

Определение изменений устойчивости молекулярного химического состава лекарственных препаратов, используемых при низкочастотной ультразвуковой терапии в оториноларингологии

С. Ю. Кротов¹, Ю. А. Кротов¹, В. А. Дроздов², В. П. Талзи²

¹ Омский государственный медицинский университет,
г. Омск, 644099, Россия
(Зав. кафедрой оториноларингологии – проф. Ю. А. Кротов)

² Институт проблем переработки углеводородов,
г. Омск, 644065, Россия

The detection of changes in the stability of molecular chemical composition of medical preparations used in low-frequency ultrasonic therapy in otorhinolaryngology

S. Yu. Krotov¹, Yu. A. Krotov¹, V. A. Drozdov², V. P. Talzi²

¹ Omsk State Medical University,
Omsk, 644099, Russia

² Institute of Hydrocarbons Processing of Siberian Branch,
Omsk, 644065, Russia

В статье рассматриваются возможность и результаты применения метода ядерно-магнитной резонансной спектроскопии (ЯМР-спектроскопии) в качестве объективной оценки химической устойчивости молекулярных составов лекарственных препаратов, используемых для фонофоретического введения в биологические ткани путем воздействия на них низкочастотным ультразвуком. Основан на взаимодействии внешнего магнитного поля с ядрами молекул вещества, которые при воздействии на них радиоимпульсом определенной частоты меняют свои энергетические уровни, испуская при этом электромагнитное излучение. В результате данного эффекта можно получать изображение колебаний от всех резонирующих ядер, форма которых различается по химическому составу, состоянию и структуре анализируемого вещества. Исследованы: суспензия гидрокортизона; раствор дексаметазона; 2% раствор лидокаина; водный раствор лидазы; лидазы, растворенной в 2% лидокаине до и после их однократного озвучивания на резонансной частоте 25–26 кГц в течение 120 с. Результаты исследования оценивались по спектральным характеристикам образцов лекарственных веществ. Доказано, что данные препараты, после ультразвуковой «встряски» сохраняют идентичность своего молекулярного химического состава и в обозначенных временных рамках могут быть использованы для фонофоретического введения в биологические ткани. В целом методику ЯМР-спектроскопии следует рекомендовать для проверки сохранности любых лекарственных веществ перед введением в организм человека с помощью физических технологий.

Ключевые слова: лекарственные растворы, низкочастотный ультразвук, молекулярный химический состав, ядерно-магнитная резонансная спектроскопия.

Для цитирования: Кротов С. Ю., Кротов Ю. А., Дроздов В. А., Талзи В. П. Определение изменений устойчивости молекулярного химического состава лекарственных препаратов, используемых при низкочастотной ультразвуковой терапии в оториноларингологии. *Российская оториноларингология*. 2019;18(6):31–36. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-6-31-36>

The article discusses the possibility and the results of applying the nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMR spectroscopy) as an objective assessment of chemical stability of the molecular compositions of medical preparations used for phonophoretic injection into biological tissues by exposing them to low-frequency ultrasound. It is based on the interaction of an external magnetic field with the nuclei of the molecules of a substance, which, when exposed to a radio pulse of a certain frequency, change their energy levels, emitting electromagnetic radiation. This effect provides the image of the oscillations from all the resonating nuclei of chemical composition, state, and structure different from those of the analyte. The studied preparations are hydrocortisone suspension; dexamethasone solution; 2% lidocaine solution; lydasum aqueous solution;

lydasum, dissolved in 2% lidocaine, before and after their single sonic treatment at the resonant frequency of 25–26 kHz for 120 seconds. The results of the study were evaluated by the spectral characteristics of samples of medicinal substances. It has been proven that these preparations after ultrasonic “agitation” preserve the identity of their molecular chemical composition and, within the designated period, can be used for phonophoretic injection into biological tissues. In general, the method of NMR spectroscopy should be recommended to check the integrity of any medicinal substances before their injection into human body using physical technologies.

Keywords: medicinal solutions, low-frequency ultrasound, molecular chemical composition, nuclear magnetic resonance spectroscopy.

For citation: Krotov S. Yu., Krotov Yu. A., Drozdov V. A., Talzi V. P. The detection of changes in the stability of molecular chemical composition of medical preparations used in low-frequency ultrasonic therapy in otorhinology. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2019;18(6):31–36. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-6-31-36>

В России, в практике оториноларингологии, низкочастотная ультразвуковая терапия стала активно использоваться с начала 80-х годов прошлого столетия [1].

