

ВЛИЯНИЕ НИЗКОЧАСТОТНОГО УЛЬТРАЗВУКА НА ЛИДОКАИН И ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНЫ

В.М. Горшкова
Н.Н. Двудличанская

v_gorshkova@mail.ru
nnd@bmstu.ru

МГТУ им. Н.Э. Баумана, Москва, Российская Федерация

Аннотация

Представлены результаты экспериментальных исследований воздействия низкочастотного ультразвука на лидокаин и гликозаминогликаны (гиалуроновую кислоту и гиалуронат натрия). На основании анализа инфракрасных спектров растворов указанных веществ установлено, что изменений в их структуре не произошло. Сделан вывод о том, что в лидокаине, гиалуроновой кислоте и гиалуронате натрия под действием низкочастотного ультразвука химические связи не разрушаются, и состав веществ не изменяется. Полученные результаты позволяют применять низкочастотный ультразвук совместно с лидокаином, гиалуроновой кислотой и гиалуронатом натрия для создания новых медицинских технологий, например, в эстетической медицине и косметологии

Ключевые слова

Низкочастотный ультразвук, лидокаин, гиалуроновая кислота, гиалуронат натрия, спектральный анализ

Поступила в редакцию 17.06.2016
© МГТУ им. Н.Э. Баумана, 2017

Введение. Ультразвук (УЗ) может оказывать разрушающее воздействие на различные химические соединения. Основные характеристики ультразвуковых колебаний [1–3]:

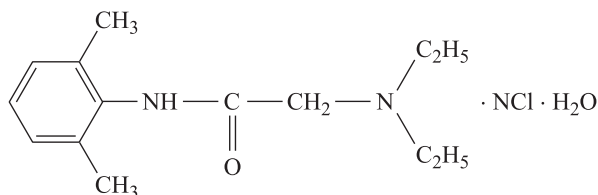
- частота (десятки килогерц — низкочастотный УЗ; сотни килогерц — высокочастотный УЗ);
- интенсивность (0,05...0,6 Вт/см² — низкий уровень; 0,6...1,2 Вт/см² — средний; более 1,2 Вт/см² — высокий уровень интенсивности).

Воздействие УЗ высокой частоты на такие вещества как новокаин, кодеин, полимиксин сульфат, кофеин, морфин, хинин, барбитураты, производные фенотиазина и пирозолина вызывает разрушение или изменение их нативных свойств [1].

В настоящее время в научной литературе информация о действии низкочастотного УЗ на молекулы различных органических соединений крайне ограничена. Однако низкочастотный УЗ широко применяют в различных областях медицины: в хирургии, стоматологии, эстетической медицине и др. [4–13]. В связи с этим для разработки и определения возможностей новых медицинских технологий необходимы исследования результатов воздействия низкочастотного УЗ, в частности, на медицинские препараты.

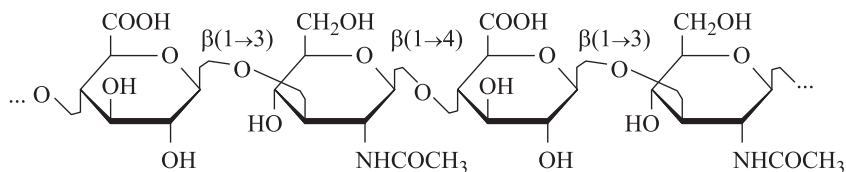
Цель работы — исследование воздействия низкочастотного УЗ на лидокаин и гликозаминогликаны (гиалуроновую кислоту и гиалуронат натрия).

Фармакологические свойства лидокаина и гликозаминогликанов. Лидокаин (*lidocaine*) — белый порошок, хорошо растворимый в воде и спирте, с молярной массой 293,5 г/моль. Молекула лидокаина линейная, полярная; ее размер в гидратированной оболочке составляет 60 Å. По химической структуре, которая приведена ниже, он относится к производным ацетанилида (α -диэтиламино-2, 6-диметилацетанилида гидрохлорид, моногидрат):



Лидокаин — лекарственное вещество, действующее преимущественно в области чувствительных (афферентных) нервных окончаний, обеспечивающее местную анестезию (термальную, инфильтрационную, проводниковую). Лидокаин также является поверхностным местноанестезирующим средством. Наряду с анестезирующей активностью он обладает антиаритмическими свойствами, что обусловлено его стабилизирующим влиянием на клеточные мембраны миокарда. Лидокаин блокирует медленный ток ионов натрия в клетках миокарда и способен подавлять автоматизм эктопических очагов импульсообразования. При этом функция проводимости не угнетается. Лидокаин способствует выходу ионов калия из клеток миокарда, ускорению процесса реполяризации клеточных мембран, снижению продолжительности потенциала действия и эффективного рефрактерного периода, понижению или полному подавлению возбудимости чувствительных нервных окончаний и тормозит проведение возбуждения по нервным волокнам. По сравнению с другими анестезирующими препаратами лидокаин действует быстрее, сильнее и продолжительнее [9, 12].

