

На правах рукописи

Мазур Вадим Владимирович

**ВЛИЯНИЕ МАЛОАМПЛИТУДНЫХ ЭЛЕКТРИЧЕСКИХ,
МАГНИТНЫХ, ВИБРОАКУСТИЧЕСКИХ И СВЧ ПОЛЕЙ
НА МИГРАЦИОННО-ОСМОТИЧЕСКИЙ ПЕРЕНОС АНИОНОВ
АНТИБИОТИКОВ ЧЕРЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИЕ БАРЬЕРЫ
МЫШЕЧНЫХ ТКАНЕЙ IN VITRO**

Специальность 02.00.05 - Электрохимия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук



Саратов 2005

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Саратовский государственный технический университет»

Научный руководитель: доктор химических наук, доцент
Серянов Юрий Владимирович

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Ольшанская Любовь Николаевна
кандидат химических наук
Варакин Игорь Николаевич

Ведущая организация: Саратовский государственный
аграрный университет им. Н.И. Вавилова

Защита состоится « 1 » ИЮНЯ 2004 года в 13 часов на заседании диссертационного совета Д 212.242.09 при ГОУ ВПО «Саратовский государственный технический университет» по адресу: 410054, г. Саратов, ул. Политехническая, 77, Саратовский государственный технический университет, ауд. 237.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-технической библиотеке ГОУ ВПО «Саратовский государственный технический университет».

Автореферат разослан « 1 » ИЮНЯ 2005 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Ефанова В.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Современная физиотерапия как вид комплексного лечения использует в своем арсенале весь спектр физических полей и большое количество лекарственных препаратов, вводимых через кожные покровы с помощью внутримышечных и подкожных инъекций. Роль физических полей, участвующих в процессе лечения, сводится не только к их непосредственному лечебному воздействию на биологические ткани, но и к ускорению проникновения лекарственного препарата в зону воспалительного процесса с уменьшением терапевтической дозы и без существенного снижения иммунитета. Многие антибиотики, вводимые пациентам, являются либо хорошо диссоциирующими солями, либо слабыми кислотами, также способными давать сложные органические анионы, поэтому рассматриваемая задача сводится к исследованию их физиофоретической миграции через биологические тканевые барьеры организма с учетом влияния структуры транспортных каналов и распределения ионного заряда в них. Барьер мышечных тканей очень часто лимитирует транспорт анионов антибиотиков вследствие своей толщины, которая может достигать нескольких сантиметров. Его фибриллярная структура позволяет предполагать возможность миграционно-осмотического переноса и этот механизм стимулированной малоамплитудными физическими полями фармакокинетики представляет большой интерес как биоэлектрохимический подход к проблеме оптимизации конструкций аппаратов физиотерапии и тактики лечения.

Цель диссертационной работы заключалась в исследовании влияния малоамплитудных физических полей (электрического, магнитного, виброакустического, СВЧ) и температуры на осмотическую миграцию анионов антибиотиков через барьеры мышечных тканей *in vitro* с разработкой рекомендаций по оптимизации конструкции аппаратов физиотерапии на смешанных полевых эффектах.

Научная новизна. Нами впервые были получены следующие научные результаты:

- выявлены эффекты магнитоосмотического, виброакустического и СВЧ-осмотического ускорения переноса анионов антибиотиков (левомецитина, бензилпенициллина, оксациллина) через биологические барьеры мышечных мембран;
- предложена адекватная эксперименту математическая модель стимулированной осмотической миграции, основанная на интерпретации классического уравнения Гельмгольца-Смолуховского с помощью ВАХ Гольдмана при малых временах или приближения модифицированной модели «рыхлого квазикристалла» с расчетом собственного потенциала асимметрии мышечной мембраны по Гольдману-Ходжкину-Катцу с учетом потенциалов Доннана;

- показано, что проницаемость мышечных тканей по анионам антибиотиков обусловлена их осмотической миграцией через межфибриллярные каналы проводимости, причем диффузия анионов антибиотиков идет посредством замещения дефектов Френкеля в хлоридной анионной подрешетке «рыхлого квазикристалла» при сосредоточении калиевой катионной подрешетки на внутриканальных «толстых» нитях миозина;
- выяснено, что режимы работы №1 и №3 аппарата виброакустической физиотерапии «ВИТАФОН» обеспечивают наиболее эффективную стимуляцию осмотической миграции анионов антибиотиков через барьеры мышечных тканей, что объясняется действием потока низкочастотных вибрационных фононов на поток анионов антибиотиков при амплитудах вибрации 2,8-5,4 мкм;
- обнаружено ускоряющее действие СВЧ излучения на осмотическую миграцию анионов антибиотиков через барьеры мышечных тканей, имеющее не термическую природу, обусловленную переориентацией дипольных молекул и анионов антибиотиков, создающей в мышечном барьере центры сильного связывания анионов хлора и вызывающей, тем самым, ускоряющий отрицательный сдвиг потенциала асимметрии барьера;
- построена двухбарьерная математическая модель ускорения миграции анионов антибиотиков, вызванного стимулированием смешанными синергетическими воздействиями малоамплитудных физических полей, показано, что оптимальное число сочетания полей близко к двум как для осумкованных липидно-белковыми тканями органов-мишеней, так и для промежуточных мышечных барьеров, причем, если толщина мышечного барьера на порядок и более превышает толщину липидно-белкового защитного барьера, то именно мышечный барьер лимитирует транспорт антибиотика в осумкованный инфицированный орган-мишень.

