

ОБГРУНТУВАННЯ БЕЗПЕЧНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ КАТІОННИХ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ АНТИСЕПТИКІВ У СКЛАДІ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ НАНОДИСПЕРСНОГО КРЕМНЕЗЕМУ ДЛЯ ПРОВЕДЕННЯ ЕНТЕРОСОРБЦІЇ

О.О. Пентюк, О.А. Вільцанюк, М.О. Хуторянський, О.В. Ільченко

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова
(вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна, admission@vsmu.vinnica.ua)

Резюме. Вивчено параметри сорбційної взаємодії катіонних поверхнево-активних антисептиків (етоній, декаметоксин) у складі сорбційної композиції Флотоксан з сироватковим альбуміном та їх комплексною системою. Отримані дані показали, що використання розробленої композиції, що містить катіонні поверхнево-активні антисептики у масовому співвідношенні 1,5 % є експериментально обгрунтованим, безпечним та доцільним для проведення ентеросорбції.

Ключові слова: етоній, декаметоксин, нанодисперсний кремнезем, сироватковий альбумін.

Вступ

На сьогодні у розвитку сучасної медицини досягнуто значних здобутків. Це стосується також відомого ще з часів Гіппократа такого важливого напрямку медичної практики, як еферентна терапія [1]. Цей спосіб очищення біологічних рідин від токсичних речовин за допомогою сорбентів широко використовується в медичній практиці [2]. Серед багатьох напрямів еферентної терапії широкого поширення набула ентеросорбція, що ґрунтується на зв'язуванні і виведенні з організму через шлунково-кишковий тракт з лікувальною або профілактичною метою ендо- і екзогенних речовин, надмолекулярних структур, бактерій. З іншого боку ентеросорбенти можуть виступати в ролі носіїв, дозаторів різних біологічно активних речовин в просвіт шлунково-кишкового тракту. Зокрема, перспективним є іммобілізація на сорбентах, катіонів металів, антимікробних речовини, пробіотиків та еубіотиків [3, 4, 5].

Серед сучасних антимікробних препаратів найефективнішими антисептичними засобами є поверхнево-активні речовини (ПАР), механізм дії яких ґрунтується на їх здатності до руйнівного впливу на оболонки прокаріот, обумовлений дифільною структурою молекул. Препарати цього класу мають широкий спектр дії, що охоплює грампозитивні і грамнегативні бактерії, гриби, найпростіші, хламідії та навіть складні віруси (збудники гепатиту, ВІЛ). Резистентність до цих препаратів формується повільно. Вони мають властивість в суббактеріостатичних концентраціях підвищувати чутливість мікроорганізмів до інших протимікробних засобів [6,7].

Однак створення композицій сорбентів з лікарськими речовинами супроводжується зв'язуванням останніх, що слід враховувати при використанні *in vivo*. Особливо це важливо у разі використання антимікробних препаратів (антибіотиків, антисептиків), оскільки при перевищенні допустимої дози може виникати токсична дія та побічні ефекти. У випадку вираженої сорбції антимікробного препарату сорбентом не буде досягнуто терапевтичної концентрації препарату в просвіті шлунково-кишкового тракту, внаслідок чого результати лікування незадовільні.

Метою дослідження було обґрунтування доцільності використання композиції сорбентів та сучасних катіонних ПАР для проведення ентеросорбції шляхом вивчення процесів адсорбції катіонних антисептиків (етоній, декаметоксин) на нанодисперсному кремнеземі, поліметилсилоксані, їх композиції та сироватковому альбуміні.

Експериментальна частина

При вивченні кінетики адсорбції катіонних ПАР на компонентах композиції Флотоксан [8], створеної на основі гідрофільного (нанодисперсний кремнезем) та гідрофобного (поліметилсилоксан) сорбентів, до 200 мл водної суспензії, яка містила 1,6 г нанодисперсного кремнезему та 0,4 г поліметилсилоксану, додавали 10, 20, 30, 40, 50 мг етонію або декаметоксину (0,5 – 2,5 % від маси сорбентів). Суспензія безперервно перемішувалася магнітною мішалкою протягом доби. Через певні проміжки часу з неї відбирали проби об'ємом по 1,5 мл. Після центрифугування (30 хв при 3000 об/хв) в надосадовій рідині визначали вміст катіонного ПАР. Визначення катіонного ПАР (декаметоксин, етоній) проводили додаванням 0,2 мл досліджуваного розчину до 3 мл 0,0025 % розчину еозину з подальшим спектрофотометруванням в кюветі товщиною 10 мм при довжині хвилі 555 нм для етонію та 540 нм для декаметоксину проти контролю [9,10] на спектрофотометрі СФ-26.

