

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
МЕТОДОМ ЭЛЕКТРОФОРЕЗА

Б.И. ЛЕОНОВ, А.Н. КУПРИНА, А.С. САЗОНОВ, Т.И. СУББОТИНА

*Тульский государственный университет, медицинский институт,
ул. Болдина, д. 128, Тула, 300028, Россия*

Аннотация. Данное исследование позволяет дать сравнительную оценку эффективности трансдермального ввода лекарственных препаратов несколькими физиотерапевтическими методами. Приведены результаты экспериментального введения лекарственных препаратов постоянным током без предварительной ионизации; импульсным ионофорезом, с образованием в тканях ионного канала высокой проводимости, и с использованием двухступенчатого ионофореза. Разработанные методы позволяют осуществить локальное воздействие на патологический процесс и регулировать глубину проникновения лекарственного препарата с высокой степенью точности в зависимости от мощности электрофоретического воздействия и фармакологически вводимого лекарственного препарата.

Ключевые слова: электрофорез, электролиз, микроциркуляторное русло, лидаза, лекарственный препарат.

EXPERIMENTAL MODELS OF DRUG ADMINISTRATION PREPARATIONS
BY ELECTROPHORESIS

B.I. LEONOV, A.N. KUPRINA, A.S. SAZONOV, T.I. SUBBOTINA

Tula State University, Medical Institute, Boldin str., 128, Tula, 300028, Russia

Abstract. This study allows authors to give a comparative assessment of the effectiveness of transdermal drugs administration by several physiotherapy methods. The authors show the results of an experimental drug administration via DC without prior ionization, as well as by means of pulsed ion phoresis woven to form a high ionic conductivity and using the two-step ion phoresis. Developed methods allow to realize local impact on the disease process and to adjust the depth of penetration of the drug with high accuracy depending on the capacity of electrophoretic effects and pharmacologically administered drug.

Key words: electrophoresis, electrolysis, microcirculatory channel, lidasa, medication.

Введение. Электрофорез (от электро- и греч. φορέω — переносить) — это электрокинетическое явление перемещения частиц дисперсной фазы (коллоидных или белковых растворов) в жидкой или газообразной среде под действием внешнего электрического поля.

В основе действия постоянного тока лежит процесс электролиза. Вещества, находящиеся возле электродов, распадаются на ионы (анионы и катионы), которые перемещаются под действием тока: анионы (–) стремятся к аноду, а катионы (+) стремятся к катоду. Молекулы воды распадаются на ионы H^+ и OH^- . Вблизи электродов ионы взаимодействуют с водой, образуя продукты электролиза – кислоту и щелочь, которые могут вызывать химические ожоги в месте наложения электродов (щелочной ожог под катодом и кислотный под анодом). Это особенно актуально при использовании стационарно расположенных электродов. Чтобы избежать этого, между электродом и кожей располагают толстую гидрофильную прокладку, на которой скапливаются продукты электролиза, а кожа остается интактной. После процедуры прокладку нужно промыть или сменить. Изменение концентрации ионов ведет к раздражению рецепторов кожи, при этом возникает легкое жжение и покалывание. Прохождение тока через ткани вызывает поляризацию – накопление ионов на биологических мембранах [1, 4, 5, 7, 8].

Электролиз и поляризация оказывают сильное воздействие на ткани и клетки. При определенной концентрации ионов клетки переходят в возбужденное (электрически активное) состояние. Меняются скорость обмена и возбудимость клетки, причем увеличивается пассивный транспорт крупных белковых молекул и других веществ, не несущих заряда (электродиффузия), и гидратированных ионов (электроосмос). Происходит ускорение клеточного и внутриклеточного обновления: быстрое поступление строительного материала, питательных и регулирующих веществ, а также своевременное выведение продуктов обмена из клетки [2, 3].

С помощью электрофореза удаётся обеспечивать глубокое проникновение молекул вводимого вещества вглубь дермы. Различают две разновидности электрофореза: катафорез, когда поверхность воздействия имеет отрицательный электрический заряд (подключена к отрицательному контакту источника

тока) и анафорез, когда заряд поверхности – положительный. При этом лечебное вещество, нанесенное на прокладки электродов, под действием электрического поля проникает в организм через кожные покровы или слизистые оболочки и влияет на физиологические и патологические процессы непосредственно в месте введения. Электрический ток также оказывает нервно-рефлекторное и гуморальное действие [9, 10].