Практическая значимость. Результаты работы внедрены в конструкцию аппаратов антибиотической физиотерапии серии «Интрамаг», «Интрагерм», «Ласт», «Атос», выпускаемых ООО «ТРИМА» (г. Саратов), представляют интерес для разработчиков приборов серии «ВИТАФОН» (г. Санкт-Петербург), аппаратов «Вера», «Фея», «Маг», «Магафон», «Алмаг», ПГТ-01 Елатомского приборного завода, установок СВЧ, КВЧ, УВЧ терапии, практикующих антибиотическую физиотерапию врачей-урологов, стоматологов, имплантологов, офтальмологов. Материалы диссертации используются при чтении лекций по биофизике студентам III курса специальностей БМА и БМС СГУ.

Апробация работы. Результаты диссертации доложены и обсуждены на: Всероссийской научно-практической конференции «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии», посвященной 75-летию химического факультета СГУ (Саратов, СГУ, 2004), Всероссийской научно-практической конференции «Экология человека: концепция факторов

риска, экологической безопасности и управления рисками» (Пенза, 2004), Всероссийском конкурсе среди учащейся молодежи высших учебных заведений РФ на лучшие научные работы по естественным наукам 2004 г. (Москва МИЭМ, 2004), Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы электрохимической технологии» (Саратов, СГТУ, 2005).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 10 работ, в том числе 2 статьи в центральной печати, 6 статей в сборниках работ молодых ученых и материалах международных и Всероссийских конференций, 2 статьи депонированы в ВИНТИ.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, 5 глав, выводов, списка использованной литературы, включающего 117 источников, изложена на 156 страницах машинописного текста, содержит 54 рисунок и 26 таблиц.

На защиту выносятся:

- математическая модель стимулированной осмотической миграции анионов антибиотиков через барьеры мышечных тканей, уравнения Гельмгольца-Смолуховского-Гольдмана (ГСГ) и Гельмгольца-Смолуховского-Гольдмана-Ходжкин-Катца (ГСГХК);
- результаты исследования кинетики осмотической миграции анионов антибиотиков в мышечных тканях:
 - в постоянном электрическом поле;
 - в переменном магнитном поле;
 - в переменном виброакустическом поле;
 - под воздействием температуры;
 - в СВЧ поле;
- математическая модель ускорения осмотической миграции анионов антибиотиков, стимулированной смешанными синергетическими воздействиями малоамплитудных физических полей;
- обсуждение клинических результатов испытаний синергетической физиотерапевтической аппаратуры, корреляции между компромиссным индексом оптимизации (КИО) и относительной терапевтической эффективностью (ОТЭ).

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цели и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость выполненной работы, а также основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе (аналитический обзор литературы) рассмотрены механизмы влияния физических полей на перенос молекул и ионов в биологических тканевых структурах, дана общая характеристика биологических мембран с описанием их транспортных свойств при учете процессов диффузии

и миграции, доннанных потенциалов и биоэлектрохимического потенциала покоя в рамках приближения модели «рыхлого квазикристалла».

Во второй главе (теоретические исследования) описана модификация модели «рыхлого квазикристалла» применительно к барьеру мышечной ткани, приведен вывод уравнения Гельмгольца-Смолуховского и рассмотрено электроосмотическое приближение для переноса анионов антибиотиков через поперечные срезы мышц. Далее, отступая от порядка изложения текста диссертации, представлена обобщенная математическая модель осмотического переноса анионов антибиотиков через барьер мышечной ткани в виде уравнений ГСГ

$$\frac{C_A}{C_0 - C_A} = \frac{\varepsilon \varepsilon_0 M C_0 (U_{Na^+} + U_{Cl^-}) \cdot \varphi_{an} \zeta_0 \tau}{\eta \cdot \chi \cdot m_0 \lambda \cdot RT (1 - e^{-\frac{F \Delta \varphi_m}{RT}})} \times \left\{ C_{Na^+}(0) - C_{Cl^-}(0) - [C_{Na^+}(\lambda) + C_{Cl^-}(\lambda)] \cdot e^{-\frac{F \Delta \varphi_m}{RT}} \right\}, \quad (9)$$

и ГСГХК, которое в логарифмической форме имеет вид

$$\ln \frac{C_A}{C_0 - C_A} = \ln \left[\frac{\varepsilon \varepsilon_0 M C_0 \varphi_{an} \zeta_m (U_{Na^+} + U_{Cl^-}) \cdot [C_{Na^+}(0) + C_{Cl^-}(0)] \cdot C_{K^+}(0) \cdot C_{K^+}(\lambda)}{\eta \cdot \chi \cdot \lambda_M R T C_{Cl^-}^2(0) \cdot (1 - e^{-\frac{F \Delta \varphi_m}{RT}})} \right] + \frac{2 \Delta H_{Cl^-}^M}{RT} - \frac{\lambda_M^2}{2 D_M \tau}, \quad (2)$$