Механизм биологического действия низкочастотного ультразвука на ткани организма протекает по двум направлениям – акустической кавитации и фонофореза.

Эффект кавитации возникает при озвучивании биологической ткани через промежуточную жидкостную среду, в которой за счет образования ударных волн большой интенсивности и переменного давления происходит расщепление молекулы воды с образованием продуктов, способных взаимодействовать с веществами, входящими в состав клеточных оболочек и тканевых мембран, вызывать их деполяризацию и изменять проницаемость. На этой основе разработан метод фонофореза – введения в организм некоторых лекарственных веществ с помощью ультразвука через неповрежденную кожу, слизистые оболочки, соединительнотканые мембраны. При этом отмечается сочетанное действие ультразвука и лекарственного вещества, которое более активно всасывается и проникает в глубину тканей [1–3].

Лекарственные растворы для фонофореза, как правило, готовят на дистиллированной воде, физиологическом растворе, этиловом спирте, маслах, однако далеко не все из них можно использовать в лечении. Непригодность для этого ряда медикаментов связана со значительным изменением их свойств при озвучивании. Ультразвуковое воздействие является потоком сильных механических колебаний малой амплитуды. И далеко не все препараты выдерживают такую «встряску». Поэтому для обеспечения эффективности процедуры ультразвуковой терапии лекарственное вещество, включенное в состав контактной среды, должно не только сохранять свою структуру и фармакотерапевтическую активность, но и действовать односторонне с ультразвуком для обеспечения синергизма их влияния на организм. В этой связи возможность использования при ультразвуковой терапии раз-

личных химических препаратов и их соединений должна быть особенно тщательно исследована и подтверждена [1, 4–6].

Проанализировав научную литературу, касающуюся данного вопроса, нами не найдено описания методики, с помощью которой можно было бы объективно определить характер действия низкочастотных ультразвуковых волн на растворы лекарственных веществ, используемых при низкочастотной ультразвуковой терапии в различных областях медицины, в том числе, оториноларингологии, подтвердить сохранность их химических составов.

Цель исследования

Определение устойчивости молекулярного химического состава лекарственных препаратов при воздействии на них низкочастотным ультразвуком.

Для реализации поставленной цели нами применена методика ядерно-магнитной резонансной спектроскопии (ЯМР-спектроскопии), основанная на взаимодействии внешнего магнитного поля с ядрами молекул вещества, имеющими магнитный момент, которые при воздействии на них радиоимпульсом определенной частоты переходят на другой энергетический уровень, а при отключении импульса возвращаются в исходное состояние, испуская при этом электромагнитное излучение. В результате данного эффекта можно получать изображение затухающих резонансных колебаний, в котором смешаны сигналы от всех резонирующих ядер, форма которых различается в зависимости от химического состава, состояния и структуры анализируемого вещества, количества резонирующих ядер, чаще всего ядер водорода – протонов (протонный магнитный резонанс – ПМР или ЯМР на ядрах ^1H) [7].

Метод ЯМР-спектроскопии на ядрах ^1H и ^{13}C выявляет информацию о детальном молекулярном строении органических химических веществ. Дополнительно метод ЯМР-спектроскопии позволяет изучать динамические процессы в образце, определять константы скорости химических реак-

ций, энергетические барьеры внутримолекулярного вращения, записывать спектры промежуточных частиц химических реакций. Эти особенности делают ЯМР-спектроскопию удобным средством для анализа химических объектов [7].

ЯМР-исследование полученных растворов было проведено в лаборатории аналитических и физико-химических методов исследования ИППУ СО РАН. Применяли современный Фурье-ЯМР-спектрометр Avance-400 III производства фирмы Bruker (Германия), оснащенный прецизионной электроникой с линейным усилителем 6–405 МГц, мощностью 1000 Вт, активно экранированным сверхпроводящим магнитом с отверстием 54 мм и датчиком высокого разрешения для анализа жидкостей во всей области рабочих частот. Магнитное поле прибора составляет 9,4 Т. Разрешение по частоте – 0,005 Гц. Применялась коммерческая компьютерная программа для получения и обработки ЯМР-спектров TopSpin. В качестве

внутреннего стандарта был использован триметилсилан (ТМС).

