

## О ДИАГНОСТИЧЕСКОМ ПОТЕНЦИАЛЕ МЕТОДА ГАЗОРАЗРЯДНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

О.М. Масленникова<sup>1\*</sup>, М.Н. Шипко<sup>2</sup>, А.Л. Сибирёв<sup>3</sup>, М.А. Степович<sup>4</sup>, В.Г. Никонорова<sup>5</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента Москва,

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Ивановский государственный энергетический университет им. В.И. Ленина», Иваново,

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Ивановский государственный химико-технологический университет», Иваново,

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского», Калуга,

<sup>5</sup> ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Иваново

## ON A DIAGNOSTIC POTENTIAL OF GAS-DISCHARGE IMAGING TECHNIQUE IN EVALUATING THE EFFECTIVENESS OF PHARMPREPARATIONS IN CARDIOVASCULAR DISEASES

O.M. Maslennikova<sup>1\*</sup>, M.N. Shipko<sup>2</sup>, A.L. Sibirev<sup>3</sup>, M.A. Stepovich<sup>4</sup>, V.G. Nikonorova<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

<sup>2</sup>Ivanovo State Power Engineering University named after V.I. Lenin, Ivanovo, Russia,

<sup>3</sup>Ivanovo State University of Chemical Technology, Ivanovo, Russia,

<sup>4</sup>Kaluga State University named after K.E. Tsiolkovsky, Kaluga, Russia,

<sup>5</sup>Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia

E-mail: o.m.maslennikova@gmail.com

### Аннотация

Терапевтическая эффективность лекарственных препаратов, содержащих одинаковое действующее вещество, зависит от технологии производства, а также входящих в состав таблетки вспомогательных веществ и вида оболочки. В работе рассмотрен диагностический потенциал метода каналирования эмиссионных электронов при газоразрядной визуализации в оценке эффективности препаратов при лечении сердечно-сосудистой патологии на примере препаратов бета-адреноблокатора бисопролола, выпускаемых различными фармакологическими компаниями. Полученные различия в выявленных энергетических эффектах препаратов открывают перспективы для оценки качества лекарственных препаратов и их фармакологической эффективности, индивидуализации терапии лекарственными средствами.

**Ключевые слова:** бета-адреноблокаторы, дженерики, терапевтическая эффективность, газоразрядная визуализация.

### Abstract

The therapeutic effectiveness of pharmpreparations having the same active substances depends on manufacturing technologies, on tableting excipients as well as on the type of coating. The paper analyzes a diagnostic potential of emission electron channeling technique in gas-discharge imaging for assessing the effectiveness of drugs prescribed to patients with cardiovascular diseases. Beta-blocker Bisoprolol which is manufactured by various pharmaceutical companies was taken as an example. The difference in energy effects revealed in the tested preparations opens prospects for evaluating the quality of drugs, their pharmacological effectiveness as well as shows horizons for personalized therapy.

**Key words:** beta-blockers, generics, therapeutic efficacy, gas-discharge imaging.

*Ссылка для цитирования: Масленникова О.М., Шипко М.Н., Сибирёв А.Л., Степович М.А., Никонорова В.Г. О диагностическом потенциале метода газоразрядной визуализации в оценке эффективности препаратов для лечения сердечно-сосудистой патологии. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 4: 91-96.*

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке присутствуют как оригинальные препараты (бренды, референтные препара-

ты), так и воспроизведенные препараты (дженерики). Лекарственные препараты, содержащие одно и то же действующее вещество, могут раз-

личаться по составу вспомогательных веществ и оболочки, по технологии их производства и ряду других факторов, а потому не могут рассматриваться как абсолютно эквивалентные. Как свидетельствует реальная клиническая практика, препараты с разными торговыми названиями, имеющие в своей основе одинаковое действующее вещество, могут существенно различаться по терапевтической эффективности [1, 2]. Кроме того, любое изменение в составе вспомогательных веществ или оболочки может значимо изменить действие препарата, привести к токсическим или аллергическим реакциям [3].

