

ВЫСОКОРАЗБАВЛЕННЫЕ РАСТВОРЫ ИММУНОМОДУЛЯТОРА «ПОЛИОКСИДОНИЯ»: САМООРГАНИЗАЦИЯ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Рыжкина И.С., Муртазина Л.И., Дорджиева Д. Е.¹, Мишина О.А., Усенко В.И.¹, Коновалов А.И.

ФГБУН ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, 420088, Россия, Казань, Акад. Арбузова, 8
¹ ФГБОУ ВПО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины им. Н.Э.Баумана» E-mail: ryzhkina@iopc.ru

В настоящее время возрастает интерес к проблеме иммуномодуляции. Это обусловлено тем, что терапевтическая активность многих лекарственных препаратов из-за использования в течение длительного времени антибиотиков и других антиинфекционных препаратов резко снижается. Отечественный иммуномодулятор «Полиоксидоний» (НПО «Петроваксфарм») (**1**) является универсальным препаратом широкого спектра действия, оказывающим влияние на иммунную и нейроэндокринную системы [1]. Применение «Полиоксидония» для лечения человека и животных при различных показаниях связано с назначением аллопатических доз. Однако известно, что многие фармакологические препараты могут оказывать значительное воздействие на живые организмы и в низких дозах, при этом фармакологические профили препаратов в интервале низких концентраций носят сложный характер [2].

В работах [3-5] впервые показано, что в высокоразбавленных ($1 \cdot 10^{-20}$ – $1 \cdot 10^{-6}$ М) водных растворах многих биологически активных веществ, приготовленных методом последовательных серийных разбавлений, образуются наноразмерные образования, обозначенные термином «наноассоциаты». Найдено, что экстремальные значения параметров наноассоциатов, характеристик растворов и биоэффектов наблюдаются практически в одинаковых концентрационных интервалах растворов БАВ [3-5], что дает возможность прогнозировать возникновение биоэффекта в области низких концентраций [6]. Нами предложена гипотеза, объясняющая «парадоксальное» появление сложных зависимостей «концентрация-биоэффект» [4-6]. Бимодальный или горметический отклик биосистем на действие высокоразбавленных растворов БАВ может быть объяснен с позиций состояния самоорганизованного раствора БАВ в том или ином интервале концентраций, и уже вторично возможностями или особенностями биообъекта взаимодействовать с этим раствором посредством различных механизмов.

Для прогнозирования интервалов концентраций, в которых возможно максимальное проявление биоэффекта растворов препарата **1**, нами изучена самоорганизация и физико-химические свойства растворов этого препарата в широкой области концентраций $1 \cdot 10^{-20}$ - $1 \cdot 10^{-3}$ мг/мл методами динамического светорассеяния (ДСР), электрофореза, кондуктометрии, рН-метрии. Действующим началом препарата «Полиоксидоний» является сополимер N-окси-1,4-этиленпиперазина и (N-карбокси)-1,4-этиленпиперазиния бромид. Изучение водных растворов **1** методом ДСР показало, что по характеру распределения частиц изученную область концентраций растворов **1** условно можно разделить на два интервала $1 \cdot 10^{-3}$ - $1 \cdot 10^{-7}$ мг/мл и $1 \cdot 10^{-8}$ - $1 \cdot 10^{-16}$ мг/мл. В первом интервале концентраций, а также после $1 \cdot 10^{-16}$ мг/мл в водном растворе **1** методом ДСР частицы достоверно не обнаруживаются. Во втором интервале концентраций зафиксированы нанообразования с практически мономодальным распределением частиц по размерам 120 ± 30 нм (рис. 1). Во всей изученной области концентраций достоверно зафиксировать ζ -потенциал частиц методом микроэлектрофореза не удалось.

