

УДК [664.292:633.41]:615.1

ББК 36.84:52.81

X-25

Хатко З.Н., кандидат технических наук, доцент, заведующая кафедрой технологии и переработки сельскохозяйственной продукции факультета аграрных технологий Майкопского государственного технологического университета;

Карташов В.А., доктор фармацевтических наук, профессор, декан фармацевтического факультета медицинского института Майкопского государственного технологического университета.

К ВОПРОСУ О МЕХАНИЗМЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СВЕКЛОВИЧНОГО ПЕКТИНА С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ

(рецензирована)

В статье теоретически исследован характер взаимодействия свекловичного пектина с лекарственными веществами (ЛВ). Изготовленные пектиновые композиции с ЛВ обладают чувствительностью к клиническим штаммам микроорганизмов-возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний. Установлены факторы, влияющие на эффективность взаимодействия пектина с ЛВ в композиции. В результате их взаимодействия образуются, как правило, нестехиометрические соединения разной природы. При этом образуются устойчивые инклюзионные соединения – комплексы включения. При взаимодействии карбоксильных и гидроксильных групп пектина и различных функционально-аналитических групп ЛВ могут возникать связи, среди которых следует выделить водородные, ионные, простые и сложноэфирные и некоторые другие.

Ключевые слова: свекловичный пектин, лекарственные вещества, пектиновые композиции, чувствительность микроорганизмов, нестехиометрические соединения, функционально-аналитические группы, функциональность полимеров.

Экспериментальные и клинические исследования последних лет свидетельствуют о том, что пектины способны проявлять лечебные и профилактические свойства при ряде заболеваний, не уступая по эффективности некоторым лекарственным препаратам. Как и большинство полисахаридов, пектины являются гетерогенными в отношении химической структуры и молекулярной массы. Их состав различается в зависимости от источника сырья, места произрастания растений и условий выделения.

Функциональность полимеров (в том числе и пектиновых веществ) характеризует число функциональных групп в [макромолекуле](#) [9]. Понятие "функциональность" для высокомолекулярных соединений, как и понятие "молекулярная масса" (ММ), имеет статистический смысл и характеризуется (по аналогии со средними ММ) значениями среднечисловой функциональности \bar{f}_n (отношение суммарного числа функциональных групп к общему числу [молекул](#) в системе) и среднемассовой \bar{f}_w функциональности (определяет разброс функциональности в [молекулах](#) полимера):

$$\bar{f}_n = \sum n_i f_i / \sum n_i, \quad \bar{f}_w = \sum n_i f_i^2 / \sum n_i f_i,$$

где n_i - число молекул с функциональностью f_i .

Полимерные [молекулы](#) могут содержать в цепи как специально введенные реакционноспособные функциональные группы различного типа (например, -ОН, -СООН, -NH₂, -SH, -CH=CH₂ -), так и любые другие группы (-Cl, -CH₃ и др.). Система представлений о функциональности полимеров наиболее полно развита для [олигомеров](#) (содержащих реакционноспособные группы на концах или в цепи молекул), находящих широкое применение при получении различных типов [полимерных материалов](#) в результате целенаправленного превращения функциональных групп. Экспериментально