Оскільки у відповідності до попередніх досліджень [11] при гострій кишковій непрохідності кількість білка в кишковому вмісті привідної петлі складає близько 4 – 8 % вивчали також питому сорбцію катіонних ПАР на альбуміні з використанням 7 % водного розчину сироваткового альбуміну. При цьому до целофанових мішечків (целофан з діаметром пор до 0,45 мкм) поміщали по 10 мл 7 % розчину білку на фізіологічному розчині з додаванням катіонних ПАР до концентрацій 0,2; 0,5; 1; 3; 6 мг/мл. Мішечки поміщали до фізіологічного розчину об'ємом 10 мл. Тривалість діалізу складала 24 год, після чого визначали рівноважну концентрацію катіонних ПАР, відбираючи проби з зовнішнього розчину.

Для контролю встановлення діалізної рівноваги досліджувалась рівновага між розчинами катіонних ПАР, об'ємом 10 мл, які знаходилися у діалізних мішечках (початкові концентрації 0,2; 0,5; 1; 3; 6 мг/мл) та фізіологічним розчином (об'ємом 10 мл), що знаходився ззовні. Через 24 год визначали концентрацію ПАР всередині та ззовні діалізних мішечків. Було показано, що між внутрішнім об'ємом діалізного мішечка та зовнішнім розчином встановлюється адсорбційна рівновага.

Адсорбційну рівновагу між флотоксаном та розчином ПАР в присутності білка визначали діалізним методом. При цьому до діалізних мішечків поміщали 10 мл 7 % розчину білка на фізіологічному розчині, в якому суспендували 80 мг нанодисперсного кремнезему та 20 мг поліметилсилоксану із додаванням ПАР до концентрацій відповідно 0,2; 0,5; 1; 3; 6 мг/мл. Через 24 год визначали концентрацію ПАР ззовні діалізних мішечків.

Статистична обробка отриманих даних проводилась методом варіаційної статистики з використанням MS Excel 2003.

Результати та їхнє обговорення

Одним з важливих моментів при проведенні ентеросорбції є взаємодія сорбентів з складовими кишкового вмісту – бактеріями, їх токсинами та іншими субстратами, які є основним джерелом виникнення важкої інтоксикації та розвитку перитоніту в післяопераційному періоді.

В стендових дослідках було вивчено взаємодію катіонних ПАР у складі композиції Флотоксан та з білками для обґрунтування її складу при проведенні ентеросорбції.

При дослідженні взаємодії катіонних поверхнево-активних антисептиків у складі композиції було встановлено, що безпосередньо після внесення етонію у водну суспензію композиції сорбентів концентрація вільної фракції ПАР становила 40,0 – 110,0 мкг/мл при масовій частці 0,5 – 1,5 % та 160,0 – 200,0 мкг/мл при масовій частці 2,0 – 2,5 %. В перші 3 год концентрація етонію знижувалась на 30 – 40 %, при початковій концентрації 50,0 – 150,0 мкг/мл. Через 6 – 12 год концентрація етонію продовжувала знижуватись до 20,0 – 90,0 мкг/мл і через 24 год у розчині залишалось 53 – 40 % вільного етонію ($p < 0,05$). Якщо вихідна концентрація етонію складала 200,0 – 250,0 мкг/мл, то на першу годину його кількість знижувалась на 24 – 30 % і становила 140,0 – 180,0 мкг/мл. До 24 год у розчині залишалось до 120,0 – 160,0 мкг/мл вільного етонію ($p < 0,05$), що становило 60 – 68 % від початкової концентрації (табл. 1).