Для оценки выраженности воздействия лекарственных средств на состояние системы кровообращения и предупреждения возможных нежелательных лекарственных реакций при лечении сердечно-сосудистой патологии необходимо иметь информацию об особенностях гидратации препаратов при различной концентрации. Действительно, реакционная способность, а следовательно, и фармакологическая эффективность препаратов определяются не только их химическим составом и составом вспомогательных веществ, но и структурными особенностями их водных растворов: ближним порядком в расположении молекулярных комплексов, спецификой взаимодействия между ними и молекулами воды, электрохимическими параметрами (энергией переноса зарядов) и особенностями магнитоспиновых (магниточувствительных) областей системы.

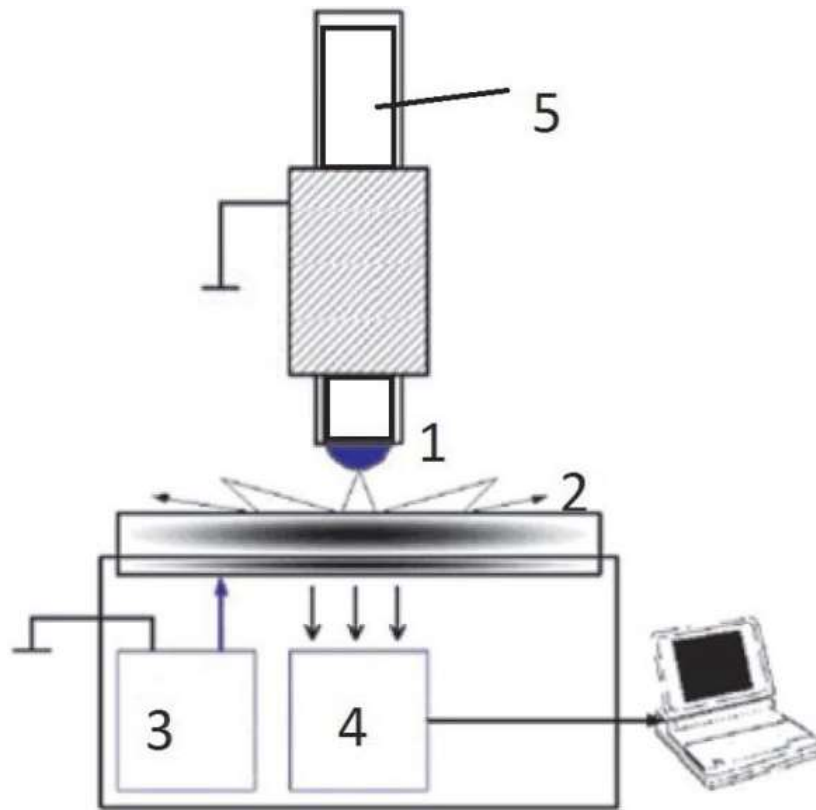
В последние годы для изучения биомедицинских объектов и проверки фармакологической эффективности лекарственных средств на молекулярном уровне широко используют методы ИК-, ЭПР- ЯМР- и другие виды спектроскопий, в то время как метод газоразрядной визуализации (ГРВ) [4, 5], имеющий высокий потенциал для диагностики в данной области, развит, на наш взгляд, недостаточно. Хорошо известно, что, например, ИК-спектроскопия позволяет изучать компонентный состав и структуры растворов, содержащих в основном лишь молекулы, колебательные состояния групп которых поглощают низкочастотный диапазон света. При этом широкие по частотам колебательные уровни растворителя - воды представляют серьезную помеху в адсорбционных измерениях. Соответственно, ИК-спектроскопия в адсорбционном варианте для изучения концентрационных особенностей водных растворов медицинских препаратов весьма ограничена [6].