Гиалуроновая кислота (гиалуронан, $(C_{14}H_{21}NO_{11})_n$) — несulfированный гликозаминогликан — природный полисахаридный полимер, состоящий из мономеров дисахарида D-глюкуроновой кислоты и N-ацетилгликозамина, связанных между собой β -1,4- и β -1,3 гликозидными связями



Молекула гиалуроновой кислоты может содержать до 2500 дисахаридных звеньев. Молекула природной гиалуроновой кислоты имеет молекулярную массу 5000...20 000 000 Да. Кислота входит в состав соединительной, эпителиаль-

ной и нервной тканей человека, является одним из компонентов внеклеточного матрикса, содержится в синовиальной жидкости, слюне др. Гиалуроновая кислота, входящая в синовиальную жидкость, отвечает за ее вязкость. Лубрицин, гиалуроновая кислота и ее производные (гиалуронат натрия) — основные компоненты биологической смазки. Гиалуроновая кислота отличается высокой гигроскопичностью, также является важным компонентом суставного хряща, в котором присутствует в виде оболочки каждой клетки (хондроцита). При связывании гиалуроновой кислоты с мономерами агрекана и наличии связующего белка в хряще формируются крупные отрицательно заряженные агрегаты, которые поглощают воду. Эти агрегаты отвечают за упругость хряща, т. е. устойчивость его к компрессиям [10].

Гиалуроновая кислота входит в состав кожи. В пространстве между волокнами и клетками присутствуют кислые гликозаминогликаны — гиалуроновая кислота, гепарин, хондроитинсернистая кислота и др. Некоторые гликозаминогликаны ковалентно связаны с белками, занимающими в молекуле центральное положение. Такие углевод-белковые соединения называются протеогликанами. Гиалуроновая кислота участвует в регенерации ткани.

Вследствие высокого содержания гиалуроновой кислоты во внеклеточных матриксах она играет важную роль в гидродинамике тканей, процессах миграции и пролиферации клеток. Являясь высокогидрофильной, гиалуроновая кислота связывает и удерживает воду, участвует в регуляции водного обмена в кожной ткани [11].

Полимерная цепь гиалуроновой кислоты синтезируется внутри клетки с помощью фермента гиалуронат-синтазы, который удлиняет молекулу кислоты, поочередно присоединяя к исходному полисахариду глюкуроновую кислоту и N-ацетилглюкозамин, при этом экструдирова (выдавливая) полимер через клеточную мембрану в межклеточное пространство. Вновь синтезированная гиалуроновая кислота «живет» недолго. За сутки организм синтезирует несколько граммов гиалуроновой кислоты и столько же разрушает. Основная деградация гиалуроновой кислоты осуществляется ферментативно внутри клеток с помощью ферментов гиалуронидазы [11].

Определяя действие низкочастотного УЗ на лекарственное вещество, судят о его устойчивости к сохранению химического состава (связей в соединении), а также фармакологических свойств. Поэтому необходимо определить степень воздействия низкочастотного УЗ на лидокаин, гиалуроновую кислоту и гиалуронат натрия, понять, происходит ли деструкция лидокаина, кислоты и ее производных под воздействием УЗ [8, 9].

Методика эксперимента. Схема эксперимента представлена на рис. 1. В качестве исследуемого материала были взяты пробы 1...10%-ного водного раствора лидокаина, 1%-ного водного раствора гиалуроновой кислоты и 1%-ного водного раствора гиалуроната натрия.

Ультразвуковое воздействие осуществляли с помощью низкочастотного УЗ-генератора и инструментов, разработанных в МГТУ им. Н.Э. Баумана (рис. 2)[8, 9, 12, 13]. Представленную аппаратуру применяют в медицинских целях [14–21].