Преимуществами лечебного электрофореза, являются: введение малых, но достаточно эффективных доз действующего вещества; накопление вещества и создание депо (продолжительное действие); введение веществ в наиболее химически активной форме – в виде ионов; возможность создания высокой местной концентрации действующего вещества без насыщения им лимфы, крови и других сред организма; возможность введения вещества непосредственно в очаги воспаления, заблокированные в результате нарушения локальной микроциркуляции; лечебное вещество не разрушается, как, например, при введении *per os*; слабый электрический ток благоприятно влияет на реактивность и иммунобиологический статус тканей.

Цель исследования – сравнительная оценка эффективности трансдермального ввода лекарственных препаратов несколькими физиотерапевтическими методами.

Задачи эксперимента:

- исследование в эксперименте эффективности электрофореза, как способа введения лекарственных препаратов постоянным током без предварительной ионизации
- исследование в эксперименте эффективности импульсного ионофореза введением субкороткими импульсами вызывающими образование в тканях ионного канала высокой проводимости
- исследование в эксперименте эффективности двухступенчатого ионофореза

Материалы и методы исследования. Экспериментальные исследования транскутанного введения *лидазы* проводились на крысах линии *Wistar*.

Схема аппарата, использованного в эксперименте, представлена на рис. 1.



Рис. 1. Схема аппарата IF-05

Подготовка аппарата к работе. На блоке управления в направлении «от себя» выводятся до упора регуляторы «напряжения электрофореза» и «амплитуды импульсов пробоя». Ползунковый переключатель управления питанием переводится в положение «О». Включаются электроды в выбранное гнездо на блоке управления. Регулятор выходного тока на выносном активном электроде переводится в положение «MIN». Включается разъем блока питания в блок управления, включается вилка блока питания в сетевую розетку.

Подготовка животного:

– подготовленное животное фиксируется марлевой салфеткой, смоченной физиологическим раствором с добавлением бриллиантовой зелени, обрабатываются кожные покровы животного, предварительно освобожденные от волосяного покрова, и фиксируется пружинным пассивным электродом.

– на подготовленный участок наносится вводимый препарат и на место локализации прикладывается активный электрод. Ползунковый переключатель управления питанием переводится в положение «I». Увеличивается напряжение тока электрофореза до возможно большего значения, зеленый индикатор при этом должен светиться. Увеличивается выходной ток регулятором, находящимся на выносном активном электроде до состояния сильного беспокойства испытуемого животного.

Подготовка животного к эксперименту показана на рис 2.



Рис. 2. Крыса с наложенным электродом

Ход эксперимента.

Фиксируется время начала эксперимента, после чего проводится электрофорез лидазы в течение 20 мин, по мере необходимости препарат добавляется в очаг введения. По истечении заданного времени регулятор выходного тока на выносном электроде переводится в положение *MIN*. Переключатель питания переводится в положение «O». Животное заменяется и готовится к следующему эксперименту.

По окончании эксперимента осуществлялся забор гистологического материала кожных покровов. Препараты фиксировались в 10% формалине. На микропрепаратах с использованием лидазы ярко выражено прохождение красящего пигмента в верхние слои эпидермиса и в глубокие слои дермы. Данные изменения представлены на рис. 3.

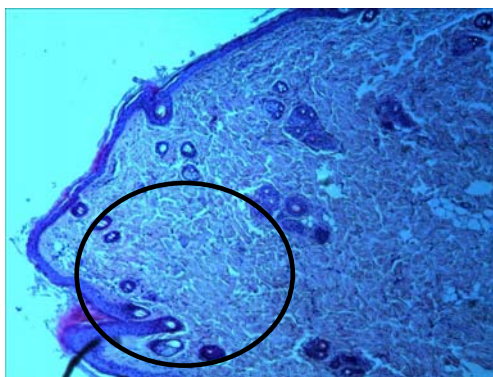


Рис. 3. Фрагмент кожи после введения лидазы методом электрофореза. На микропрепарате лидаза с красящим пигментом локально распространяется через верхние слои эпидермиса в глубокие слои дермы, точно достигая сосудов микроциркуляторного русла, не затрагивая окружающие ткани (гематоксилин-эозин, $\times 10$)

Для объяснения механизма действия на внутренние органы лекарственных веществ, введенных методом электрофореза, используют учение об ионных рефlekсах, разработанные А.Е. Щербаком, согласно которому рецепторы кожи раздражаются ионами лекарственного вещества и постоянным электрическим током. При местном воздействии на кожу ионы лекарства оказывают влияние через вегетативные нервные пути на внутренние органы. С учетом этого действия электроды следует располагать на участках кожи, связанных вегетативной иннервацией с внутренними органами.