где C_0 и C_A - исходная и текущая во времени предбарьерная и забарьерная концентрации анионов антибиотиков, $\varepsilon_0 = 8,85 \cdot 10^{-12}$ Ф/м - абсолютная диэлектрическая проницаемость вакуума, ε - относительная диэлектрическая проницаемость мышечного барьера, η и χ - вязкость и удельная электропроводность изотонического электролита (0,15 М NaCl), M и m_0 - молекулярная масса и масса антибиотика, растворенного в электролите, ζ_0 и ζ_m - потенциалы плоскости скольжения в диффузной части ДЭС в каналах межфибриллярной проводимости мышечного барьера при малых и больших временах физиостимулированной осмотической миграции, U_{Na^+} и U_{Cl^-} - подвижности и Na^+ и Cl^- в барьере, $C_{Na^+}(0)$, $C_{Cl^-}(0)$, $C_{K^+}(0)$ - предбарьерные (исходные) концентрации ионов Na^+ , Cl^- , K^+ , $C_{Na^+}(\lambda)$, $C_{Cl^-}(\lambda)$, $C_{K^+}(\lambda)$ - забарьерные концентрации Na^+ , Cl^- , K^+ , $R = 8,314$ кДж/моль, $F = 96487$ Кл/моль, T - абсолютная температура барьера, $(p_m$ и $A < p_m$ - потенциал асимметрии барьера с толщиной λ_M и его сдвиг под воздействием «-го малоамплитудного физического поля, ΔH_{Cl^-} - изменение энтальпии связывания аниона хлора в барьере.

В третьей главе представлены объекты исследования и экспериментальные методики. В качестве образцов биологических тканей в работе использованы продольные срезы поперечно-полосатых скелетных мышц коровы (70x40x0,5-1мм). Их закрепляли с помощью специальной рамки в

плексигласовых электрохимических ячейках пяти типов, позволяющих реализовать исследование трансмембранного переноса антибиотиков в постоянном электрическом, синусоидальном переменном магнитном, виброакустическом и СВЧ полях, а также под воздействием температуры. Изменение концентраций антибиотиков в растворах фиксировалось методом спектрофотометрического анализа на однолучевом спектрофотометре Genesis 2 (Gamry Instruments, USA). В качестве рабочих электролитов использовались 0,2% растворы очищенных перекристаллизацией антибиотиков левомицетина, бензилпенициллина и оксациллина в изотоническом растворе NaCl (0,9 %). В эксперименте использовались: термостат MLW-5(GDR), источник постоянного тока Б5-47, вольтамперметр комбинированный Щ 300, аппарат виброакустической терапии «ВИТАФОН», СВЧ микроволновая электропечь фирмы «Samsung» с рабочей частотой 2450 Гц и диапазоном выходной мощности 100-800 Вт (прерывистый режим облучения). Проведено более 2000 измерений с построением 600 кинетических кривых со средней относительной погрешностью 2,6%.

В четвертой главе приведены результаты исследования кинетики переноса анионов антибиотиков через мышечные биомембраны при влиянии малоамплитудных физических полей. Как это видно из рис. 1, в полном соответствии с предложенной выше теорией, при малых временах величины относительной забарьерной концентрации анионов антибиотиков нарастают линейно со временем в согласии с уравнением ГСГ (1), а при больших временах они подчиняются закономерностям логарифмической анаморфозы по уравнению ГСГХК (2). Кроме приведенных на рис. 1 результатов по электрическим и магнитным полям такие же характерные кривые получены в виброакустических и СВЧ полях.

Расчет коэффициентов диффузии дал величины $D=(1,2-27,5) \cdot 10^{-6} \text{ см}^2/\text{с}$, что и свидетельствует в пользу осмотического механизма переноса анионов антибиотиков в мышечных тканях. Изменение энтальпии при внутрибарьерном связывании анионов хлора во всех малоамплитудных физических полях, кроме СВЧ, варьировалось в пределах $\Delta H_{\text{сг}} = 5,95-12,9 \text{ кДж/моль}$, а при СВЧ воздействии она не только изменила знак, но и достигла величины $\Delta H_{\text{сг}} = -59,3 \text{ кДж/моль}$.

Коэффициенты ускорения переноса анионов антибиотиков через мышечный тканевый барьер изменялись в достаточно широких пределах от $K_y=1,3$ (синусоидальное переменное магнитное поле с индукцией 34 мТл) до $K_y=5,46$ (СВЧ поле с суммарной дозой воздействия 216 Дж/см²).

Наибольший интерес представляет интерпретация СВЧ воздействия. Из данных рис. 2 и 3 видно, что эффект СВЧ влияния имеет *нетермическую природу*, поскольку эксперименты с термостатированием мышечных барьеров (рис. 3) дали отрицательную энергию активации, что вероятнее всего связано с набуханием миофибрилл и затратами тепловой энергии на вытес-

нение анионов хлора из мышечного барьера в соответствии с уравнением ГСГХК (2).