Вместе с тем метод ГРВ открывает большие возможности при изучении структурной организации именно водных растворов лекарственных

средств. Развиваемая нами разновидность метода ГРВ с опорным (нулевым) электродом [7], в отличие от традиционного подхода [8], базируется на визуализации процессов эмиссии киловольтных электронов, каналируемых не по поверхности, а преимущественно и непосредственно через жидкие среды. Данный подход обеспечивает получение газоразрядного образа внутреннего строения водного раствора. Визуализация процессов полевой эмиссии электронов из водных растворов лекарственных средств реализуется в приборе промышленного производства «ГРВ-камера», сертифицированного в качестве прибора медицинского назначения [5]. В результате краткосрочного развития лавинно-стримерного разряда, обусловленного полевой эмиссией электронов, каналированных через объёмную часть висячей капли жидкости, имеется возможность получать информацию о квазиравновесной (стационарной) структурной организации водной системы. Программно-аппаратный комплекс ГРВ позволяет произвести статистический параметрический анализ свечения, на основании чего имеется возможность выявлять особенности ближнего порядка в расположении молекулярных комплексов и их ассоциатов, а также специфику взаимодействия между ними [7, 8].

#### Методика эксперимента

В настоящей работе приведены результаты исследования параметров электрограмм ГРВ для водных растворов селективных блокаторов бета 1-адренорецепторов — трех препаратов, выпускаемых различными фармацевтическими компаниями, имеющих в качестве активного вещества биспролол и отличающихся друг от друга составом вспомогательных веществ. Исследования выполнены на программно = аппаратном комплексе, ключевым компонентом которого является прибор «ГРВ-камера». Блок-схема комплекса представлена на рис. 1. Для исследования использованы водные растворы препаратов биспролола  $C_{18}H_{31}NO_4$  (концентрация 0,05% вес.) в бидистиллированной воде после получения их из таблетированных форм путем растворения, настаивания в течение 24 ч. до установления сорбционного равновесия и заключительного центрифугирования и фильтрации. Информацию о состоянии в капле ( $V_k = 8$  мкл) растворов получали с помощью программы GDV Capture, управляющей калиброванными импульсами напряжения ( $U = 9$  кВ,  $f = 1024$  Гц,  $t = 0,4$  с) и фиксирующей посредством фотовидеокамеры газоразрядные изображения через прозрачный токопроводящий электрод, нанесенный на кварце-



**Рис. 1.** Блок-схема программно-аппаратного комплекса «ГРВ-камера». 1 – капля исследуемого препарата; 2 – оптически прозрачный электрод с токопроводящим покрытием; 3 – генератор; 4 – фотокамера; 5 – электрод, эмитирующий электроны.

вое стекло. Рассчитанные далее параметры свечения изменялись из-за непосредственного воздействия растворённых веществ раствора на характеристики разряда. С учетом того, что разряд формируется в результате ионизации воздуха электронами, имеющими энергию, достаточную для ударной ионизации газовых частиц, использование программы GDV Scientific Laboratory представляло возможность определить распределение разрядных треков по длине, коррелирующее с распределением электронов по энергиям. Для интерпретации картин ГРВ использовали следующие, поддающиеся количественным оценкам параметры: длина, ширина, количество

и угловое распределение стримеров, а также площадь, интенсивность, длина изолинии, энтропия и фрактальность свечения.