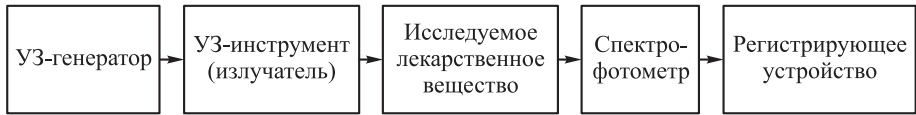


Рис. 1. Схема эксперимента



Рис. 2. УЗ-аппаратура и инструменты

Исследуемые растворы были разделены на две группы: 1) опытная (образцы, подвергшиеся УЗ-воздействию); 2) контрольная. Все опытные образцы подвергали воздействию низкочастотного УЗ на режимах, отработанных для применения на практике. Использован генератор УЗ-колебаний УРСК-2701 с частотой 26,5 кГц, интенсивностью колебаний 0,2...0,8 Вт/см² и временем воздействия 20 ± 2 мин. Затем контрольные и опытные образцы, помещенные в кюветы толщиной 1 см, подвергали спектральному анализу на спектрофотометре *Lambda 950* (PerkinElmer, USA).

Сравнительный анализ полученных инфракрасных (ИК) спектрограмм исследуемых растворов опытной и контрольной групп позволил сделать вывод о влиянии УЗ с указанными параметрами на структуру лидокаина и исследуемых гликозаминогликанов.

Результаты и их обсуждение. Экспериментально установлено, что зависимости коэффициента пропускания исследуемых растворов от длины волны оптического излучения для опытных и контрольных образцов лидокаина идентичны (рис. 3, а). Аналогичные результаты были получены и для гиалуроновой кислоты (рис. 3, б) и для гиалуроната натрия (рис. 3, в). Приведенные зависимости позволяют сделать вывод, что химические связи в исследуемых водных рас-

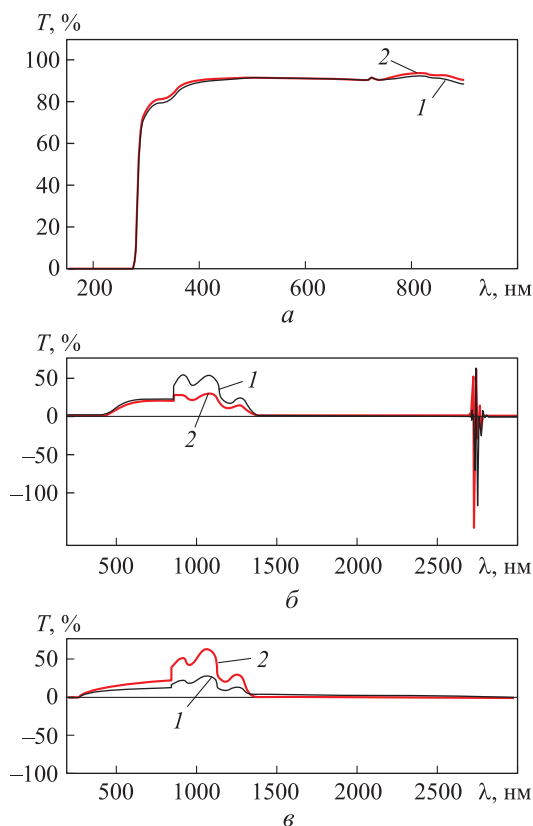


Рис. 3. Зависимости коэффициентов пропускания раствора лидокаина (а), гиалуроновой кислоты (б) и гиалуроната натрия (в) от длины волны для контрольного (1) и опытного (2) образцов

творях лидокаина, гиалуроновой кислоты и гиалуроната натрия, подвергшихся воздействию низкочастотных УЗ на заданных режимах, не изменены (не разрушены), а, следовательно, и состав растворов остался неизменным.

Заключение. Экспериментально исследовано влияние УЗ низкой частоты на лекарственные препараты: лидокаин, гиалуроновую кислоту и гиалуронат натрия. Установлено, что низкочастотный УЗ не разрушает структуру лидокаина и гликозаминогликанов в 1...10%-ных и 1%-ных водных растворах. Полученные результаты позволят применять водные растворы лидокаина и гликозаминогликанов совместно с низкочастотным УЗ для разработки новых технологий, например, в эстетической медицине.

ЛИТЕРАТУРА

1. Молчанов Г.И. Ультразвук в фармации. М.: Медицина, 1980. 176 с.
2. Улащик В.С., Чиркин А.А. Ультразвуковая терапия. Минск: Беларусь, 1983. 254 с.
3. Эльпинер И.Е. Биофизика ультразвука. М.: Наука, 1978. 286 с.