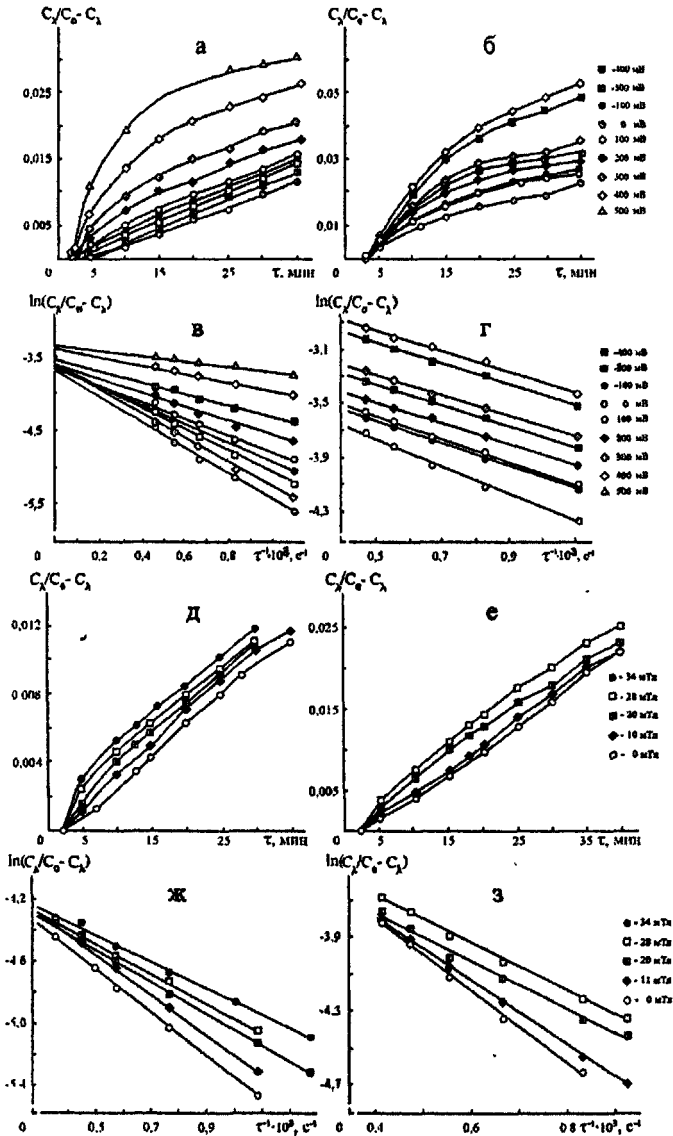


Рис. 1. Кинетика электро- (а-г) и магнито- (д-з) стимулированной проницаемости мышечных барьеров по анионам левомицетина (а,в,е,з), бензилпенициллина (б,г) и оксациллина (д,з) в линейной (а,б,д,е) и логарифмической (в,г,ж,з) анаморфозах

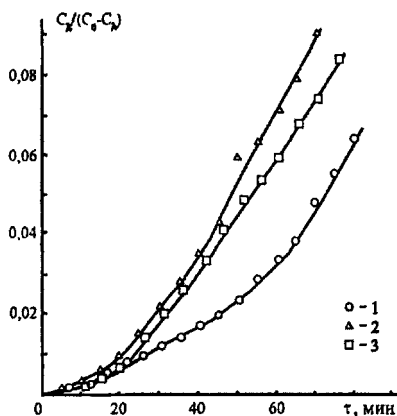


Рис. 2. Кинетика СВЧ стимулированной миграции анионов антибиотиков через мышечный барьер:

- 1-левомицетин,
- 2-бензилпенициллин,
- 3-оксациллин

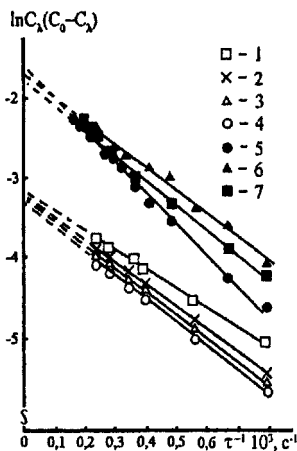
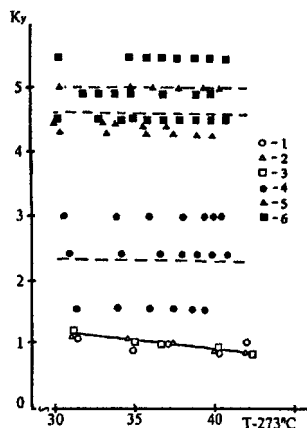


Рис. 3. Кинетика осмотической миграции аниона бензилпенициллина через мышечный барьер при больших временах: 1 - при $t=31^{\circ}\text{C}$; 2 - при $t=37^{\circ}\text{C}$; 3 - при $t=40^{\circ}\text{C}$; 4 - при $t=42^{\circ}\text{C}$; 5-7 СВЧ воздействия с дозами 60-120 Дж/см³

Особенно наглядно это видно по данным рис. 4, где приведены результаты сопоставления коэффициентов ускорения K_y для термостатического и СВЧ нагрева.

