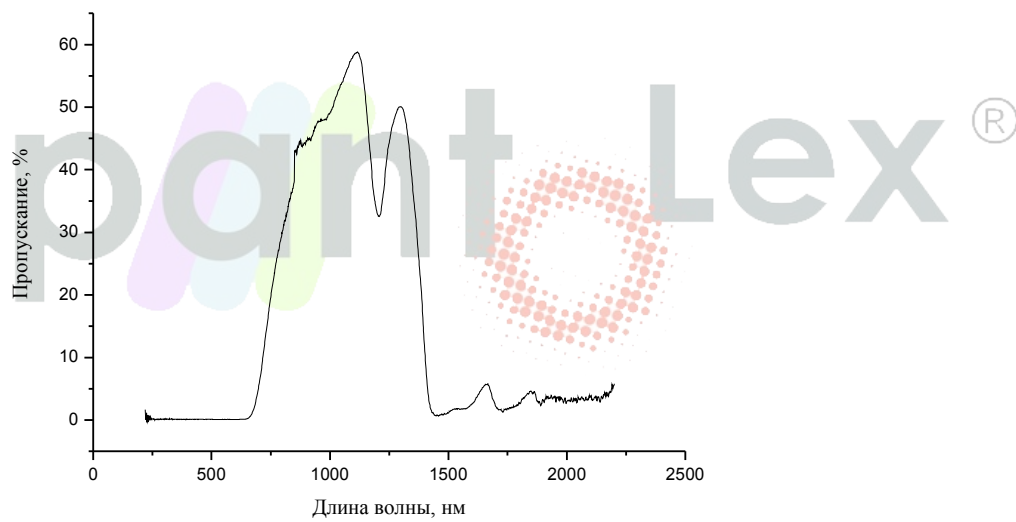


Рис. 9. Спектр пропускания образца ПАН4 (0.3).

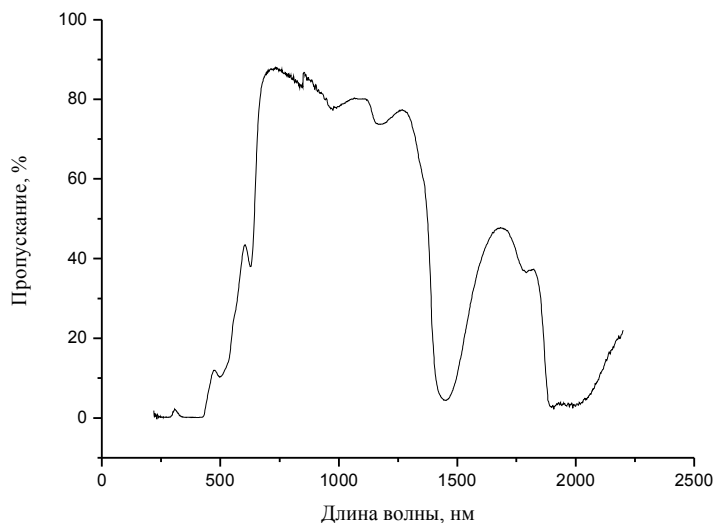


Рис. 10. Спектр пропускания образца ПАНТОНИК 2 Gif.

