

ВОДНЫЕ РАСТВОРЫ ВАНКОМИЦИНА ШИРОКОЙ ОБЛАСТИ КОНЦЕНТРАЦИЙ: САМООРГАНИЗАЦИЯ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Рыжкина И.С., Муртазина Л.И., Сергеева С.Ю.¹, Олсуфьева Е.Н.², Преображенская М.Н.²,
Коновалов А.И.

ИОФХ им. А.Е.Арбузова КазНЦ РАН, 420088 Казань, ул. Акад. Арбузова, 8. e-mail: ryzhkina@iopcr.ru

¹ГБОУ ВПО Казанский ГМУ Минздравсоцразвития России

²НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе РАМН

Исследование растворов лекарственных веществ низких концентраций представляет значительный теоретический и практический интерес, так как может привести к описанию новых важных свойств, раскрывающих механизм действия лекарственных веществ, и созданию на этой основе новых препаратов. С помощью разработанного ранее подхода [1,2] изучена самоорганизация и физико-химические свойства растворов гликопептидного антибиотика природного происхождения ванкомицина (**1**), применяемого при инфекциях, вызванных мультирезистентными грамположительными бактериями [3]. Исследование самоорганизации и физико-химических свойств растворов **1** проведено в широкой области концентраций ($1 \cdot 10^{-3}$ - $1 \cdot 10^{-12}$ М) методами динамического светорассеяния (ДСР), электрофореза, кондуктометрии, рН-метрии. Изучение водных растворов **1** методом ДСР показало, что по характеру распределения частиц, их размеру и значениям ж-потенциала всю область концентраций растворов **1** условно можно разделить на два интервала $1 \cdot 10^{-3}$ - $1 \cdot 10^{-5}$ М и $1 \cdot 10^{-6}$ - $1 \cdot 10^{-11}$ М. При концентрациях $1 \cdot 10^{-3}$, 10^{-4} М в водном растворе **1** образуются частицы размером 2-4 нм, ж-потенциалом около +15 мВ. Вероятно, эти частицы представляют собой сольватированные молекулы и димеры **1**, как было показано ранее [3]. При разбавлении растворов **1** содержание этих частиц снижается, но появляются частицы большего размера. В интервале концентраций $1 \cdot 10^{-6}$ - $1 \cdot 10^{-11}$ М распределение частиц по размерам становится мономодальным, в растворе **1** образуются отрицательно заряженные наноассоциаты (50 нм - 230 нм, ж-потенциал около -3 мВ). Концентрационные зависимости физико-химических свойств (ζ , рН) растворов **1** в области $1 \cdot 10^{-6}$ - $1 \cdot 10^{-12}$ М носят нелинейный характер, типичный для изученных ранее растворов биологически активных веществ (БАВ), способных проявлять биоэффекты в области низких концентраций [1, 2]. Таким образом, в растворах **1** в области концентраций $1 \cdot 10^{-3}$ - $1 \cdot 10^{-11}$ М образуются частицы различной природы – мономеры, димеры в интервале $1 \cdot 10^{-3}$ - $1 \cdot 10^{-5}$ М и наноассоциаты в интервале $1 \cdot 10^{-6}$ - $1 \cdot 10^{-11}$ М. В работах [1,2] показано, что «аномальные» изменения свойств (ζ , рН) растворов низких концентраций обусловлены образованием и перестройкой наноассоциатов. Следствием этого является не только изменения свойств растворов БАВ низких концентраций, но и появление биоэффектов, концентрационные зависимости которых также носят нелинейный характер. Найдено, что экстремальные значения параметров наноассоциатов, характеристик растворов и биоэффектов наблюдаются практически в одинаковых концентрационных интервалах растворов БАВ, что дает возможность прогнозировать возникновение биоэффекта в области низких концентраций. Ранее была выдвинута гипотеза, согласно которой наиболее вероятной причиной, обуславливающей перемену знака биоэффекта в различных интервалах концентраций растворов БАВ, является разная природа частиц, образующихся в области обычных и низких концентраций. Полученные результаты дают основание считать, что растворы ванкомицина в области 10^{-6} - 10^{-10} М способны проявлять биологическую активность. Будет ли при этом сохраняться способность к подавлению патогенных бактерий, можно установить только при изучении их антибактериальной активности в этой области концентраций, так как известно, что некоторые антибиотики при переходе из области обычных концентраций в область низких могут менять знак эффекта, т.е. подавление патогенных микроорганизмов может смениться стимуляцией [4].

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 10-03-00147) и программы 6 ОХМН РАН и Президиума РАН №5.

AQUEOUS SOLUTIONS OF VANCOMYCIN IN WIDE RANGE OF CONCENTRATIONS: SELF-ORGANIZATION AND PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES

Ryzhkina I.S., Murtazina L.I., Sergeeva S.Yu.¹, Olsufyeva E.N.², Preobrazhenskaya M.N.², Kononov A.I.

A.E. Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry KazRC RAS,

8 ul. Akad. Arbuzova 420088 Kazan e-mail: ryzhkina@iopcr.ru

¹Kazan State Medical University

²Gause Institute of Antibiotics, Russian Academy of Medical Sciences

Литература

1. Рыжкина И.С., Муртазина Л.И., Киселева Ю.В., Коновалов А.И. //ДАН. 2009. Т. 428. № 4. С. 487-491.
2. Рыжкина И.С., Муртазина Л.И., Коновалов А.И. // ДАН. 2011. Т. 440.- № 6.- С. 778–781.
3. О.А. Миргородская, Е.Н. Олсуфьева и др. //Биоорганическая химия, 2000, Т. 26, № 8, С.631-640.
4. Ю.В. Готовский, Ю.Ф. Перов. Особенности биологического действия физических и химических факторов малых и сверхмалых интенсивностей и доз.-М.: «Имедис», 2003, 388с.