\bar{f}_n для таких [олигомеров](#) может определяться из отношения $\bar{f}_n = \bar{M}_n / \bar{M}_o$ (\bar{M}_n - среднечисловая ММ [полимера](#), \bar{M}_o - эквивалентная ММ, или средняя ММ, приходящаяся на одну функциональную группу), а \bar{f}_o - косвенными методами по точке гелеобразования при [отверждении олигомеров](#). Для [олигомеров](#), содержащих один тип функциональности (только моно-, би- или f -функциональные), дисперсность по функциональным группам $\bar{f}_o / \bar{f}_n = 1$, в случае набора [молекул](#) с различной функциональностью $\bar{f}_o / \bar{f}_n > 1$. Наиболее полно функциональность [олигомеров](#) и [полимеров](#) отражает распределение по типам функциональности (РТФ) - аналог функции ММР, количественно характеризующее относительное содержание [макромолекул](#) с различным числом и типом функциональных групп. Одновременное использование для характеристики [полимеров](#) с функциональными группами РТФ и ММР позволяет отнести все известные [полимеры](#) к 3 основным типам: 1) [полимеры](#) (чаще олигомеры) со строго определенной функциональностью (наиболее распространены би-, реже - три- и более функциональные), для таких [полимеров](#) в идеальном случае $\bar{f}_o / \bar{f}_n = 1$, $\bar{M}_o / \bar{M}_n > 1$, (\bar{M}_o - среднемассовая молекулярная масса); 2) полифункциональные линейные или разветвленные [полимеры](#) с регулярным чередованием функциональных групп в цепи, для таких [полимеров](#) характерна линейная зависимость \bar{f}_i от M_i , а $\bar{f}_o / \bar{f}_n > 1$ и является функцией \bar{M}_o / \bar{M}_n ; 3) полифункциональные линейные или разветвленные [полимеры](#) с нерегулярным чередованием функциональных групп в цепи, зависимость f_i от M_i в этом случае может иметь различный вид (в т. ч. носить экстремальный характер). Каждый из рассмотренных типов функциональности полимеров требует специфического подхода к выбору методов исследования его РТФ. Для [олигомеров](#) 1-го и 2-го типа с $f < 5$ оптимальным является использование ВЭЖХ в критическом (на границе эксклюзионного и адсорбционного) режиме разделения, что позволяет за счет исчезновения [деления](#) по ММ проводить разделение непосредственно по числу и типу функциональных групп в [макромолекуле](#). Для анализа РТФ [полимеров](#) 2-го и 3-го типа обычно применяют эксклюзионную (в более редких случаях градиентную адсорбционную) [хроматографию](#) с детекторами комбинированного типа, позволяющими одновременно и непрерывно измерять количество [полимера](#) определенного размера и [концентрации](#) в нем функциональных групп. Функциональность полимеров играет важную роль в [химии](#) высокомолекулярных соединений: характеризует реакционную способность [полимеров](#), их способность к комплексообразованию и [адсорбции](#), растворимость, ряд важных реологических и др. физико-химических и физико-механических свойств. Для [олигомеров](#) параметры РТФ могут быть использованы для исследования процессов их синтеза и превращения, прогнозирования свойств полимерных продуктов на их основе. Параметры РТФ должны входить как важнейшие характеристики в технические условия, для [полимеров](#) с функциональными группам.

Физико-химическими свойствами пектинов являются: растворимость в воде; вязкость, гибкость и сшивание пектиновых цепей; полиэлектролитные, эмульгирующие и пенообразующие свойства; ионная селективность; способность к изменению структуры и свойств под воздействие кислот, щелочей, ферментов. Для пектинов характерными являются комплексообразующая и студнеобразующая способность. Кроме того, они обладают физико-механическими и теплофизическими свойствами [1]. Остается открытым вопрос о том, как пектины проявляют лечебное действие на организм человека. Является ли это результатом какой-либо способности (гелеобразующей, комплексообразующей), свойства (антисептического, сорбционного), действия (бактериостатического, бактерицидного, репаративного, пролонгирующего) или их выборочной совокупности.

Цель работы заключалась в исследовании механизма взаимодействия свекловичного пектина с лекарственными веществами (ЛВ) в композиции.

Для создания пектиновых композиций использовались: свекловичный пектин, дистиллированная вода; хлоргексидин и фурацилин (антисептики); новокаин, лидокаин, рихлокаин (местные анестетики); тамерит и деринат (иммуномодуляторы); тималин (иммуностимулятор), полиферментный препарат, выделенный из поджелудочной железы крупного рогатого скота. Пектиновые композиции изготовлялись в виде: пектинового раствора; пектинового геля; пектиновой пленки. Химическая структура пектиновых и лекарственных веществ представлена на рисунках 1 и 2 [1,2, 3,8].