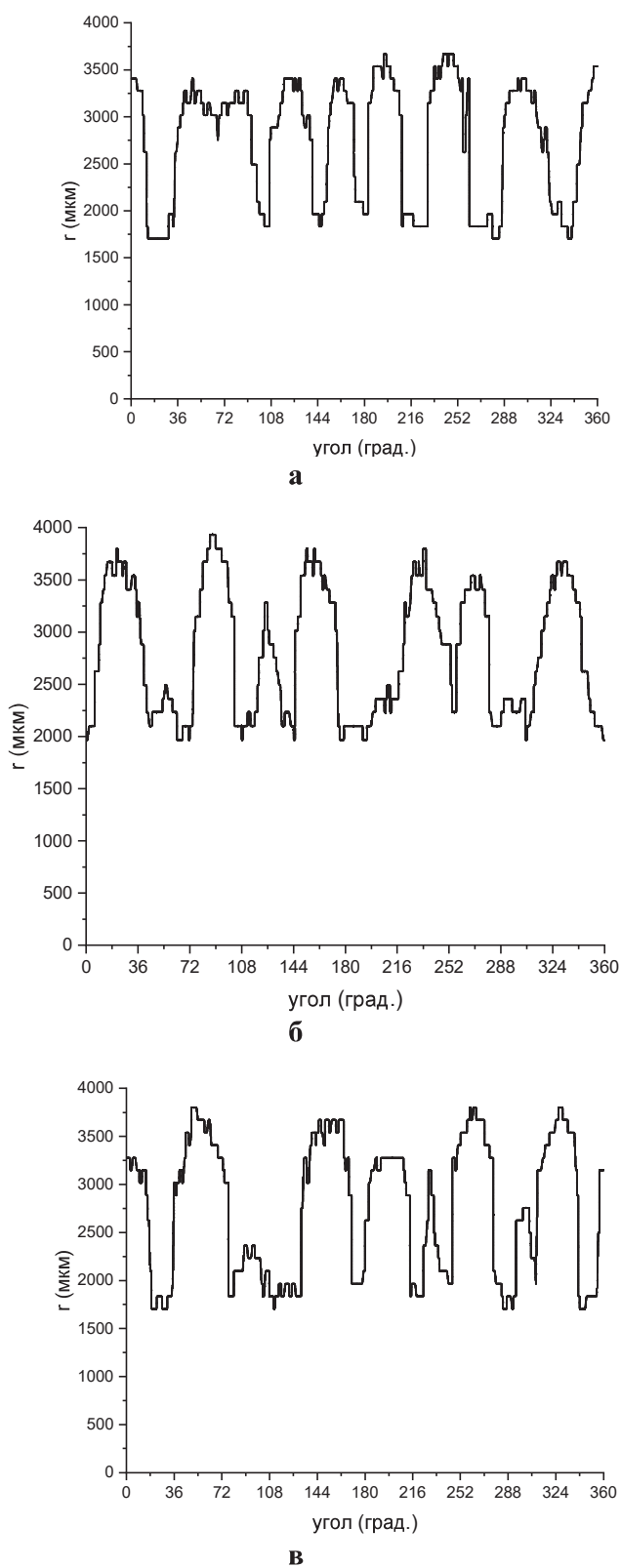
### Результаты и обсуждение

На рис. 2 приведено угловое распределение разрядных треков, обусловленных электронными лавинами после их прохождения через растворы трех препаратов бисопролола. Наблюдаемые картины углового распределения разрядных треков свидетельствуют практически об одинаковом количестве направлений облегчённого движения электронов в растворах. Для раствора препарата бисопролола, не содержащего вспо-

Таблица

Параметры картин ГРВ водных растворов лекарственных средств

№ п/п	Препарат	Площадь свечения ±10 пк	Энтропия изолинии, отн. ед. ±0,01	Фрактальность, отн. ед. ±0,01	Средняя интенсивность, отн. ед. ±0,5	Длина изолинии, отн. ед. ±1
1	Бисопролол (I)	4053	2,477	1,81	102,3	366
2	Бисопролол и вспомогательные вещества (II)	4308	2,58	1,84	102,2	354
3	Бисопролол и вспомогательные вещества (III)	4122	2,64	1,82	102,5	380
4	Бидистиллированная вода	3527	1,26	1,90	110,2	248,7