При изучении физико-химических свойств растворов **1** установлено, что значения χ растворов в интервале $1 \cdot 10^{-3}$ - $1 \cdot 10^{-7}$ мг/мл закономерно снижаются по мере уменьшения концентрации. В интервале $1 \cdot 10^{-8}$ - $1 \cdot 10^{-20}$ мг/мл концентрационная зависимость χ носит нелинейный характер, типичный для изученных ранее растворов биологически активных веществ (БАВ), способных проявлять биоэффекты в области низких концентраций [4-6]. При концентрациях $1 \cdot 10^{-8}$, $1 \cdot 10^{-11}$, $1 \cdot 10^{-14}$, $1 \cdot 10^{-16}$ мг/мл на зависимости удельной электропроводности наблюдаются максимумы, которые как показано в [3-5], свидетельствуют об образовании в растворе наноассоциатов с экстремальными параметрами.

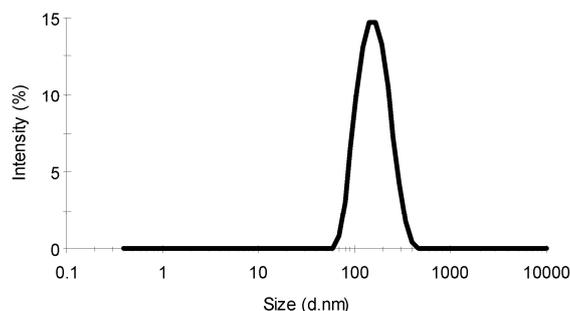


Рис. 1. Распределение частиц по размерам в водном растворе 1 при концентрации 10^{-12} мг/мл, 25°C

Таким образом, в интервале концентраций $1 \cdot 10^{-8}$ - $1 \cdot 10^{-16}$ мг/мл растворов препарата «Полиоксидоний» можно прогнозировать появление биоэффекта под действием растворов этого препарата с максимальным откликом при концентрациях $1 \cdot 10^{-8}$, $1 \cdot 10^{-11}$, $1 \cdot 10^{-14}$, $1 \cdot 10^{-16}$ мг/мл.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 13-03-00002), программы Президиума РАН №28.

HIGHLY DILUTED SOLUTIONS OF IMMUNOMODULATOR "POLYOXIDONIUM": SELF-ORGANIZATION AND PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES

***Ryzhkina I.S., Murtazina L.I., Dordzhieva D.E.¹, Mishina O.A., Usenko V.I.¹,
A.I.Konovalev***

A.E. Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry KazRC RAS, 8 ul. Akad. Arbuzova
420088 Kazan, E-mail: ryzhkina@iopc.ru

¹Bauman Kazan State Academy of Veterinary Medicine

Литература

1. Регистр лекарственных средств России РЛС Энциклопедия лекарств. – 14 вып./Гл. ред. Г.Л. Вышковский.-М.:РЛС - 2006, 2005, 1392 с.
2. Шимановский Н.Л., Епинетов М.А., Мельников М.Я. Молекулярная и нанофармакология.- М.: ФИЗМАТЛИТ. 2010, 624 с.
3. Рыжкина И.С., Муртазина Л.И., Киселева Ю.В., Коновалов А.И. Свойства супрамолекулярных наноассоциатов, образующихся в водных растворах низких и сверхнизких концентраций биологически активных веществ //ДАН, 2009, Т. 428, № 4, С. 487-491.
4. Рыжкина И.С., Киселева Ю.В., Муртазина Л.И., Пальмина Н.П., Белов В.В., Мальцева Е.Л., Шерман Е.Д., Тимошева А.П., Коновалов А.И. Влияние концентраций α -токоферола на самоорганизацию, физико-химические свойства растворов и структуру биологических мембран//ДАН, 2011, Т.438, №5, С.635-639.
5. И.С. Рыжкина, Л.И. Муртазина, Е.Д. Шерман, М.Е. Пантюкова, Э.М. Масагутова, Т.П. Павлова, С.В. Фридланд, А.И. Коновалов. Физико-химическое обоснование горметического отклика биосистемы очистки сточных вод на действие растворов N,N-дифенилгуанидиновой соли дигидроксиметилфосфиновой кислоты // ДАН, 2011, Т. 438, № 2, С. 207–211.
6. Коновалов А.И., Рыжкина И.С., Муртазина Л.И. Способ прогнозирования биоэффекта растворов низких и сверхнизких концентраций. Заявка на патент РФ № 2009106496, приоритет от 24.02.09//БИ, 2010, №24.