4. Акопян В.Б., Ершов Ю.А. Основы взаимодействия ультразвука с биологическими объектами. М.: Изд-во МГТУ им. Н.Э. Баумана, 2005. 224 с.
5. Горшкова В.М. Воздействие низкочастотного ультразвука на биологическую ткань // Вестник МГТУ им. Н.Э. Баумана. Сер. Естественные науки. 2015. № 6. С. 62–72. DOI: 10.18698/1812-3368-2015-6-62-72
6. Лоцилов В.И., Парван И.Г. Экспериментально-теоретические исследования применения низкочастотного ультразвука в медицине // Вестник МГТУ им. Н.Э. Баумана. Сер. Приборостроение. 1993. № 4. С. 74–78.
7. Мерлеев А.А., Горшкова В.М., Нестеров А.В. Исследование возможности контроля эффекта препарата трентала, вводимого методом фонофореза // Вестник МГТУ им. Н.Э. Баумана. Сер. Приборостроение. 2001. № 3. С. 113–119.
8. Горшкова В.М., Рождествин В.Н. Обработка кожи при помощи ультразвука // Биомедицинская радиоэлектроника. 2007. № 10. С. 62–65.
9. Горшкова В.М., Савченко С.В. Новая технология местной анестезии при помощи низкочастотного ультразвука // Биомедицинская радиоэлектроника. 2012. № 11. С. 23–26.
10. Новая косметология. Инъекционные методы в косметологии / А.А. Шарова, Е.И. Губанова, Е.З. Парсагашвили и др. М.: ИД Косметология и медицина, 2014. 480 с.
11. Горшкова В.М., Савченко С.В. Новая методика повышения болевого порога при помощи ультразвука // Технология живых систем. 2011. № 1. С. 56–58.
12. Горшкова В.М., Савченко С.В. Исследование возможностей использования ультразвука для введения анестезирующих средств под кожу // Медицинская техника. 2013. № 1. С. 30–32.
13. Квашинин С.Е., Босова Э.В. Исследование спектральных характеристик медицинских ультразвуковых пьезопреобразователей и стержневых концентраторов продольных колебаний // Вестник МГТУ им. Н.Э. Баумана. Сер. Приборостроение. 1993. № 4. С. 86–93.
14. Квашинин С.Е. Проектирование составных электроакустических систем медицинского назначения // Биомедицинская радиоэлектроника. 1999. № 3. С. 61–70.
15. Квашинин С.Е. Оптимизация формы ультразвуковых стержневых инструментов-концентраторов продольных колебаний для хирургии // Биомедицинская радиоэлектроника. 2001. № 2. С. 55–61.
16. Квашинин С.Е. Математическое моделирование погрешностей выполнения поперечных размеров медицинских волноводов-инструментов // Биомедицинская радиоэлектроника. 2001. № 9. С. 43–48.
17. Квашинин С.Е., Лобачев А.А. Низкочастотная ультразвуковая аппаратура для хирургии // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. 2006. № 10. С. 43–49.
18. Квашинин С.Е., Максимов А.А. Проход через резонанс ультразвукового ланжевенового преобразователя для хирургии // Биомедицинская радиоэлектроника. 2012. № 10. С. 38–44.
19. Квашинин С.Е., Максимов А.А. Исследование влияние нагрева зон пучностей деформации на амплитудно-частотные характеристики ультразвуковой колебательной системы // Медицинская техника. 2013. № 1. С. 38–41.
20. Gorshkova V.M., Savchenko S.V. Potential use of ultrasound for subcutaneous delivery of anaesthetics // Biomedical Engineering. 2013. Vol. 47. No. 1. P. 36–38.

Горшкова Вера Минировна — канд. техн. наук, старший научный сотрудник кафедры «Биомедицинская техника», доцент кафедры «Химия» МГТУ им. Н.Э. Баумана (Российская Федерация, 105005, Москва, 2-я Бауманская ул., д. 5).

Двуличанская Наталья Николаевна — канд. техн. наук, д-р педагогич. наук, профессор кафедры «Химия» МГТУ им. Н.Э. Баумана (Российская Федерация, 105005, Москва, 2-я Бауманская ул., д. 5).