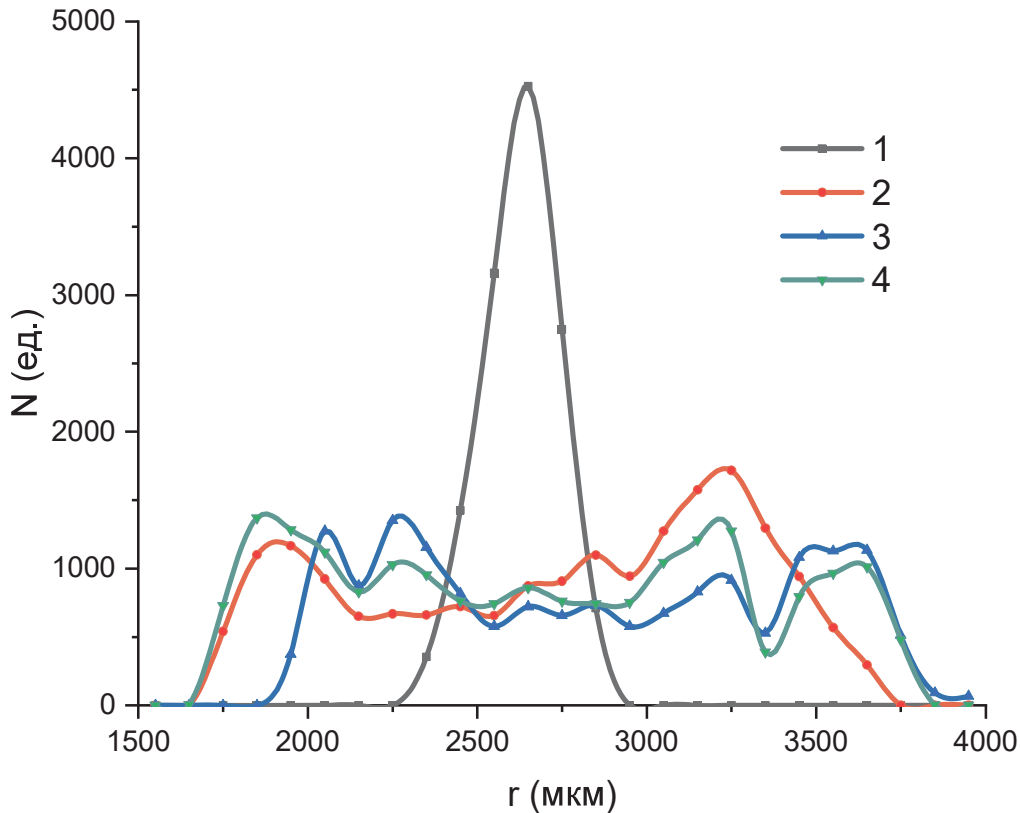
**Рис. 2.** Угловые зависимости коэффициента эмиссии электронов через каплю растворов бисопролола концентрации 0,05%: а – без вспомогательных веществ (I), б – со вспомогательными веществами (препарат II); в – со вспомогательными веществами (препарат III).

могательных веществ, на картине ГРВ наблюдается 8 максимумов одинаковой интенсивности и несколько отличающихся по ширине. Учитывая,

что направления (каналы) облегчённого движения сформированы молекулярными комплексами бисопролола с молекулами воды (ассоциатами), вариации ширины максимумов свидетельствуют о незначительных различиях в размерах ассоциатов.

Использование в лекарственных средствах вспомогательных веществ сказывается не только на ширине и интенсивности максимумов углового распределения коэффициента эмиссии электронов, но и на их количестве. На картинах углового распределения для образца 2 наблюдается только 6 максимумов различной интенсивности и ширины, что свидетельствует об уменьшении числа каналов облегчённого движения электронов через каплю раствора. Кроме того, изменение расстояний между максимумами, а также их уширение указывают на более высокую степень анизотропии молекулярных ассоциатов и их полидисперсности. Отличие картин углового распределения электронов наблюдается и для образца 3, содержащего другие вспомогательные вещества. Несмотря на то, что для образца 3, как и для образца 1, наблюдается 8 максимумов, всё же их количественные параметры (см. таблицу 1) указывают на существенное отличие пространственного распределения ассоциатов и их геометрии. Следовательно, при введении вспомогательных веществ в лекарственные средства порядок в расположении молекулярных комплексов в растворах претерпевает изменение. Уровень и характер изменений зависят от концентрации и химического состава вспомогательных веществ, а также их последовательности введения в препарат (технологии производства), что отражается на энергетических характеристиках электронов, каналируемых через растворы.