Рис. 4. Зависимость $K_y - T$ для осмотической миграции анионов антибиотиков через барьер при термостатическом нагреве: 1 - левомицетин; 2 - бензилпенициллин; 3 - оксациллин; при воздействии СВЧ: 4 - левомицетин; 5 - бензилпенициллин; 6 - оксациллин. Пунктирные линии - средние уровни коэффициентов СВЧ ускорения



Ранее проведенные квантово-механические расчеты по методу РМЗ показали, что дипольные моменты молекул и анионов исследуемых антибиотиков четко коррелируют с параметрами переноса - **табл. 1**.

По-видимому, переориентация дипольных молекул левомицетина и анионов бензилпенициллина и оксациллина электрическим вектором СВЧ поля создает в мышечном барьере центры связывания анионов СГ, что и является нетепловой причиной отрицательного сдвига потенциала электрической асимметрии и СВЧ ускорения осмотической миграции.

Таблица 1

Корреляция СВЧ ускорения осмотической миграции
антибиотиков через мышечные барьеры

Параметр корреляции	<i>левомецетин</i>	<i>бензилпенициллин</i>	<i>оксациллин</i>
	<i>левомецетин</i>	<i>левомецетин</i>	<i>левомецетин</i>
Относительный сдвиг потенциала асимметрии	1	1,89	1,99
Относительный прирост энтальпии связывания СГ	1	1,89	1,99
Относительный коэффициент ускорения	1	1,98	2,16
Относительный дипольный момент	1 (по молекуле)	2 (по аниону)	2,16 (по аниону)

Таким образом, нетепловое СВЧ воздействие весьма перспективно для применения в приборах антибиотической физиотерапии с целью повышения проницаемости мышечных барьеров по отношению к анионам антибиотиков.

В пятой главе изложены основы двухбарьерной модели миграции анионов антибиотиков, стимулированной малоамплитудными физическими полями. Первым барьером следует считать мышечный барьер с толщиной λ_m , а вторым - липидно-белковый барьер с толщиной λ_n , окружающий осумкованный инфицированный орган-мишень. Для одновременного сочетанного воздействия N малоамплитудных физических полей в рамках вышеизложенных теоретических представлений имеются следующие выражения для синергетических коэффициентов ускорения миграции анионов антибиотиков в этих двух барьерах:

$$K_y^M = \prod_{n=1}^N K_{yn}^M \cdot e^{-\frac{F}{RT} \sum_{n=1}^N \Delta \varphi_{an}^M}, \quad (3)$$

$$K_y^{N'} = \prod_{n=1}^N K_{yn}^{N'} \cdot e^{-\frac{F}{RT} \sum_{n=1}^N \Delta \varphi_{an}^{N'}}, \quad (4)$$

где $K_{yn}^{N'}$ и K_{yn}^M - коэффициенты ускорения осмотической и диффузионной миграции в мышечном (М) и защитном (П) барьерах, $\Delta \varphi_{an}^{N'}$ и $\Delta \varphi_{an}^M$ - сдвиги потенциалов барьерной асимметрии, вызванные и-м полевым воздействием.

Результаты экспериментов для мышечных и плацентарных мембран дали простую зависимость среднего $\bar{K}_y$ от N :

$$\bar{K}_y = e^{\alpha N}, \quad (5)$$

где $\alpha = \partial \ln \bar{K}_y / \partial N$ - эмпирический параметр, значения которого приведены в табл. 2.

Таблица 2

Значения эмпирического безразмерного параметра a

Биологический тканевый барьер	Антибиотик		
	Левомецетин	Бензилпенициллин	Оксациллин
Плацентарный	0,79	0,80	0,88
Мышечный	0,78	0,79	0,68

Как видно из табл. 2, основное различие в величине a отвечает не-термическому влиянию СВЧ на осмотическую миграцию аниона оксациллина и его наибольшему дипольному моменту (табл. 1).

Определяя энергетическую сенситивность барьерных тканей в виде

$$S = \bar{K}_y / \tau \sum_{n=1}^N W_n = e^{aV} / \tau \sum_{n=1}^N W_n, \quad (6)$$

коэффициент сенситивности как

$$K_s = \bar{K}_y^{-1} = e^{-aV}, \quad (7)$$

суммарный фактор системных реакций организма как

$$\sum = \beta N, \quad (8)$$

и компромиссный индекс оптимизации (КИО) как

$$КИО = \frac{\bar{K}_y K_s \sum}{\bar{K}_y + K_s + \sum} = \frac{\beta N}{e^{aV} + e^{-aV} + \beta N}, \quad (9)$$

можно определить КИО в функции a, p, N . Результаты расчета КИО представлены на рис. 5, из данных которых можно заключить, что при значениях коэффициента биопараметричности $P=2-8$ максимальные значения КИО наблюдаются при числе сочетания полей, близком к $N_{mm} = 2$.