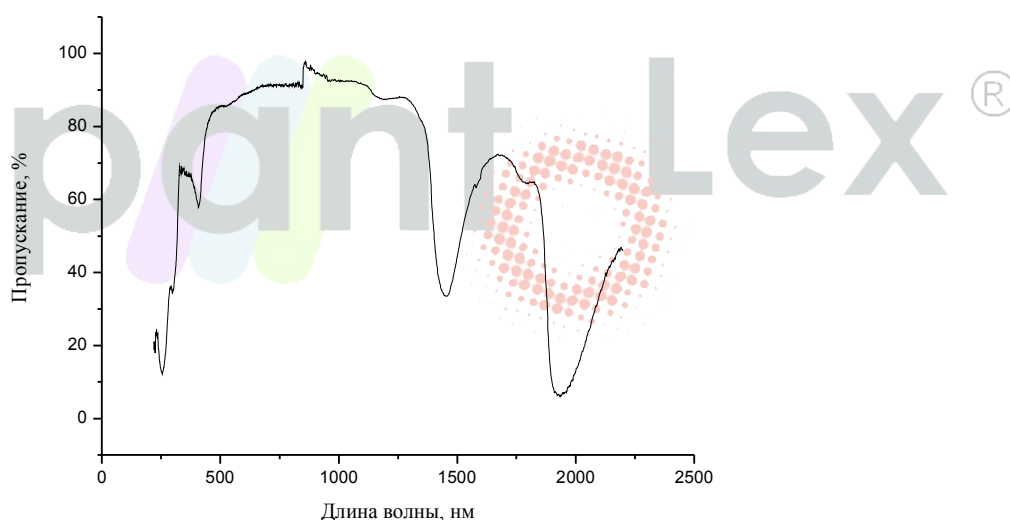


Рис. 11. Спектр пропускания образца Пантоник 2.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенные исследования показывают, что спектры пропускания гелей на основе дегидратированной крови животных зависят от вида животных, концентрации крови в них, а также от способа приготовления (пантоник). В частности, следует отметить отличия спектров пропускания овцы (4ПГГ55) и лошади (5ПГГ) при одинаковом содержании крови (0.15%) в области длин волн 1000 нм, 1300 нм и 1750 нм.

Влияние процентного содержания крови на спектр пропускания более заметно при сравнении образцов ПАН1 и ПАН4 в области длин волн 1000-1250 нм и 1625-1875 нм.

Сравнение изображенных на рис. 10, 11 спектров пропускания лечебных препаратов Пантоник 2 и Пантоник 2 Gif показывает существенное увеличение пропускания для Пантоник 2 при длине волны менее 500 нм.

В целом исследования показали, что в качестве излучателя для возбуждения указанных выше препаратов могут использоваться He-Ne и другие лазеры. Кроме того, следует отметить возможность использования в качестве излучателя солнечного концентратора снабженного соответствующим набором интерференционных светофильтров.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Герасименко М.Ю., Сквородько С.Н., Менделеев В.Я. и др. Реализация оптического активационного механизма при лазерно-медикаментозном воздействии // Вопросы курортологии физиотерапии и лечебной физкультуры.
2. Stewart, J. J. P. *МОРАС'97*, Fujitsu Limited, Tokyo, Japan, 1997.
3. Dewar M.J.S., Thiel W./ Ground states of molecules. 38. The MNDO method. Approximations and parameters // *J.Amer.Chem.Soc.* 1977. V.99. p.4899-4907.
4. Stewart, J.J.P./ Optimization of parameters for semiempirical methods // *J. Comput. Chem.* 1989. V.10. p.209-264.
5. Fisher, B.D.; M. Gilpin; D.Wiles. Strength training parameters in Edmonton police recruits following supplementation with elk velvet antler (EVA). University of Alberta. 1998.
6. Church, J.S. Velvet Antler: Its historical medical use, performance enhancing effects and pharmacology. ElkTech International Research Centre, <http://www.elktech.com/research.htm>. 1999.
7. Kamen, B. Red Deer Antler Velvet: Growth Hormone Connection, and More! Health Sciences Institute. 1998;2(8): 1-2.
8. Фролов Н.А., Шебалин А.И. Пантогематоген.-Бийск.-1998.-35с.
9. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Суслов Н.И. Новые препараты на основе продуктов пантового мараловодства // *Medical Market.*-1997.-№3.-С.5-7.
10. Fisher et al., 1999 Fisher, B.D.; M. Gilpin; D.Wiles. Strength training parameters in Edmonton police recruits following supplementation with elk velvet antler (EVA). University of Alberta. 1998.