Таблиця 1. Динаміка зміни концентрації вільного етонію у водній суспензії сорбційної композиції, мкг/мл

Масова частка етонію, %	Термін спостереження, год						
	0	0,5	1	3	6	12	24
2,5	200,0±35,0	190,0±30,0	180,0±20,0	170,0±20,0*	170,0±22,0*	170,0±21,0*	160,0±20,0*
2	160,0±26,0	150,0±20,0	140,0±20,0	130,0±20,0*	130,0±20,0*	130,0±20,0*	120,0±20,0*
1,5	110,0±24,0	100,0±20,0	100,0±20,0	100,0±20,0	90,0±20,0*	90,0±10,0*	80,0±10,0*
1	70,0±9,0	70,0±8,0	70,0±7,0	60,0±7,0	50,0±6,0*	50,0±5,0*	50,0±6,0*
0,5	40,0±5,0	30,0±4,0	30,0±4,0	30,0±3,0	20,0±3,0*	20,0±2,0*	20,0±2,0*

* – $p < 0,05$ – різниця достовірна в порівнянні з початковою концентрацією.

При вивченні питомої сорбції етонію адсорбційною композицією було встановлено, що відразу після внесення 0,5 – 1,5 % мас етонію у водну суспензію його питома сорбція складала 1400–3600 мкг/г, а у випадку внесення 2,0 – 2,5 % мас – 4500 – 5200 мкг/г. Через 24 год питома сорбція достовірно ($p < 0,05$) зростала на 50 – 80 % у серіях дослідів з масовою часткою ПАР 0,5 – 1,5 %. У серіях дослідів з початковою концентрацією етонію 200,0 – 250,0 мкг/мл питома сорбція з часом зростала ($p < 0,05$) на 30 – 39 % і складала 8600 – 7700 мкг/г на 24 год (табл. 2).

Дослідження концентрації декаметоксину у водній суспензії композиції показало зниження вільної фракції ПАР у всіх серіях дослідів. Так, відразу після змішування катіонної ПАР з водною суспензією композиції сорбентів концентрація вільного декаметоксину знижувалась до 5,0 – 40,0 мкг/мл при його масовій частці 0,5 – 1,5 %. Якщо масова частка декаметоксину становила 2,0 – 2,5 %, то концентрація декаметоксину, який не був зв'язаний сорбентом на цей момент відповідала 80,0 – 130,0 мкг/мл. Через 30 хв та протягом всього терміну спостереження кількість ПАР складала 6 – 26 % від початкової концентрації 50,0 – 150,0 мкг/мл, а через 24 год становила 3,0 – 30,0 мкг/мл ($p < 0,05$).

У серіях дослідів з початковою концентрацією декаметоксину 200,0 – 250,0 мкг/мл також відмічалось зниження його кількості на 48 – 60 % вже через 30 хв, залишаючись на цьому ж рівні – 80,0 – 120,0 мкг/мл ($p < 0,05$) до 24 год (табл. 3).

Таблиця 2. Динаміка зміни питомої сорбції етонію у водній суспензії композиції, мкг/г

Масова частка етонію, %	Термін спостереження, год						
	0	0,5	1	3	6	12	24
2,5	5200±180,0	6000,0±200,0	6700,0±300,0	7700,±300,0	8400,0±400,0	8150,0±300,0	8600,0±400,0*
2	4500±190,0	5200,0±200,0	5800,0±300,0	6700,±300,0	7400,0±300,0	7300,0±300,0	7700,0±300,0*
1,5	3600±170,0	4200,0±200,0	4700,0±200,0	5600,0±300,0	6200,0±300,0	6100,0±300,0	6500,0±300,0*
1	2600±160,0	3000,0±200,0	3500,0±200,0	4100,0±200,0	4600,0±200,0	4600,0±300,0	4900,0±300,0*
0,5	1400±90,0	1700,0±100,0	1900,0±100,0	2300,0±200,0	2500,0±200,0	2600,0±200,0	2800,0±200,0*

* – $p < 0,05$ – різниця достовірна в порівнянні з початковим показником.

Таблиця 3. Динаміка зміни концентрації вільного декаметоксину у водній суспензії сорбційної композиції, мкг/л.