На рис. 3 показаны картины распределения разрядных треков по длине, коррелирующих с распределением электронов по энергии. Для всех препаратов отчётливо проявляются 2 системы максимумов: низкоэнергетического, положение которого смещено в сторону малых энергий по отношению к максимуму, полученному для бидистиллированной воды, и высокоэнергетического, положение которого смещено в сторону более высоких энергий по отношению к максимуму, свойственному для воды. Для раствора препарата, не содержащего вспомогательных веществ, высокоэнергетический максимум имеет более высокую интенсивность по сравнению с низкоэнергетическим. При внесении в препарат вспомогательных веществ наблюдается сдвиг максимумов в сторону более высоких значений энергии каналируемых электронов, выравнивание их



**Рис. 3.** Распределение стримеров по длине для растворов: 1 – бидистиллированная вода; 2 – биспролол концентрации 0,05% без вспомогательных веществ (I); 3 – биспролол концентрации 0,05% со вспомогательными веществами (препарат II); 4 – биспролол концентрации 0,05% со вспомогательными веществами (препарат III).

интенсивности, а также появление дополнительного максимума малой интенсивности. Для растворов образца 3 наблюдается картина распределения разрядных треков по длине, являющейся суперпозицией картин, свойственных образцам 1 и 2, одновременно наблюдается увеличение интенсивности дополнительных максимумов. Наблюдаемые изменения в распределении электронов по энергии при внесении в препарат вспомогательных веществ свидетельствуют об изменении интенсивности взаимодействия каналируемых электронов с молекулярными комплексами или их ассоциатами в водном растворе.

Исходя из результатов исследования картин распределения электронов по энергии, для водных растворов поверхностно-активных веществ следует, что высокоэнергетический максимум может быть связан с молекулярными комплексами со значительной степенью их гидратации [7]. В таком случае каналируемые электроны слабо изменяют свою энергию за счет кулоновского взаимодействия с электрическим полем внутри каналов. В свою очередь, низкоэнергетический максимум связан с электронами, активно взаимодействующими с радикалами препарата и молекулярными комплексами водного

раствора. В результате можно предположить, что изменение характера распределения электронов по энергиям указывает на различия в структурной организации водных растворов препаратов, обусловленные промотирующим или ингибирующим воздействием вспомогательных средств и основного лекарственного средства на водный раствор. Учитывая, что длина стримеров определяется размерами, особенностями упаковки и дипольными моментами молекулярных ассоциатов, можно предполагать, что вспомогательные вещества оказывают ощутимое влияние на позиционный порядок и размеры молекулярных комплексов. Этот факт находится в соответствии с количественными параметрами картин ГРВ, лимитируемые степенью упорядоченности молекулярных комплексов в растворе, особенностями физико-химических взаимодействий между ними, степенью их агрегации. В таблице приведены значения таких параметров.

Из таблицы видно, что параметры картин ГРВ, лимитируемые степенью упорядочения (энтропия), отличаются. Наиболее высокая степень упорядочения свойственна растворам образца 3. Существенно различаются и параметры, связанные с особенностями межмолекулярного взаи-

модействия (площадь свечения и длина изоляции). Наиболее сильное взаимодействие между молекулярными комплексами свойственно для раствора образца 2. По-видимому, этот препарат может оказать наиболее заметное влияние на внутриклеточный ток заряженных ионов, что может значимо повлиять на фармакологическую эффективность препарата. В результате сопоставления параметров растворов лекарственных средств можно заключить, что ключевым фактором их различия является энергия взаимодействия молекул препарата с молекулами вспомогательного вещества и воды. В результате этих взаимодействий в растворе образуются ассоциаты, позиционный порядок ансамблей и их размеры зависят от концентрации и типа вспомогательных веществ.