При поверхностно расположенных патологических процессах методом электрофореза можно создать достаточно высокую концентрацию лекарства непосредственно в очаге поражения, не насыщая им организм. На контрольных гистологических препаратах наблюдается не контролируемое влияние лидазы на площадь распространения красящего пигмента в эпидермисе. Он более рассеивается в слоях эпидермиса, а площадь прохождения пигмента под действием лидазы – больше и имеет нечеткие границы, распространяясь в верхних слоях эпидермиса с диффузным проникновением в более глубокие слои дермы (рис. 4).

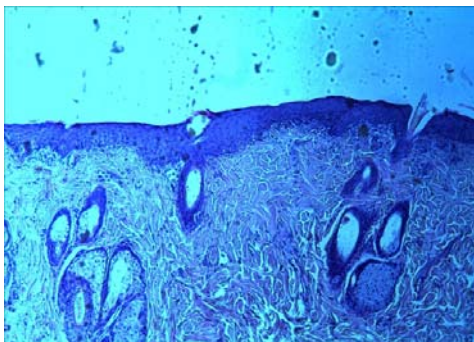


Рис. 4. Контрольный микропрепарат фрагмента кожи, после введения лидазы без применения электрофореза. Наблюдается диффузное распространение лидазы с красящим пигментом в эпидермисе, с последующим распространением в глубокие слои дермы, без четких границ и с вовлечением в процесс большого количества сосудов микроциркуляторного русла (гематоксилин-эозион, $\times 10$)



Рис. 5. Фрагмент кожи после введения адреналина методом электрофореза. Красящий пигмент с адреналином локально проникает до глубоких слоев дермы, вызывая спазм сосудов микроциркуляторного русла на ограниченном участке, который соответствует месту введения препарата (гематоксилин-эозион, $\times 10$)

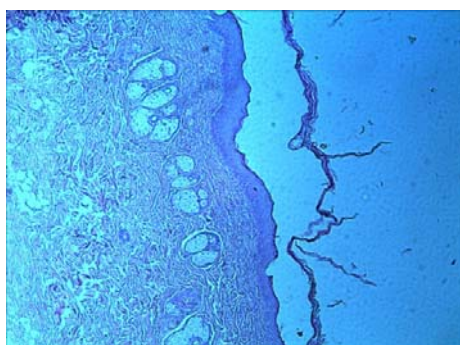


Рис. 6. Контрольный микропрепарат фрагмента кожи после введения адреналина. Препарат диффузно распространяется в эпидермисе, без проникновения в глубокие слои дермы, сосуды микроциркуляторного русла расширены. Симпато-адреналиновые эффекты со стороны сосудов отсутствуют (гематоксилин-эозион, $\times 10$)

При использовании для электрофореза 1% адреналина гидрохлорида – на микропрепаратах выявлено проникновение красящего пигмента до глубоких слоев дермы, но одновременно зафиксировано влияние адреналина на сосуды, что характеризуется их сужением. Данная гистологическая картина показана на рис. 5.

На контрольных гистологических препаратах выявлены изменения, типичные для диффузного распространения препаратов в эпидермисе кожи. Локального точечного проникновения препаратов в глубокие слои дермы, типичного для экспериментального электрофоретического воздействия, не наблюдается. Гистологическая картина ткани кожи при контрольном введении адреналина с красителем показана на рис. 6.

Заключение. На основании проведенных исследований было установлено, что использование для электрофоретического введения лекарственных препаратов аппарата *IF-05* позволяет осуществлять локальное воздействие на патологический процесс и осуществлять точечную доставку препарата к очагу поражения, минуя не измененные ткани. Глубина проникновения лекарственного препарата может быть отрегулирована с высокой степенью точности, мощностью электрофоретического воздействия, а так же определяется фармакокинетикой вводимого лекарственного препарата.