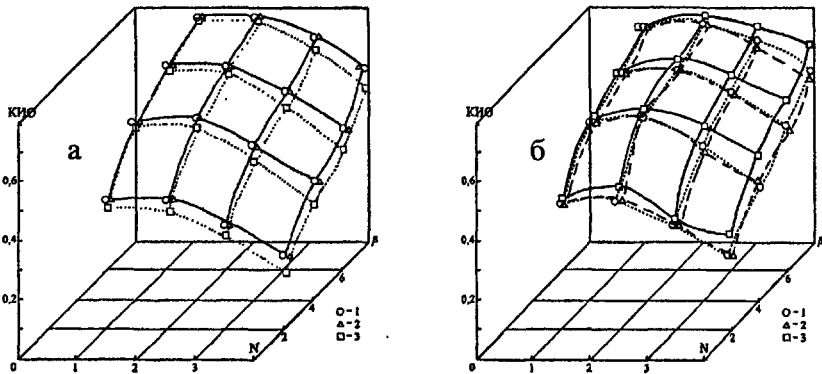


Рис. 5. Зависимость КИО(β, N) для переноса анионов антибиотиков в мышечном (а) и плацентарном (б) барьере: 1-левомецетин, 2-бензилпенициллин, 3-оксациллин

Поскольку коэффициенты осмотической диффузии анионов антибиотиков через мышечный тканевый барьер примерно на два порядка превышают коэффициенты липидной диффузии через защитный слой осумкованного органа-мишени, то на основании анализа соотношений (3) и (4) можно заключить, что при $\lambda_m / \lambda_n > 10$ сдерживающим фактором переноса является осмотическая миграция, а при $\lambda_m / \lambda_n < 10$ фармакокинетика лимитируется липидной диффузией через защитный слой.

Отношение λ_m / λ_n определяется скрытностью дислокации инфицированного органа-мишени и определяет тактику антибиотической физиотерапии с применением приборов с оптимальным числом сочетания полей, близким к 2.

Приведены некоторые клинические примеры практической реализации выработанных нами рекомендаций, для чего введено понятие относительной терапевтической эффективности:

$$OTЭ = K_j(I) / K_j(II). \quad (10)$$

где $K_j(I)$ и $K_j(II)$ - коэффициенты тяжести заболевания в контрольной (I) и экспериментальной (II) группах пациентов, определяемые по диагностическим показателям.

В мужской урологии наиболее распространенными являются простатиты, которые из-за скрытой дислокации предстательной железы при $\lambda_m \gg \lambda_n$ с большим трудом поддаются противовоспалительной антибиотиковой химиотерапии. Поэтому комплекс аппаратов «Интрамаг», «Интратерм», «Поток» (ООО «ТРИМА», директор к.т.н. Райгородский Ю.М., г. Саратов) реализует принципы магнитоэлектрической гипертермии и магнитоэлектрического вибромассажа для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы и хронического уретропростатита, повышая ОТЭ в 1,65 раза при увеличении N от 1 до 3.

В стоматологии и дентальной имплантологии достаточно частыми являются воспалительные процессы в шарпеевых волокнах, пропитанных десневой жидкостью и связывающих зуб с костной тканью альвеолярного отростка (периодонтиты) или воспаления аналогичных тканевых структур, окружающих вживляемый имплантат (периимплантиты) при $\lambda_n = 0$. Аппарат «Атос» (ООО «ТРИМА») позволяет реализовать антибиотическую тензомагнитотерапию в вариантах вращающегося переменного магнитного поля для обработки одной стороны челюсти и возвратно-поступательного бегущего переменного магнитного поля с двумя параллельным источниками - для двухсторонней обработки челюстей, что позволяет повысить ОТЭ в 1,5-1,8 раза при увеличении N от 1 до 2.

В офтальмологии одним из часто встречающихся заболеваний являются воспаления пораженных роговичных оболочек глаз (кератиты), которые могут возникать вследствие химических и термохимических ожогов или механических травм при $\lambda_m = 0$. Аппараты антибиотической магнито-

лазерной и ультразвуковой сономагнитотерапии «Атос-А» и «Ласт-1» (ООО «ТРИМА») повышают ОТЭ в 1,5-1,88 раза при увеличении N от 1 до 2.

Таким образом, построенная автором обобщенная модель двухбарьерной миграции анионов антибиотиков, стимулированной синергетически сочетанными малоамплитудными физическими полями, имеет доказанную лабораторными и клиническими испытаниями предсказательную силу, позволяющую оптимизировать конструкцию приборов антибиотиковой физиотерапии применительно к лечению инфекционных заболеваний органов-мишеней с различной глубиной дислокации и проницаемостью защитных барьеров.