Масова частка декаметоксину, %	Термін спостереження, год						
	0	0,5	1	3	6	12	24
2,5	130,0±23,0	130,0±20,0*	127,0±20,0*	120,0±20,0*	120,0±10,0*	120,0±20,0*	120,0±10,0*
2	80,0±11,0	80,0±10,0*	80,0±20,0*	80,0±10,0*	80,0±12,0*	80,0±14,0*	80,0±11,0*
1,5	40,0±12,0	40,0±12,0	40,0±12,0	40,0±11,0	40,0±9,0*	40,0±9,0*	30,0±8,0*
1	18,0±4,0	17,0±3,0	16,0±4,0	14,0±3,0	13,0±2,0*	12,0±2,0*	10,0±1,0*
0,5	5,0±1,0	5,0±1,0*	5,0±1,0*	4,0±1,0*	3,0±0,8*	3,0±0,7*	3,0±0,7*

* – $p < 0,05$ – різниця достовірна в порівнянні з початковою концентрацією.

Вивчення динаміки питомої сорбції декаметоксину водною суспензією композиції сорбентів показало, що за весь період спостереження у всіх серіях дослідів не відмічалось зростання цього показника.

Так, якщо масова частка декаметоксину складала 0,5 – 1,5 %, то питома сорбція зростала з 4400,0 – 10600, мкг/г на момент змішування компонентів композиції до 4700,0 – 11500,0 мкг/г через 24 год ($p > 0,05$), що відповідало 6,0 – 7,8 %. При масовій частці декаметоксину 2,0 – 2,5 % питома сорбція зросла з 11600,0 – 12100,0 мкг/г під час додавання ПАР у водну суспензію сорбентів до 12400,0 – 12700,0 мкг/г на 24 год експозиції ($p > 0,05$), що відповідало 4,7 – 6,5 %.

Отримані дані свідчать, що завантаження сорбентів декаметоксином у водній суспензії композиції сорбентів відбувається практично відразу після їх змішування. При цьому концентрація вільної фракції декаметоксину залишається сталою протягом значного проміжку часу (принаймні 24 год), що дає змогу ефективно використовувати отриману композицію (табл. 4).

Таблиця 4. Динаміка зміни питомої сорбції декаметоксину у водній суспензії сорбційної композиції, мкг/г.

Масова частка декаметоксину, %	Термін спостереження, год						
	0	0,5	1	3	6	12	24
2,5	12100,0±350,0	12200,0±400,0	12300,0±500,0	12400,0±300,0	12500,0±300,0	12600,0±400,0	12700,0±300,0*
2	11600,0±180,0	11800,0±200,0	11900,0±300,0	12000,0±300,0	12200,0±400,0	12200,0±400,0	12400,0±200,0*
1,5	10600,0±190,0	10700,0±200,0	10800,0±200,0	11000,0±300,0	11200,0±300,0	11300,0±200,0	11500,0±200,0*
1	8200,0±190,0	8300,0±200,0	8400,0±300,0	8600,0±300,0	8700,0±300,0	8800,0±200,0	8900,0±200,0*
0,5	4400,0±200,0	4500,0±200,0	4500,0±200,0	4600,0±300,0	4700,0±300,0	4700,0±300,0	4700,0±200,0*

* – $p < 0,05$ – різниця достовірна в порівнянні з початковим показником.

Отже, при масовій частці ПАР 1,5 % досягається збереження протягом 24 год у розчині як вільного етонію 80,0 – 110,0 мкг/мл, так і вільного декаметоксину 30,0 – 40,0 мкг/мл. Саме такі концентрації катіонних ПАР є оптимальними для забезпечення антимікробної активності [12 – 14] композиції Флотоксан відносно основних представників патогенної флори кишкового тракту, що дозволяє її використовувати для ентеросорбції при гострій абдомінальній хірургічній патології.

При вивченні взаємодії катіонних поверхнево-активних антисептиків з 7 % водним розчином альбуміну через 24 год було встановлено, що концентрація етонію була нижчою ($p < 0,05$), ніж декаметоксину (рис. 1).