Изготовленные пектиновые пленки в комбинации с антисептиками (фурацилин, хлоргексидин), иммуномодуляторами (тамерит, тималин, деринат) и полиферментным препаратом представлены на рисунке 3 [6].

Исследовано влияние свекловичного пектина на рост клинических штаммов микроорганизмов-возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний (*E.coli*, *P.aeruginosa*, *E.faecalis*, *P.vulgaris*). Установлено, что свекловичный пектин [5], в отличие от яблочного, способен снизить сплошной рост исследуемых микроорганизмов до умеренного, а в комбинации с антисептиком (хлоргексидин, фурацилин) привести к отсутствию роста, тогда как активность антисептиков без пектина в присутствии крови и гноя снижается (рисунок 4).

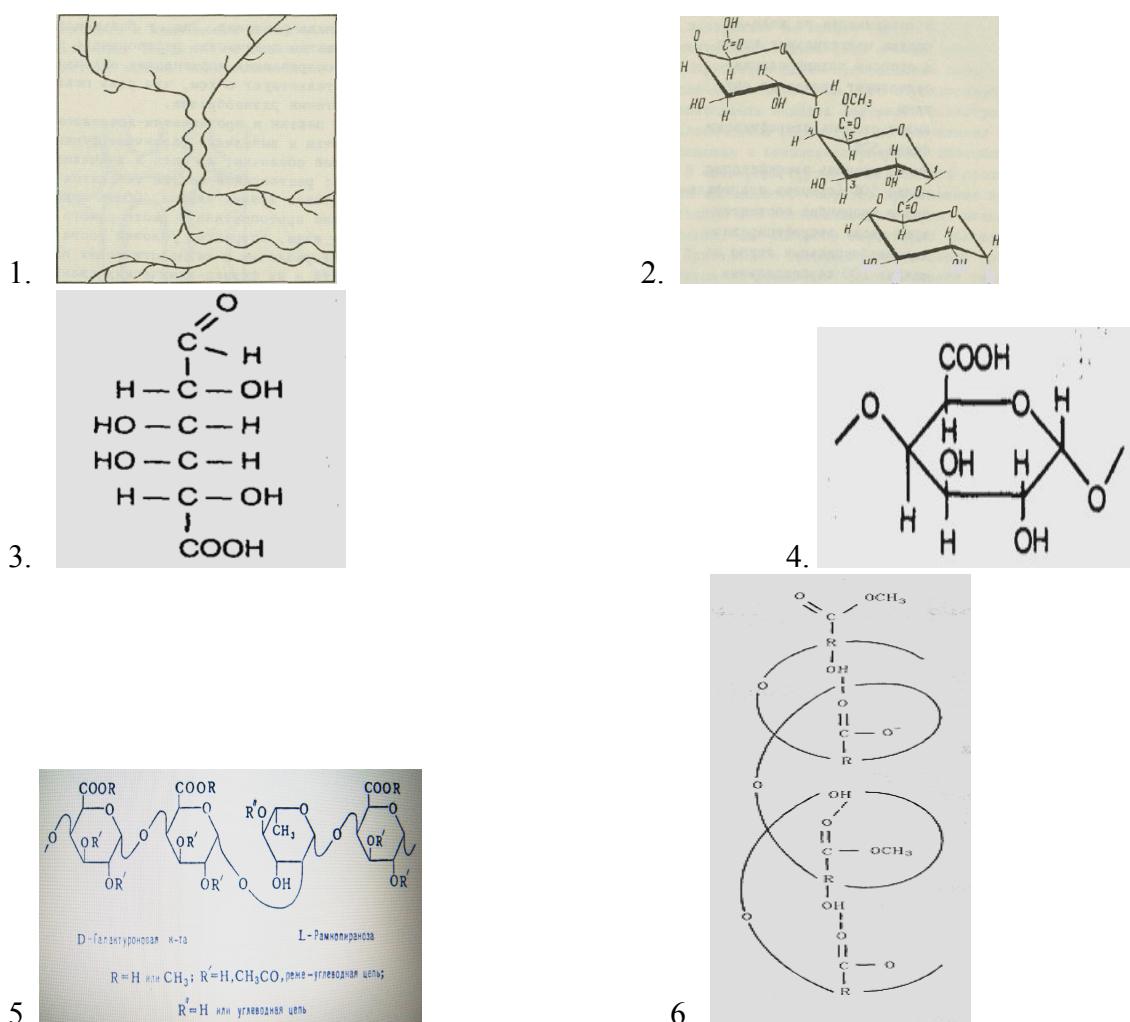