ВЫВОДЫ

1. Впервые выявлены новые эффекты магнитоосмотического, виброакустического и СВЧ-осмотического ускорения переноса анионов антибиотиков (левомицетина, бензилпенициллина, оксациллина) через биологические барьеры мышечных мембран.
2. Предложена адекватная эксперименту математическая модель стимулированной осмотической миграции, основанная на интерпретации классического уравнения Гельмгольца-Смолуховского с помощью ВАХ Гольдмана при малых временах или в приближении модифицированной модели «рыхлого квазикристалла» с расчетом собственного потенциала асимметрии мышечной мембраны по Гольдману-Ходжкин-Катцу с учетом потенциалов Доннана при больших временах.
3. Впервые показано, что проницаемость мышечных тканей по анионам антибиотиков обусловлена их осмотической миграцией через заряженные межфибриллярные каналы проводимости, причем диффузия анионов антибиотиков идет посредством замещения дефектов Френкеля в хлоридной анионной подрешетке «рыхлого квазикристалла» при сосредоточении калиевой катионной подрешетки на внутриканальных «толстых» нитях миозина.
4. Определено, что выпукло-вогнутые ВАХ биобарьеров мышечных тканей в изотоническом $NaCl$ электролите с добавками левомицетина, бензилпенициллина и оксациллина отвечают не модифицированному приближению Гольдмана при коэффициентах электроускорения миграции анионов антибиотиков, линейно нарастающих с модулем приложенного электрического напряжения.
5. Установлено, что коэффициент магнитного ускорения миграции анионов левомицетина, бензилпенициллина и оксациллина линейно увеличивается с ростом амплитуды магнитной индукции синусоидального переменного магнитного поля частотой 50 Гц, причем стимулирующий эффект «омагничивания» рабочих электролитов мышечного барьера составляет примерно 30 %, а остальные 70 % обеспечивает эффект магнитодинамической фарадеевской индукции.

6. Исследовано ускоряющее влияние виброакустических режимов работы аппарата «ВИТАФОН» на миграцию анионов левомицетина, бензилпенициллина и оксациллина через барьеры мышечных тканей и выяснено, что режимы № 1 и 3 обеспечивают наиболее эффективную стимуляцию переноса, что объясняется действием потока низкочастотных вибрационных фононов на поток анионов антибиотиков. В этих режимах работы аппарат «ВИТАФОН», наряду с микромассажем кровеносных сосудов, капилляров и лимфатических узлов, может применяться и для направленного фонофореза антибиотиков при вибрационных амплитудах 2,8-5,4 мкм.
7. Исследовано влияние температуры на осмотическую миграцию анионов левомицетина, бензилпенициллина и оксациллина через барьеры мышечных тканей и установлено снижение коэффициента ускорения с ростом температуры и отрицательное значение энергии активации диффузии, что объясняется набуханием миофибрилл и затратами тепловой энергии на вытеснение анионов хлора с поверхности межфибриллярных капиллярных каналов проводимости при флуктуационном характере термического сдвига потенциала асимметрии.
8. Впервые исследовано действие прерывистого СВЧ излучения на осмотическую миграцию анионов левомицетина, бензилпенициллина и оксациллина через барьеры мышечных тканей и при корреляции роста их относительной забарьерной концентрации с суммарной дозой поглощенной СВЧ энергии. Обнаружен значительный нетермический ускоряющий эффект, обусловленный переориентацией дипольных молекул и анионов антибиотиков, создающей в мышечном барьере центры сильного связывания ионов хлора и вызывающей ускоряющий отрицательный сдвиг потенциала асимметрии барьера.
9. На основе проведенных теоретических и экспериментальных исследований впервые построена двухбарьерная математическая модель ускорения миграции антибиотиков, стимулированной смешанными синергетическими воздействиями малоамплитудных физических полей и показано, что значения оптимального числа сбчетания полей близки к 2 как для осумкованных липидно-белковыми тканями органов-мишеней, так и для промежуточных мышечных барьеров, причем при часто встречающейся скрытой дислокации этих органов лимитирующим фармакокинетическим фактором становится протяженный мышечный барьер. Модель имеет доказанную лабораторными и клиническими испытаниями предсказательную силу, позволяющую оптимизировать конструкции приборов антибиотической физиотерапии применительно к лечению инфекционных патологий органов-мишеней с различной глубиной дислокации и проницаемостью защитных барьеров.
10. Полученные результаты воплощены в конструкциях аппаратов антибиотиковой физиотерапии «Интрамаг», «Интратерм», «Ласт», «Атос», вы-

пускаемых ООО «ТРИМА» (г. Саратов) и представляют интерес для разработчиков виброакустических приборов серии «ВИТАФОН» (г. Санкт-Петербург), аппаратов «Вера», «Фея», «Маг», «Магафон», 1111-01, «Алмаг» и т.д. Елатомского приборного завода (г. Елатьма), установок СВЧ, КВЧ, УВЧ терапии. Они учитываются при определении тактики лечения урологических, стоматологических, офтальмологических заболеваний в клиниках ряда городов РФ (г. Саратов, Ставрополь, Воронеж, Пенза, Волгоград, Самара и т.д.). Материалы диссертации используются при чтении лекций по биофизике студентам III курса специальностей БМА и БМС СГТУ.