Просьба ссылаться на эту статью следующим образом:

Горшкова В.М., Двуличанская Н.Н. Влияние низкочастотного ультразвука на лидокаин и гликозаминогликаны // Вестник МГТУ им. Н.Э. Баумана. Сер. Естественные науки. 2017. № 1. С. 103–111. DOI: 10.18698/1812-3368-2017-1-103-111

THE LOW-FREQUENCY ULTRASOUND INFLUENCE ON LIDOCAIN AND GLYCOSAMINOGLYCANS

V.M. Gorshkova
N.N. Dvulichanskaya

v_gorshkova@mail.ru
nnd@bmstu.ru

Bauman Moscow State Technical University, Moscow, Russian Federation

Abstract

The investigation of the ultrasound effect on medicinal substances is an important problem since currently it has a sufficiently wide application in medical practice. The article presents the results of experimental investigations of the low-frequency ultrasound effect on lidocaine and glycosaminoglycans (hyaluronic acid and sodium hyaluronate). Based on the results of IR spectrum analysis of the above-mentioned substances solutions, we found that there were no changes in their structure. From the findings of the research we draw the conclusion that in lidocaine as well as in hyaluronic acid and sodium hyaluronate under exposure to the low-frequency ultrasound the chemical bonds are not broken down and the substance composition does not change. The results obtained make it possible to use the low-frequency ultrasound jointly with lidocaine, hyaluronic acid and sodium hyaluronate in order to create new medical technologies, for example, in aesthetic medicine and cosmetology

Keywords

Low-frequency ultrasound, lidocaine, hyaluronic acid, sodium hyaluronate, spectrum analysis

REFERENCES

- [1] Molchanov G.I. Ul'trazvuk v farmatsii [Ultrasound in pharmacy]. Moscow, Meditsina Publ., 1980. 176 p.
- [2] Ulashchik V.S., Chirkin A.A. Ul'trazvukovaya terapiya [Ultrasound therapy]. Minsk, Belarus' Publ., 1983. 254 p.
- [3] Elpiner I.E. Biofizika ul'trazvuka [Biophysics of ultrasound]. Moscow, Nauka Publ., 1978. 286 p.
- [4] Akopyan V.B., Ershov Yu.A. Osnovy vzaimodeystviya ul'trazvuka s biologicheskimi ob'ektami [Basics of ultrasound interaction with biological objects]. Moscow, MGTU im. N.E. Bauman Publ., 2005. 224 p.