Рис. 1. Химическая структура пектиновых веществ
 1 – линейные и разветвленные фрагменты молекулы; 2 – структура галактурановой цепи; 3, 4 – линейная и циклическая формула галактурановой кислоты; 5, 6 – пространственная структура молекулы.

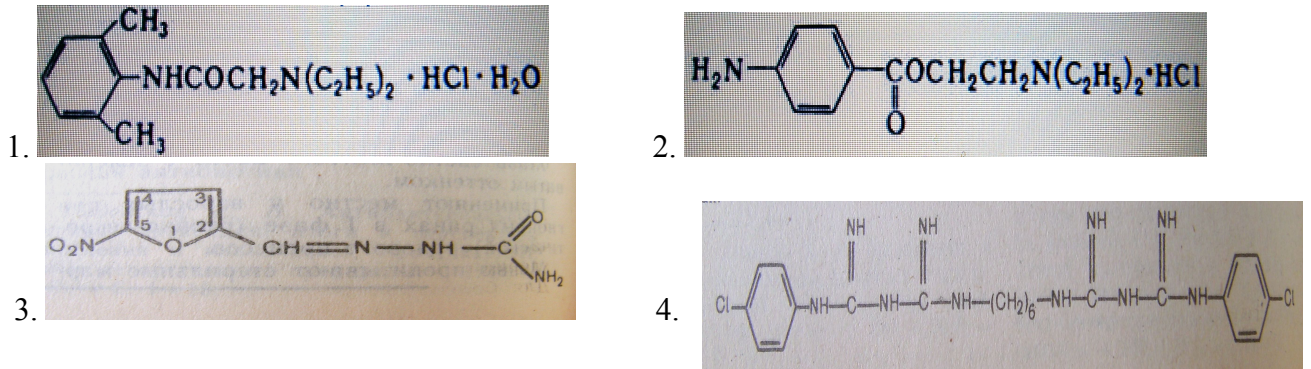


Рис. 2. Химическая структура лекарственных веществ
1- лидокаин, 2 – новокаин, 3 – фурацилин, 4 – хлоргексидин

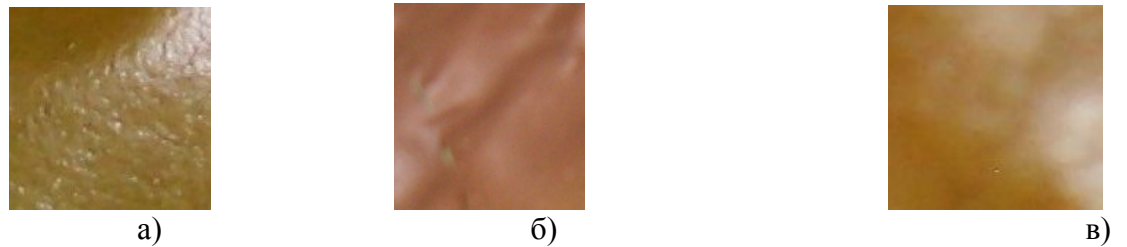


Рис. 3. Пектиновые пленки в комбинации с полиферментным препаратом (а), иммуномодулятором тамеритом (б) и антисептиком фурацилином (в)



Рис. 4. Задержка роста клинических штаммов микроорганизмов в результате бактериологического посева из-под стерильного пектинового диска (пленки) а) и б) *E.coli* , в) *P.aeruginosa*.