Для исследования использовались лекарственные вещества, часто применяемые при низкочастотной ультразвуковой терапии в оториноларингологии: суспензия гидрокортизона (25 мг – 1 мл); раствор дексаметазона (4 мг – 1 мл); 2% раствор лидокаина; лидаза (64 УЕ, растворенные в 4 мл воды для инъекций); лидаза, растворенная в 4 мл 2% раствора лидокаина. Каждое из них в количестве 2 мл наливалось в стеклянную пробирку диаметром 1,5 см. Озвучивание осуществлялось с помощью ультразвукового волновода диаметром 2 мм, с прямым торцом, который после введения в резонансную частоту помещался в раствор на глубину 0,5 см. Длительность озвучивания каждого лекарственного препарата в непрерывном режиме составляла 120 с (2 мин). В качестве источника ультразвука использовался серийный ультразвуковой генератор, входящий в комплект «Тонзилор-М», настроенный

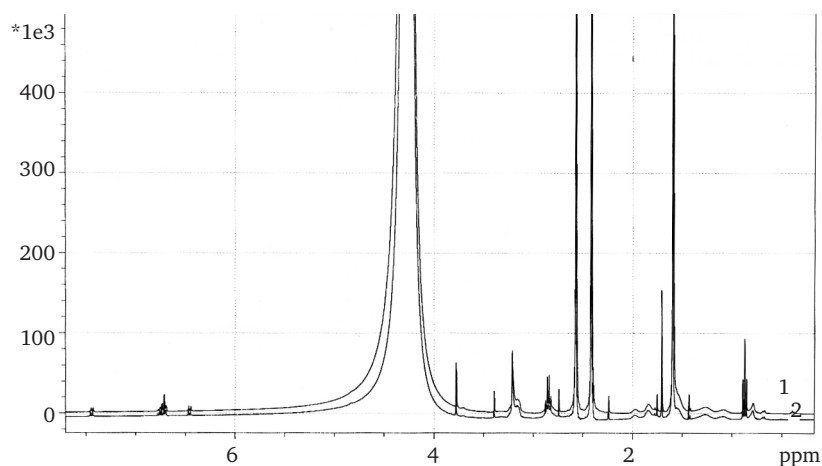


Рис. 1. Фрагменты ^1H ЯМР-спектра образца суспензии гидрокортизона до (1) и после (2) ультразвукового воздействия.

Fig. 1. The segments of ^1H NMR-spectrum of hydrocortisone suspension sample before (1) and after (2) ultrasonic treatment.

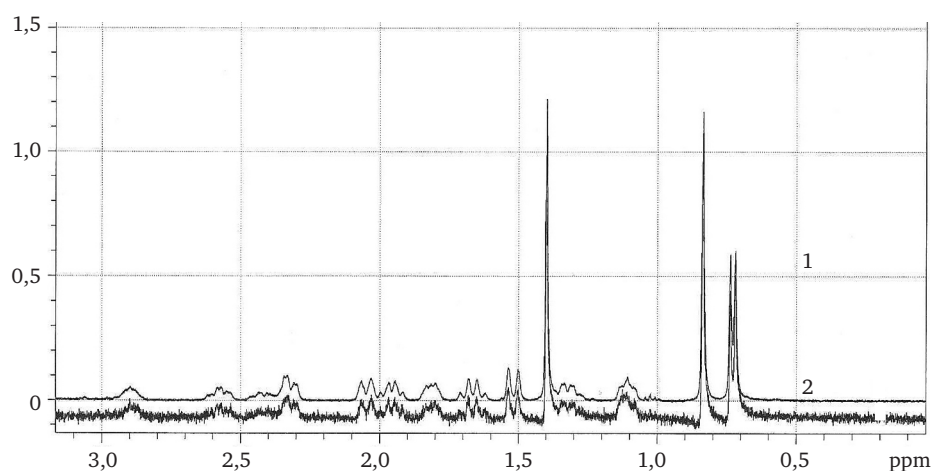


Рис. 2. Фрагменты ^1H ЯМР-спектра образца раствора дексаметазона до (1) и после (2) ультразвукового воздействия.

Fig. 2. The segments of ^1H NMR-spectrum of dexamethasone solution sample before (1) and after (2) ultrasonic treatment.