### Заключение

Данные, полученные методом каналирования эмиссионных электронов при ГРВ=анализе, демонстрируют то, что водные растворы исследованных лекарственных средств представляют сложные системы молекулярных ансамблей, формирующих структурные элементы с различным позиционным порядком в их пространственном расположении. Особенности этого порядка связаны со спецификой кооперативных взаимодействий молекулярных комплексов воды с молекулами биспролола и вспомогательных веществ, вызывающих структурную организацию растворов на микро- и наноуровнях. Несмотря на то, что тонкий механизм гидратации в таких сложных водных системах остается до конца не понятным и требует дополнительных исследований, можно с уверенностью констатировать, что различия в выявленных эмиссионных (энергетических) эффектах будут отражаться и на фармакологической эффективности препаратов. Следовательно, использование диагностического потенциала метода каналирования электронов при ГРВ в совокупности с данными, полученными другими физико-химическими методами и клиническими испытаниями по оценке качества лекарственных препаратов и их фармакологической эффективности, представляет несомненный интерес в клинической практике.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке гранта Российского фонда фун-

даментальных исследований и правительства Ивановской области (проект № 18-43-370012) и гранта РФФИ и правительства Калужской области (проект № 18-41-400001).

### Литература

1. Григорьева Н. Ю., Шарабрин Е. Г., Кузнецов А. Н. Сравнение клинической эффективности оригинального препарата биспролола и его дженерика у больных стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2010. — Т. 6(3). — С. 497–501. [Grigorjeva N. Ju., Sharabrin E. G., Kuznetsov A. N. Comparison of the clinical efficacy of original Bisoprolol and its generic in patients with stable angina concomitant with chronic obstructive pulmonary disease // Rational pharmacotherapy in cardiology. — 2010. — V. 6(3). — P. 497-501. In Russian].
2. Тарловская Е. И., Чудиновских Т. И. Сравнительное клинико-экономическое проспективное исследование оригинального и генерического биспролола у пациентов с ишемической болезнью сердца // Кардиология. 2016. № 5. С. 12–17. [Tarlovskaya E. I., Chudinovskikh T. I. Comparative clinical and economic prospective study of original and generic Bisoprolol in patients with ischemic heart disease // Cardiology. — 2016. — № 5. — P. 12-17. In Russian].
3. Максимов М. Л., Ермолаева А. С. Оригинальный биспролол и дженерики. Можно ли слепо доверять воспроизведенным лекарственным препаратам? // РМЖ. — 2016. — № 12. — С. 749–752. [Maksimov M. L., Ermolaeva A. S. Original Bisoprolol and generics. Is it possible to blindly trust the reproduced medicines? // Russian Medical Journal. — 2016. — № 12. — P. 749-752. In Russian].
4. Kong J., Yu S. Fourier transform infrared spectroscopic analysis of protein secondary structure // Acta Biochim. Biophys. — 2007. — V. 39. — P. 549-556.
5. Коротков К. Г., Орлов Д. В., Величко Е. Н. // Известия высших учебных заведений. Приборостроение. — 2011. — Т. 54. — № 12. — С. 40-45. [Korotkov K. G., Orlov D. V., Velichko E. N. // News of higher educational institutions. Instrument manufacturing — 2011. — V. 54. — № 12. — P. 40-45. In Russian].
6. Terpigova S. E. et al. Light-induced mid-infrared emission of liquid carbon tetrachloride and benzene // Am. J. Analyt. Chem. — 2015. — V. 6. — P. 731-737.
7. Шипко М. Н., Степович М. А., Масленникова О. М. и др. Использование электронов с низкой энергией для изучения структуры разбавленных растворов поверхностно-активных веществ // Жидкие кристаллы и их практическое использование. — 2019. — № 19. — С. 25–30. [Shipko M. N., Stepovich M. A., Maslennikova O. M. et al. Possible use of low-energy electrons for structure studying of dilute solutions of surface-active substances // Liquid crystals and their practical use. — 2019. — V. 19. — № 2. — P. 25-30. In Russian].
8. Коротков К. Г. Принципы анализа ГРВ биоэлектрографии. — СПб.: Реноме, 2007. — Р. 286. [Korotkov K. G. the Principles of analysis of GDV bioelectrography. — SPb.: Renome. — 2007. — P. 286. In Russian].