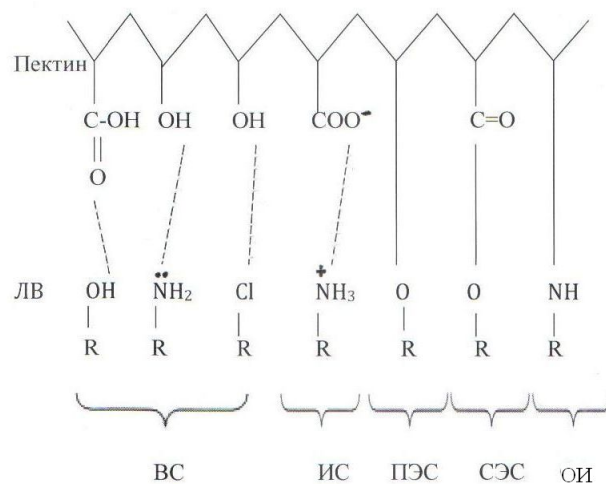


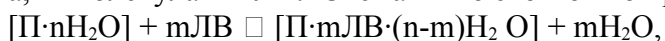
Рис. 5. Формы связи свекловичного пектина с лекарственными веществами в пектиновых композициях

ВС - водородные связи; ИС - ионная связь; ПЭС - простая эфирная связь; СЭС - сложная эфирная связь; ОИ - образование иминов; R - остаток ЛВ (алифатический и ароматический).

Установлено, что на эффективность взаимодействия пектина с ЛВ при создании пектиновых композиций могут влиять следующие факторы: форма и концентрация пектина; гранулометрический состав; твердость и водопоглолительная способность частиц; степень очистки от балластных веществ; количество и состав неудаляемых балластных веществ; соотношение пектина и лекарственного средства; формы связи комбинируемых веществ [4].

Пектиновые композиции в комбинации с фармпрепаратами успешно апробированы в условиях Краснодарского клинического госпиталя для ветеранов войн имени проф. В.К. Красовитова. Применение стерильных пектиновых композиций при лечении гнойных ран и трофических язв сокращает сроки заживления ран за счет их надежной изоляции от внешней среды и сроки медико-социальной реабилитации больных за счет создания благоприятных условий для регенерации тканей [7].

Характер взаимодействия ЛВ с пектином, как и с другими высокомолекулярными веществами, может быть различным. В результате взаимодействия образуются, как правило, нестехиометрические соединения разной природы. Образование таких соединений может быть объяснено тем, что пектин в водных растворах образует мисцеллы больших размеров с многочисленными внутренними полостями в виде спиралей или других сложных межмолекулярных образований. Внутри этих структур образуются каналы, которые могут заполняться молекулами ЛВ. При этом образуются устойчивые инклюзионные соединения - комплексы включения, т.е. молекулы ЛВ располагаются внутри цепи пектина и удерживаются различными связями. Этот процесс представляет собой равновесный обмен между молекулами воды, заполняющими полости пектина, и молекулами ЛВ. Схематично это можно представить следующим образом:



где P и ЛВ – молекулы пектина и ЛВ соответственно.

Благодаря наличию в структуре пектина карбоксильных групп (-COOH) и большого количества гидроксильных групп (-OH), с одной стороны, и различных функционально-аналитических групп в молекулах ЛВ, с другой, между ними могут возникнуть связи, среди которых следует выделить водородные, ионные, простые и сложноэфирные и некоторые другие. Предположительно такие связи представлены на рисунке 5.