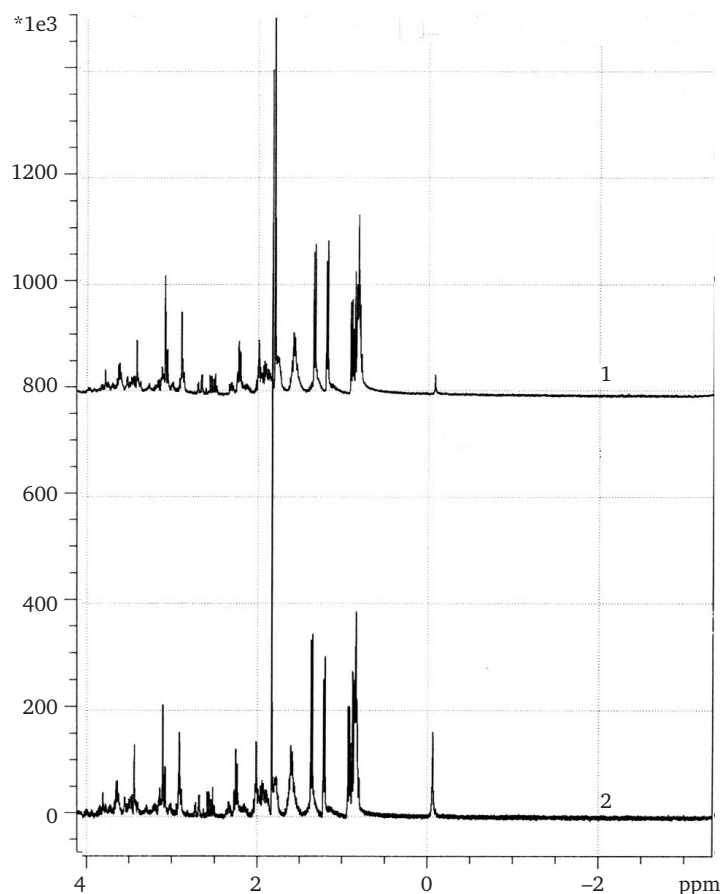


Рис. 3. Фрагменты ^1H ЯМР-спектра образца лидазы, разведенной в воде для инъекций, до (1) и после (2) ультразвукового воздействия.
Fig. 3. The segments of ^1H NMR-spectrum of a sample of lydasum dissolved in water for injection before (1) and after (2) ultrasonic treatment

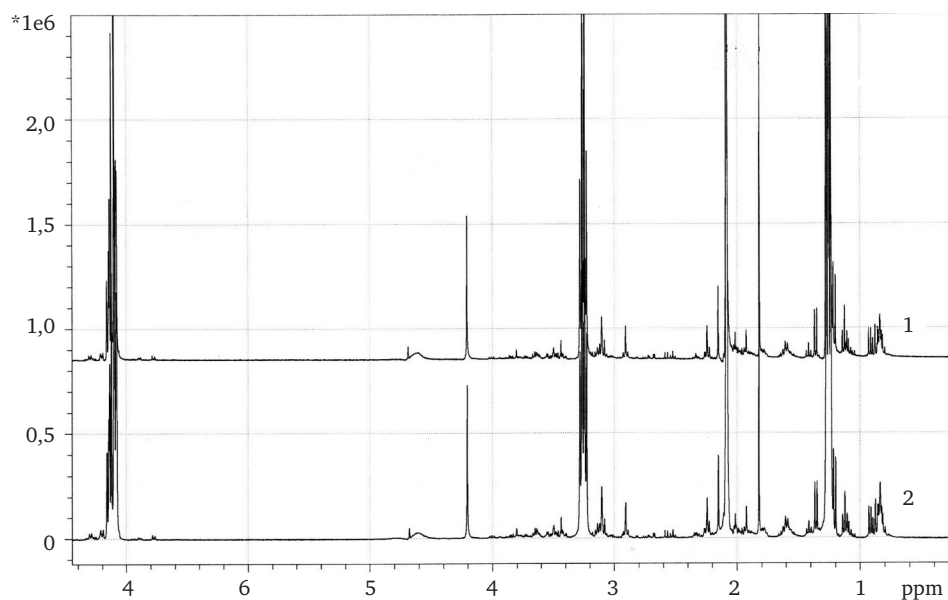


Рис. 4. Фрагменты ^1H ЯМР-спектра образца 2% раствора лидокаина до (1) и после (2) ультразвукового воздействия.
Fig. 4. The segments of ^1H NMR-spectrum of a sample of 2% lidocaine solution before (1) and after (2) ultrasonic exposition.