- [5] Gorshkova V.M. Impact of low-frequency ultrasound on biological tissue. *Vestn. Mosk. Gos. Tekh. Univ. im. N.E. Baumana, Estestv. Nauki* [Herald of the Bauman Moscow State Tech. Univ., Nat. Sci.], 2015, no. 6, pp. 62–72 (in Russ.). DOI: 10.18698/1812-3368-2015-6-62-72
- [6] Loshchilov V.I., Parvan I.G. Experimental-theoretical investigation of low-frequency ultrasound application in medicine. *Vestn. Mosk. Gos. Tekh. Univ. im. N.E. Baumana, Priborostr.* [Herald of the Bauman Moscow State Tech. Univ., Instrum. Eng.], 1993, no. 4, pp. 74–78 (in Russ.).
- [7] Merleev A.A., Gorshkova V.M., Nesterov A.V. Study of feasibility to control effectiveness of preparation trental, inserted using phonophoresis method. *Vestn. Mosk. Gos. Tekh. Univ. im. N.E. Baumana, Priborostr.* [Herald of the Bauman Moscow State Tech. Univ., Instrum. Eng.], 2001, no. 3, pp. 113–119 (in Russ.).
- [8] Gorshkova V.M., Rozhdestvin V.N. Skin treatment by means of ultrasound. *Biomeditsinskaya radioelektronika* [Biomedical Radioelectronics], 2007, no. 10, pp. 62–65 (in Russ.).
- [9] Gorshkova V.M., Savchenko S.V. The new technology of local anaesthetic by means ultrasonic of low frequent. *Biomeditsinskaya radioelektronika* [Biomedical Radioelectronics], 2012, no. 11, pp. 23–26 (in Russ.).
- [10] Sharova A.A., Gubanova E.I., Parsagashvili E.Z. et al. Novaya kosmetologiya. In "ektsionnye metody v kosmetologii [New cosmetology. Injection methods in cosmetology]. Moscow, ID Kosmetologiya i meditsina Publ., 2014. 480 p.
- [11] Gorshkova V.M., Savchenko S.V. New method to increase the pain barrier by ultrasonic. *Tekhnologiya zhivyykh sistem* [Technologies of Living Systems], 2011, no. 1, pp. 56–58 (in Russ.).
- [12] Gorshkova V.M., Savchenko S.V. Investigation of possibilities to use ultrasound for a subcutaneous injection of anaesthetic. *Meditsinskaya tekhnika* [Medical Engineering], 2013, no. 1, pp. 30–32 (in Russ.).
- [13] Kvashnin S.E., Bosova E.V. Investigation of spectral characteristics of medical ultrasound piezoelectric transducers and rod concentrators of longitudinal oscillations. *Vestn. Mosk. Gos. Tekh. Univ. im. N.E. Baumana, Priborostr.* [Herald of the Bauman Moscow State Tech. Univ., Instrum. Eng.], 1993, no. 4, pp. 86–93 (in Russ.).
- [14] Kvashnin S.E. Designing of compound electroacoustic systems for medical purposes. *Biomeditsinskaya radioelektronika* [Biomedical Radioelectronics], 1999, no. 3, pp. 61–70 (in Russ.).
- [15] Kvashnin S.E. Optimization of configuration of ultrasound rod instruments–concentrators of longitudinal oscillations for surgery. *Biomeditsinskaya radioelektronika* [Biomedical Radioelectronics], 2001, no. 2, pp. 55–61 (in Russ.).
- [16] Kvashnin S.E. Mathematical modeling of errors in implementation of lateral dimensions of medical waveguide instruments. *Biomeditsinskaya radioelektronika* [Biomedical Radioelectronics], 2001, no. 9, pp. 43–48 (in Russ.).
- [17] Kvashnin S.E., Lobachev A.A. Low-frequency ultrasound apparatus for surgery. *Biomeditsinskie tekhnologii i radioelektronika* [Biomedical Technologies and Radioelectronics], 2006, no. 10, pp. 43–49 (in Russ.).
- [18] Kvashnin S.E., Maksimov A.A. Passage through resonance of ultrasonic langevin electroacoustic transducers for surgery. *Biomeditsinskaya radioelektronika* [Biomedical Radioelectronics], 2012, no. 10, pp. 38–44 (in Russ.).
- [19] Kvashnin S.E., Maksimov A.A. Investigation of heating effect of deformation antinode area on amplitude-frequency characteristics of ultrasound oscillating system. *Meditsinskaya tekhnika* [Medical Engineering], 2013, no. 1, pp. 38–41 (in Russ.).

[20] Gorshkova V.M., Savchenko S.V. Potential use of ultrasound for subcutaneous delivery of anaesthetics. *Biomedical Engineering*, 2013, vol. 47, no. 1, pp. 36–38.

Gorshkova V.M. — Cand. Sci. (Eng.), Senior Researcher Scientist of Biomedical Engineering Department, Assoc. Professor of Chemistry Department, Bauman Moscow State Technical University (2-ya Baumanskaya ul. 5, Moscow, 105005 Russian Federation).

Dvulichanskaya N.N. — Cand. Sci. (Eng.), Dr. Sci. (Ped.), Professor of Chemistry Department, Bauman Moscow State Technical University (2-ya Baumanskaya ul. 5, Moscow, 105005 Russian Federation).

Please cite this article in English as:

Gorshkova V.M., Dvulichanskaya N.N. The Low-Frequency Ultrasound Influence on Lidocain and Glycosaminoglycans. *Vestn. Mosk. Gos. Tekh. Univ. im. N.E. Baumana, Estestv. Nauki* [Herald of the Bauman Moscow State Tech. Univ., Nat. Sci.], 2017, no. 1, pp. 103–111. DOI: 10.18698/1812-3368-2017-1-103-111



В Издательстве МГТУ им. Н.Э. Баумана
вышло в свет учебное пособие авторов

А.В. Чашкина, Д.А. Жукова

**«Элементы конечной алгебры: группы,
кольца, поля, линейные пространства»**

Рассмотрены основные алгебраические структуры и их свойства. Все утверждения снабжены подробными доказательствами и проиллюстрированы большим числом примеров. Основное внимание уделено конечным полям и линейным пространствам над конечными полями.

По вопросам приобретения обращайтесь:

105005, Москва, 2-я Бауманская ул., д. 5, стр. 1
+7 (499) 263-60-45
press@bmstu.ru
www.baumanpress.ru