Образование непрочных межмолекулярных соединений пектина с некоторыми ЛВ способствует повышению биодоступности последних, резко снижает вредное токсическое действие этих лекарств, а также стабилизирует и пролонгирует действие препаратов. Использование пектинов при разработке новых ЛВ улучшает их биофармацевтические свойства.

Выводы:

1. Пектиновые вещества представляют собой смеси, макромолекулы которых отличаются по составу, величине, форме, типу связи элементарных структурных единиц. Функциональность пектинов характеризует его реакционную способность, способность к комплексообразованию и адсорбции, растворимость, ряд важных реологических и других физико-химических и физико-механических свойств.

2. В соответствии с распределением по типам функциональности пектиновые вещества могут быть отнесены к третьему типу полимеров, а именно, к полифункциональным линейным или разветвленным полимерам с нерегулярным чередованием функциональных групп в цепи.

3. Изготовленные пектиновые композиции обладают чувствительностью к клиническим штаммам микроорганизмов-возбудителей ГВЗ. Так, свекловичный пектин способен снизить сплошной рост микроорганизмов до умеренного, а в комбинации с антисептиком привести к отсутствию роста, тогда как активность антисептика без пектина в присутствии крови и гноя снижается.

4. Применение изготовленных стерильных пектиновых композиций при лечении гнойных ран и трофических язв сокращает сроки заживления ран за счет их надежной изоляции от внешней среды и сроки медико-социальной реабилитации больных за счет создания благоприятных условий для регенерации тканей.

5. На эффективность взаимодействия пектина с ЛВ при изготовлении композиции могут влиять следующие факторы: форма и концентрация пектина; гранулометрический состав; твердость и водопоглотительная способность частиц; степень очистки от балластных веществ; количество и состав неудаляемых балластных веществ; соотношение пектина и лекарственного средства; формы связи комбинируемых веществ.

6. В результате взаимодействия пектина с ЛВ образуются, как правило, нестехиометрические соединения разной природы. Пектин в водных растворах образует мисцеллы больших размеров с многочисленными внутренними полостями в виде спиралей или других сложных межмолекулярных образований, внутри которых образуются каналы, которые могут заполняться молекулами ЛВ. При этом образуются устойчивые инклюзионные соединения – комплексы включения.

7. В результате взаимодействия карбоксильных групп и большого количества гидроксильных групп пектина и различных функционально-аналитических групп ЛВ могут возникать связи, среди которых следует выделить водородные, ионные, простые и сложноэфирные и некоторые другие.

Литература

1. Донченко Л.В. Технология пектина и пектинопродуктов / Учеб.пособ. М.: ДеЛи, 2000. - 255с.
2. Лекарственные препараты в России: Справочник. М.: АстраФармСервис, 2001.- 1536 с.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В двух частях. Ч II. – 12 изд.М.: Медицина, 1993.- 688 с.
4. Хатко З.Н. Исследование механизма влияния балластных веществ на комплексообразующую способность свекловичного пектина Юбилейный сборник научных трудов МГТУ.- Майкоп.- 2003.- С.340-342.
5. Хатко З.Н. Исследование чувствительности клинических штаммов микроорганизмов к свекловичному пектину Материалы XII Международной научной конференции «Здоровье семьи – XXI век», Нетания (Израиль), 2008.- С.348-350.
6. Хатко З.Н. О свойствах пленок из свекловичного пектина Материалы международной научно-практической конференции «Перспективные нано- и биотехнологии в производстве продуктов функционального назначения», Краснодар, 2007. – С.252.
7. Шаблин Д.В., Павленко С.Г., Хатко З.Н., Евглевский А.А. Использование пектиновых пленок с фиксированными фармпрепаратами для лечения трофических язв на фоне хронической венозной недостаточности Труды XVI Международной конференции «Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии», Гурзуф, 2008. – С.181-182.
8. Шелухина Н.П. Научные основы технологии пектина. - Фрунзе: Илим. - 1988. - 168с.
9. Энциклопедия лекарств, 2004, ХиМиК.ru.