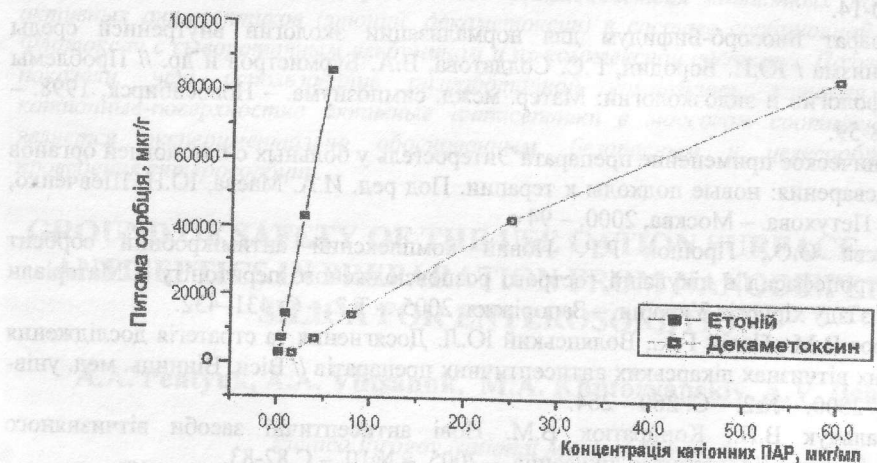


Рис. 1. Ізотерми адсорбції етонію та декаметоксину на сироватковому альбуміні.

Так, при вихідних концентраціях ПАР 50,0 – 150,0 мкг/мл, кількість етонію у розчині становила 0,7 – 2,0 мкг/мл, а декаметоксину – 5,3 – 16,9 мкг/мл ($p < 0,05$). Збільшення кількості етонію до 2,6 – 3,3 мкг/мл ($p < 0,05$) відмічалось при вихідних концентраціях 200,0 – 250,0 мкг/мл, тоді як кількість декаметоксину при цьому складала

23,3 – 30,2 мкг/мл відповідно. Така закономірність пояснюється більш вираженою питомою сорбцією білком етонію, ніж декаметоксину.

При дослідженні кількості вільного етонію та декаметоксину через 24 год при діалізі через напівпроникну мембрану сорбційної композиції та 7 % водного розчину сироваткового альбуміну було встановлено, що рівноважна концентрація ПАР була нижчою за межу чутливості методу (нижче критичної концентрації міцелоутворення). Тому визначити рівноважні концентрації етонію та декаметоксину не вдалося.

Висновки

Отримані дані свідчать, про входження катіонних поверхнево-активних антисептиків до складу розробленої сорбційної композиції, тобто в водних суспензіях відбувається формування композитного адсорбційного комплексу, що складається з твердих частинок (гідрофобних і гідрофільних) та детергенту. Залежно від виду ПАР та його масової частки динаміка сорбції протікає по різному. Було виявлено, що етоній, у порівнянні з декаметоксином, характеризується більшою спорідненістю до альбуміну.

У комплексній системі, що складалась з сироваткового альбуміну та сорбційної композиції, рівноважна концентрація вільних ПАР була зневажливо малою, що вказує на практично повне зв'язування ПАР та безпечність розробленої композиції навіть для ентерального введення.

Таким чином, використання композиції Флотоксан, що містить катіонні поверхнево-активні антисептики у масовому співвідношенні 1,5 % є експериментально обґрунтованим, безпечним та доцільним для проведення ентеросорбції при гострій абдомінальній хірургічній патології і потребує впровадження в клінічну практику.