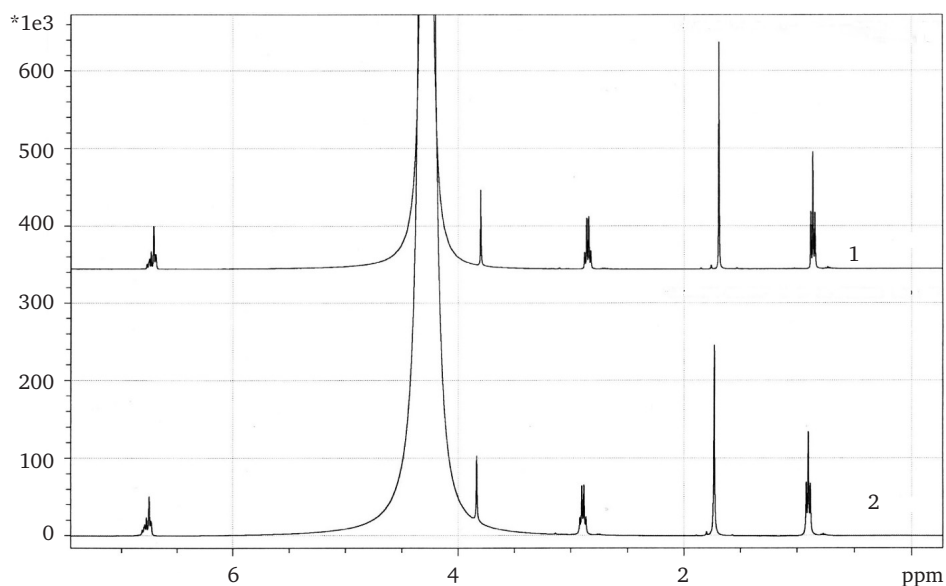


Рис. 5. Фрагменты ^1H ЯМР-спектра образца лидазы, разведенной в 2% растворе лидокаина до (1) и после (2) ультразвукового воздействия.

Fig. 5. The segments of ^1H NMR-spectrum of a sample of lydasum dissolved in 2% lidocaine solution before (1) and after (2) ultrasonic treatment

на резонансную частоту 25–26 кГц, амплитудой колебания излучающего волновода инструмента 40–50 мкм. Образцы растворов лекарственных препаратов помещались в ЯМР-анализатор.

Результаты исследований

Результаты исследований оценивались по сравнению характеристик ^1H ЯМР-спектров до и после ультразвукового воздействия. Критерием оценки являлось совпадение либо несовпадение спектральных характеристик образцов лекарственных растворов, которые определяют идентичность их молекулярного химического состава.

Полученные данные относительно молекулярного химического состава каждого из взятых нами лекарственных веществ мы приводим в виде рисунков (рис. 1–5), представляющих собой экспериментально полученные ^1H ЯМР-спектры образцов, где ось x – химический сдвиг в ppm; ось y – интенсивность сигнала в отн. ед.

Сопоставляя полученные ^1H ЯМР-спектры до и после ультразвукового воздействия с помощью метода наложения графических кривых, мы получили их полное совпадение по всем спектральным характеристикам для каждого, взятого нами, лекарственного препарата.

Выводы

При непрерывном воздействии низкочастотным ультразвуком частотой 25–26 кГц, амплитудой колебания излучающего волновода инструмента 40–50 мкм в течение 120 с (2 мин) на суспензию гидрокортизона, раствор дексаметазона, водный раствор лидазы, 2% раствор лидокаина и смесь лидазы с 2% раствором лидокаина не происходит регистрируемых изменений их молекулярного химического состава.

В обозначенных временных рамках (2 мин) данные лекарственные вещества могут быть использованы при низкочастотной ультразвуковой терапии в оториноларингологии и других областях медицины.

Методика ЯМР-спектроскопии является объективным и достоверным способом определения стабильности (химической устойчивости) молекулярного химического состава лекарственных веществ перед введением их в организм человека с помощью физических технологий. Она может быть рекомендована для проверки практически любых лекарственных препаратов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мишенкин Н. В., Драчук А. И., Папулов В. Г. Низкочастотная ультразвуковая терапия и хирургия в оториноларингологии. Новосибирск: Изд-во Новосиб. ун-та, 1992. 196 с.
2. Улащик В. С., Чиркин А. А. Ультразвуковая терапия. Минск: Беларусь, 1983. 253 с.
3. Коркмазов А. М., Гизингер О. А. Обоснование применения низкочастотной ультразвуковой кавитации в раннем послеоперационном периоде ринохирургических больных (обзор). *Российская оториноларингология*. 2017;5:97–107. doi: 10.18692/1810-4800-2017-5-97-107

4. Кротов С. Ю., Кротов Ю. А., Путалова И. Н. Региональная лимфотропная терапия острого среднего отита с использованием низкочастотного ультразвука. *Российская оториноларингология*. 2013;3:89–93.
5. Щербик Н. В., Конушкин В. А., Староха А. В., Литвак М. М. Сравнительная оценка эффективности ультразвуковой терапии в консервативном лечении экссудативного среднего отита у детей. *Российская оториноларингология*. 2014;2:111–116.
6. Нестерова А. А., Юнусова Д. Р. Способ топического лекарственного воздействия при гнойной патологии носоглотки. *Российская оториноларингология*. 2015;3:95–98.
7. Драго Р. Физические методы в химии. Т. 1. М.: Мир, 1981. 424 с.