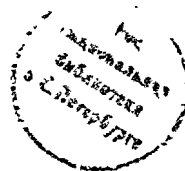
Основное содержание работы отражено в следующих публикациях:

1. Мазур В.В. Исследование проницаемости срезов мышечных тканей по отношению к анионам оксацилина, бензилпенициллина и левомицетина в переменном акустическом поле, создаваемом прибором для виброакустической терапии «ВИТАФОН» / А.И. Варакин, В.В. Мазур, Ю.В. Серянов // Изв. вузов. Сер. Химия и химическая технология. 2004. Т. 47. Вып. 1. С. 77-81. (0,33 п.л., авт. 0,11 п.л.)
2. Мазур В.В. Термоосмотическая миграция анионов антибиотиков через мышцы *in vitro* / В.В. Мазур, А.И. Варакин, Т.Е. Сорокина, Ю.В. Серянов; Саратов. гос. техн. ун-т. - Саратов, 2004. - 9 с: Деп. в ВИНТИ 05.10.04, № 1566-В 2004. (0,56 п.л., авт. 0,14 п.л.)
3. Мазур В.В. Акустоосмотическая миграция анионов антибиотиков через мышцы под воздействием аппарата «Витафон» / В.В. Мазур; Саратов. гос. техн. ун-т. - Саратов, 2004. - 8 с: Деп. в ВИНТИ 05.10.04, № 1567-В 2004. (0,5 п.л., авт. 0,5 п.л.)
4. Мазур В.В. Влияние переменного магнитного поля на магнитоосмотическую миграцию анионов антибиотиков через мышечные барьеры *in vitro* / В.В. Мазур, Т.Е. Сорокина, Ю.В. Серянов // Экология человека: концепция факторов риска, экологической безопасности и управления рисками: Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции. - Пенза, 2004. С. 86-88. (0,12 п.л., авт. 0,04 п.л.)
5. Мазур В.В. Влияние СВЧ излучения на осмотическую миграцию анионов антибиотиков через барьер мышечной ткани *in vitro* / В.В. Мазур, А.И. Варакин, Т.Е. Сорокина, Ю.В. Серянов // Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии: Сборник научных статей молодых ученых, посвященный 75-летию химического факультета СГУ. - Саратов: Науч. книга, 2004. С. 238-243. (0,4 п.л., авт. 0,1 п.л.)
6. Мазур В.В. Влияние СВЧ излучения на осмотическую миграцию анионов антибиотиков через барьер мышечной ткани / А.В. Андрущенко, В.В. Мазур // Всероссийский конкурс среди учащейся молодежи высших учебных заведений РФ на лучшие научные работы по естественным нау-

кам: Сборник научных работ. - Москва: МИЭМ, 2004. С. 157. (0,06 п.л., авт. 0,03 п.л.)

7. Мазур В.В. Влияние температуры на осмотическую миграцию анионов антибиотиков через мембраны мышечных тканей / В.В. Мазур, А.И. Варакин, Т.Е. Сорокина, Ю.В. Серянов // Актуальные проблемы электрохимической технологии: Сборник статей молодых ученых СГТУ, посвященный 75-летию СГТУ, 50-летию Энгельсского технологического института, 35-летию специальности «Технология электрохимических производств». - Саратов: СГТУ, 2005. С. 255-259. (0,3 п.л., авт. 0,08 п.л.)
8. Мазур В.В. Влияние постоянного электрического поля на осмотическую миграцию анионов антибиотиков через мембраны мышечных тканей / В.В. Мазур, А.И. Варакин, Т.Е. Сорокина, Ю.В. Серянов // Актуальные проблемы электрохимической технологии: Сборник статей молодых ученых СГТУ. - Саратов: СГТУ, 2005. С. 260-264. (0,25 п.л., авт. 0,06 п.л.)
9. Мазур В.В. Влияние переменного магнитного поля на осмотическую миграцию анионов антибиотиков через мембраны мышечных тканей / В.В. Мазур, А.И. Варакин, Т.Е. Сорокина, Ю.В. Серянов // Актуальные проблемы электрохимической технологии: Сборник статей молодых ученых СГТУ. - Саратов: СГТУ, 2005. С. 265-270. (0,38 п.л., авт. 0,09 п.л.)
10. Мазур В.В. Влияние СВЧ излучения на осмотическую миграцию анионов антибиотиков через мембраны мышечных тканей / В.В. Мазур, А.И. Варакин, Т.Е. Сорокина, Ю.В. Серянов // Актуальные проблемы электрохимической технологии: Сборник статей молодых ученых СГТУ. - Саратов: СГТУ, 2005. С. 271-274. (0,25 п.л., авт. 0,06 п.л.)'

14 ИЮЛ 2005



Лицензия ИД № 06268 от 14.11.01

Подписано в печать 30.05.05

Формат 60x84 1/16

Бум. тип.

Усл. печ.л. 0,93 (1,6)

Уч.-изд.л. 0,9

Тираж 100 экз.

Заказ 224

Бесплатно

Саратовский государственный технический университет

410054 г. Саратов, ул. Политехническая, 77

Копипринтер СГТУ, 410054 г. Саратов, ул. Политехническая, 77