Литература

1. Вербицкий В.С., Никитин Д.А., Вербицкая М.С. Использование интраорганного электрофореза антибиотиков в лечении больных с аднекстуморами воспалительной этиологии. Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. Сб. науч. трудов. Минск, 2005. С. 12–14.
2. Улащик В.С., Пономаренко Г.Н. Лекарственный электрофорез. Москва-СПб, 2010. 292 с.
3. Парфенов А.П. Электрофорез лекарственных веществ. Л., 2003.
4. Улащик В.С. Комплексное использование лекарственного электрофореза в физиотерапии. Минск, 2005.
5. Улащик В.С., Лукомский И.В. Общая физиотерапия. Изд-во: Книжный дом, 2005.
6. Хрячков В.В., Федосов Ю.Н., Давыдов А.И. Методика локального контактного внутрисполостного электрофореза под визуальным контролем в лечении гастродуоденальных язв. Актуальные вопросы хирургии. Сб. науч. докладов. Ханты-Мансийск, 2005. С. 43–46.
7. Хадарцев А.А. Биофизикохимические процессы в управлении биологическими системами // Вестник новых медицинских технологий. 1999. Т.6, №6. С. 34–37.
8. Хадарцев А.А. Новые медицинские технологии на основе взаимодействия физических полей и излучений с биологическими объектами // Вестник новых медицинских технологий. 1999. №1. С. 7.
9. Червинская Э.А., Лифинцов А.М. Применение внутрисинусного электрофореза антибиотиков в комплексном лечении острого гнойного гайморита в условиях поликлиники // Военно-медицинский журнал. 1992. №8. С. 60–61.
10. Ясногородский В.Г. Электротерапия. М.: Медицина, 1987. 240 с.

References

1. Verbitskiy VS, Nikitin DA, Verbitskaya MS. Ispol'zovanie intraorgannogo elektroforeza antibiotikov v lechenii bol'nykh s adnekstumorami vospalitel'noy etiologii [Using intraorgannogo electrophoresis of antibiotics in the treatment of patients with inflammatory etiology adnekstumorami]. Aktual'nye voprosy akusherstva i ginekologii. Sb. nauch. trudov. Minsk; 2005. Russian.
2. Ulashchik VS, Ponomarenko GN. Lekarstvennyy elektroforez [Medicinal electrophoresis]. Moscow-Sankt-Peterburg; 2010. Russian.
3. Parfenov AP. Elektroforez lekarstvennykh veshchestv [Electrophoresis of drugs]. Leningrad; 2003. Russian.
4. Ulashchik VS. Kompleksnoe ispol'zovanie lekarstvennogo elektroforeza v fizioterapii [Integrated use of iontophoresis in physiotherapy]. Minsk; 2005. Russian.
5. Ulashchik VS, Lukomskiy IV. Obshchaya fizioterapiya [General physiotherapy]. Izd-vo: Knizhnyy dom; 2005. Russian.
6. Khryachkov VV, Fedosov YN, Davydov AI. Metodika lokal'nogo kontaktnogo vnutripolostnogo elektroforeza pod vizual'nyim kontrolem v lechenii gastroduodenal'nykh yazv [Methods of local contact intracavitary electrophoresis under visual control in the treatment of gastroduodenal ulcers]. Aktual'nye voprosy khirurgii. Sb. nauch. dokladov. Khanty-Mansiysk; 2005. Russian.
7. Khadartsev AA. Biofizikokhimicheskie protsessy v upravlenii biologicheskimi sistemami [Bio physical chemical processes in the management of teaching systems]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 1999;6(6):34-7. Russian.

8. Khadartsev AA. Novye meditsinskie tekhnologii na osnove vzaimodeystviya fizicheskikh poley i izlucheniy s biologicheskimi ob"ektami [New medical technologies based on the interaction of physical fields and radiation with biological objects]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 1999;1:7. Russian.

9. Chervinskaya EA, Lifintsov AM. Primenenie vnutrisinusnogo elektroforeza antibiotikov v kompleksnom lechenii ostrogo gnoynogo gaymorita v usloviyakh polikliniki [Application vnutrisinusnogo electrophoresis antibiotics in treatment of acute purulent sinusitis in outpatient settings]. Voенно-meditsinskiy zhurnal. 1992;8:60-1. Russian.

10. Yasnogorodoskiy VG. Elektroterapiya [Electrotherapy]. Moscow: Meditsina; 1987. Russian.

Библиографическая ссылка:

Леонов Б.И., Куприна А.Н., Сазонов А.С., Субботина Т.И. Экспериментальные модели введения лекарственных препаратов методом электрофореза // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №2. Публикация 2-18. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-2/2-18.pdf> (дата обращения: 09.06.2016). DOI: 10.12737/20079.