REFERENCES

1. Mishenkin N. V., Drachuk A. I., Papulov V. G. *Nizkochastotnaya ul'trazvukovaya terapiya i khirurgiya v otorinolaringologii*. Novosibirsk: Izd-vo Novosib. un-ta, 1992. 196 p. (In Russ.)
2. Ulashchik V. S., Chirkin A. A. *Ul'trazvukovaya terapiya*. Minsk: Belarus', 1983. 253 p. (In Russ.)
3. Korkmazov A. M., Gizinger O. A. Substantiation of low frequency ultrasonic cavitation application in the early postoperative period in rhinosurgical patients (review). *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2017;5:97–107 (in Russ.). doi: 10.18692/1810-4800-2017-5-97-107
4. Krotov S. Yu., Krotov Yu. A., Putalova I. N. Regional lymphotropic therapy of acute otitis media using low-frequency ultrasound. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2013;3:89–93. (in Russ.). <http://entru.org/en/2013-3.html>
5. Shcherbik N. V., Konushkin V. A., Starokha A. V., Litvak M. M. Comparative evaluation of the effectiveness of ultrasound therapy in the conservative treatment of exudative otitis media in children. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2014;2:111–116 (in Russ.).
6. Nesterova A. A., Yunusova D. R. The method of topical drug treatment in purulent nasal pathology. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2015;3:95–98 (in Russ.).
7. Drago R. *Fizicheskie metody v khimii*. T. 1. M.: Mir, 1981. 424 p. (In Russ.)

Информация об авторах

✉ **Кротов Сергей Юрьевич** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры оториноларингологии, Омский государственный медицинский университет (Россия, 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12); тел. +7(3812)35-91-63 e-mail: krtvs@mail.ru

Кротов Юрий Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии, Омский государственный медицинский университет (Россия, 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12); тел. +7(903)-926-44-28, e-mail: profkrotov@mail.ru

Дроздов Владимир Анисимович – кандидат химических наук, старший научный сотрудник, зав. лабораторией аналитических и физико-химических методов исследования, Институт проблем переработки углеводородов (Россия, 644040, г. Омск, ул. Нефтезаводская, д. 54); тел. +7(3812) 67-22-16, e-mail: drozdov@hpc.ru

Талзи Валентин Павлович – кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории аналитических и физико-химических методов исследования, Институт проблем переработки углеводородов (Россия, 644040, г. Омск, ул. Нефтезаводская, д. 54); тел. +7(3812) 67-22-16, e-mail: vtalsi@ihcp.ru

Information about the authors

✉ **Sergei Yu. Krotov** – MD Candidate, teaching assistant of the Chair of Otorhinology, Omsk State Medical University (Russia, Omsk, 644099, Omsk, 12, Lenina str.); tel.: +7(3812)35-91-63, e-mail: krtvs@mail.ru

Yurii A. Krotov – MD, Professor, Head of the Chair of Otorhinology, Omsk State Medical University (Russia, Omsk, 644099, Omsk, 12, Lenina str.); tel.: +7(903)-926-44-28, e-mail: profkrotov@mail.ru

Vladimir A. Drozdov – Candidate of Chemical Sciences, senior research associate, Head of the Laboratory of Analytical and Physico-Chemical Research Methods, Institute of Hydrocarbons Processing of Siberian Branch (Russia, 644040, Omsk, 54, Neftezhavodskaya str.); tel.: +7(3812) 67-22-16, e-mail: drozdov@hpc.ru

Valentin P. Talzi – Candidate of Chemical Sciences, senior research associate, Head of the Laboratory of Analytical and Physico-Chemical Research Methods, Institute of Hydrocarbons Processing of Siberian Branch (Russia, 644040, Omsk, 54, Neftezhavodskaya str.); tel.: +7(3812) 67-22-16, e-mail: vtalsi@ihcp.ru