Література

1. Силікс – сучасний препарат еферентної терапії / О.О. Чуйко, К.В. Куришук, О.О. Пентюк та ін. – К.: Наук. думка, 2005. – 40с.
2. Бородин Ю.И. Энтеросорбция и энтеросорбенты // Консилиум, 2000. – № 3 (13). – С. 10-14.
3. Препарат Биосорб-Бифидум для нормализации экологии внутренней среды организма / Ю.И. Бородин, Г.С. Солдатова, В.А. Бурмистров и др. // Проблемы лимфологии и эндоэкологии: Матер. межд. симпозиума. – Новосибирск, 1998. – С. 58-59.
4. Клиническое применение препарата Энтеросгель у больных с патологией органов пищеварения: новые подходы к терапии. Под ред. И.А. Маева, Ю.Н. Шевченко, А.Б. Петухова. – Москва, 2000. – 94 с.
5. Біляєва О.О., Процюк Р.Р. Новий комплексний антимікробний сорбент “Метроцефасил” в лікуванні гострого розповсюдженого перитоніту // Матеріали XXI з'їзду хірургів України. – Запоріжжя, 2005. – Т.2. – С. 431–432.
6. Мороз В.М., Палій Г.К., Волянський Ю.Л. Досягнення та стратегія дослідження нових вітчизняних лікарських антисептичних препаратів // Вісн. Вінниць. мед. університету. – 2000. – №2. – С. 260 – 264.
7. Ковальчук В.П., Кондратюк В.М. Нові антисептичні засоби вітчизняного виробництва // Мистецтво лікування. – 2005. – №10. – С.82-83.
8. Патент України, UA 32088 МК В 5 А 61А 31/695, А 61 К 31/14 Раноцілюючий препарат та способи його одержання / Ю. М. Шевченко, І. І. Геращенко, О. А. Вільцанюк. – № 98126795; Заявлено 23. 12. 1998; Опубл. 15. 12. 2000, Бюл. № 7 – 11. – 4 с.

9. Метод определения этония в биологических средах / Ю.А. Богдарин, Г.А. Бояринов, Н.С. Николенко, С.П. Перетягин // Хим.-фармацевт. журн. – 1980. – Т. 14, № 4. С. 95 – 97.
10. Жебетняев А.И. Спектрофотокolorиметрическое определение декаметоксина с эозином // Изв. вузов СССР. Химия и хим. технология. – 1984. – Т. 27, № 4. – С.
11. Дедерер Ю. М. Патогенез и лечение острой непроходимости кишечника. – М.: Медицина, 1971. – 272 с.
12. Петруник І.О. Підвищення антибактеріальної активності in vitro композицій антибіотиків з етонієм // Мікробіол. журн. – 2000. – Т. 62, № 4. – С. 43 – 46.
13. Порівняльне дослідження протимікробних властивостей антисептиків / В.М. Мороз, Г.К. Палій, В.О. Соболев, Н.М. Шевчук, О.М. Заріцький // Вісн. Вінниць. мед. унів-ту. – 2002. – №2. – С. 315 – 320.
14. Ковальчук В. П., Кондратюк В. М. Нові антисептичні засоби вітчизняного виробництва // Мистецтво лікування. – 2005. – № 10 (26). – С. 82 – 83.

ОБОСНОВАНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КАТИОННЫХ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫХ АНТИСЕПТИКОВ В СОСТАВЕ ПРЕПАРАТОВ ИЗ НАНОДИСПЕРСНОГО КРЕМНЕЗЕМА ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ЭНТЕРОСОРБЦИИ

А.А. Пентюк, А.А. Вильцанюк, М.А. Хуторянский, А.В. Ильченко

*Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова
(ул. Пирогова, 56, Г. Винница, 21018, Украина, admission@vsmu.vinnica.ua)*

Изучены параметры сорбционного взаимодействия катионных поверхностно-активных антисептиков (этоний, декаметоксин) в составе сорбционной композиции Флотоксан с сывороточным альбумином и их комплексной системой. Получены данные показали, что использование разработанной композиции, которая содержит катионные-поверхностно активные антисептики в массовом соотношении 1,5 % является экспериментально обоснованным, безопасным и целесообразным для проведения энтеросорбции.

GROUND OF SAFETY OF THE USE CATION SURFACE-ACTIVE ANTISEPTICS IN PREPARATION FROM NANODISPERSION SILICA FOR ENTEROSORPTION

А.А. Pentyuk, А.А. Viltsanuk, М.А. Khutoryanskiy, А.В. Ilchenko

*Vinnica Pirogov National Medical University
(Pirogov street 56, Vinnitca, 21018, Ukraine), admission@vsmu.vinnica.ua*

The parameters of sorption interaction of detergent antiseptics (aethonium, decamethoxinum) are studied – in the sorption composition Flotoxan, with human serum albumin and by them complex system. Findings showed that the use of the developed composition which contains detergent antiseptics in mass correlation 1,5% is experimentally grounded, safe and expedient for the enterosorption at acute abdominal surgical pathology.