

Министерство здравоохранения и социального развития
Российской Федерации

Министерство здравоохранения Московской области



МОНИКИ

Московский областной научно-
исследовательский клинический
институт
им. М.Ф. Владимирского

Альманах клинической медицины

Том XVII

Часть II

/// Троицкая конференция

**МЕДИЦИНСКАЯ ФИЗИКА
И ИННОВАЦИИ В МЕДИЦИНЕ**

Москва
2008

A57 Альманах клинической медицины. Т. XVII. Часть 2. III Троицкая конференция «Медицинская физика и инновации в медицине» (3-6 июня 2008 г.) / Под общей редакцией д-ра мед.наук, Лауреата Премии Правительства РФ, проф. В.И.Шумского. – М.: МОНИКИ. – 2008.- 388 с.

В настоящее издание включены работы, доложенные на III Троицкой конференции «Медицинская физика и инновации в медицине» (ТКМФ-3) 3-6 июня 2008 г. в г.Троице Московской области. Предметами обсуждения послужили следующие актуальные темы: биомедицинская фотоника; информационные технологии в медицине; томография; ядерная и лучевая диагностика и терапия; новые биомедицинские методы, приборы и материалы; инновации в медицине и здравоохранении. Освещены проблемы текущего состояния медицины, представлены некоторые инновационные проекты и технологии.

Публикуемые работы могут быть полезны ученым, специализирующимся в области медицинской физики и смежных отраслях науки, практикующим врачам, студентам и аспирантам.

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ
«Альманаха клинической медицины»**

Главный редактор – Шумский В.И., д-р мед.наук, профессор, Засл.врач РФ, Лауреат Премии Правительства РФ

Зам. главного редактора – Астахов П.В., д-р мед. наук, профессор

Ответственный редактор – Троянский И.В., канд.мед.наук.

Члены редакционного совета:

Акулиничев С.В. – д-р физ.-мат. наук, Институт ядерных исследований РАН

Баграташвили В.Н. – д-р физ.-мат. наук, Институт проблем лазерных и информационных технологий РАН

Гончуков С.А. – д-р физ.-мат. наук, профессор, Московский инженерно-физический институт (государственный университет)

Иванов А.В. – д-р физ.-мат. наук, Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина РАМН

Компанец О.Н. – д-р физ.-мат. наук, Институт спектроскопии РАН

Костылев В.А. – д-р физ.-мат. наук, Институт медицинской физики и инженерии АМФР

Круглов Е.Е. – глав. врач МОНИКИ

Обухов Ю.В. – д-р физ.-мат. наук, Институт радиотехники и электроники РАН

Оноприенко Г.А. – директор МОНИКИ

Решетов И.В. – д-р мед. наук, профессор, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена

Рогаткин Д.А. – д-р тех. наук, МОНИКИ

Семенов В.Ю. – Министр здравоохранения Правительства Московской области, профессор

Шахова Н.М. – д-р мед. наук, Институт прикладной физики РАН

А 76.03.29 – 76.13.25 – 02

2008

ISBN 978-5-98511-033-3 (Т. XVII, ч. 2)
ISBN 5-9900012-1-5



К ВОПРОСУ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПУФА ТЕРАПИИ

¹Аносов А.К., ²Гончуков С.А., ²Марколя А.А., ²Мошнин М.В., ³Парснаго О.О., ³Покровский О.И.

¹Российский государственный медицинский университет

²Московский инженерно-физический институт (государственный университет)

³Институт общей и неорганической химии РАН

Email: gonchukov@mephi.ru

Изложены первые результаты по экстракции, диагностике и оценке эффективности лечебных псораленовых препаратов для ПУФА терапии. Исследования выполнены с использованием современной сверхкритической флюидной технологии, флюoresцентной спектроскопии и биохимического анализа.

ПУФА терапия – традиционный метод лечения ряда кожных болезней и в первую очередь – псориаза [1]. Лечение основано на совместном воздействии на кожу псораленов и мягкого УФ излучения в диапазоне от 320 до 400 нм. В возбужденном состоянии псорален присоединяется к пиридиновым основаниям ДНК, образуя, сшивки. В результате интенсивная клеточная пролиферация, характерная для псориаза, снижается и достигается лечебный эффект. Однако динамика распространения в организме псоралена индивидуальна. Она зависит также от типа препарата и способа его введения в организм. Время накопления псоралена в коже и его концентрация могут отличаться в разы и более. Это обстоятельство в медицинской практике не учитывается, что приводит к снижению эффективности ПУФА терапии. Поэтому актуальность разработки надежного и желательно простого способа определения псоралена в коже является очевидной. Другая проблема ПУФА терапии связана с лекарственным препаратом. Для лечения псориаза используются разные препараты, получаемые из растений. Обычно это сумма трех псораленов: бергаптена (или 5-метоксипсорален или 5-МОП), ксантолоксина (или 8-метоксипсорален или 8-МОП) и изопимпинеллина (или 5,8-диметоксипсорален или 5,8-МОП). За рубежом чаще всего применяется препарат оксорален. Изготовители заявляют, что это чистый 8-МОП, и что, по их мнению, хорошо. Однако приём оксоралена внутрь вызывает, обычно, тошноту, боли в желудке и головокружение. Есть мнение, что оксорален обладает наркотическим действием. В России для ПУФА терапии используется отечественный препарат аммифурин, в состав которого входят 5-МОП, 8-МОП и 5,8-МОП. Применение аммифурина не сопровождается проявлением негативных эффектов, которые имеют место при приеме оксоралена. Этот факт, очевидно, следует объяснить присутствием двух других псораленов в аммифурине. Четкого сравнительного изучения раздельного, а также и сочетанного лечебного действия этих трех псораленов не проводилось. Проведение исследований в этом направлении актуально, поскольку оно должно завершиться разработкой оптимального препарата для ПУФА терапии. Указанные исследования должны иметь комплексный характер, поскольку надо решить задачи эффективной экстракции разных МОП и их диагностики, а также выполнить исследования эффективности отдельных МОП и их комбинаций лабораторными методами и в условиях клиники. В данной работе приводятся первые результаты, полученные в этом направлении.

Для аналитической хроматографии и наработки МОП использовалась современная сверхкритическая флюидная (СКФ) технология [2]. Она основывается на уникальных свойствах СКФ как растворителей и экстрагентов в процессах выделения, разделения, очистки и фракционирования, оптимально сочетающих свойства газов и жидкостей. СКФ технологии обеспечивают наиболее эффективное получение из исходного сырья экстрактов и ингредиентов, не содержащих следов растворителя и загрязнений при полном сохранении их биологической активности.

На рис. 1 приведены СКФ хроматограммы трех псораленов. Методами оптической и ЯМР спектроскопии показано, что аммифуруин состоит из 5-МОП, 8-МОП и 5,8-МОП, которым последовательно слева направо отвечают три пика на хроматограмме. Площади пиков соответствуют концентрациям МОП. В данном случае самая большая концентрация у 8-МОП. Однако относительное содержание псораленов может заметно изменяться в зависимости от вида выпускаемого препарата (таблетки или спиртовой раствора) и его серии. СКФ хроматография показала, что оксорален состоит, главным образом, из 8-МОП. На рис. 1 приведена также хроматограмма ангелицина, который также обладает свойством фотоприсоединения к основаниям ДНК.

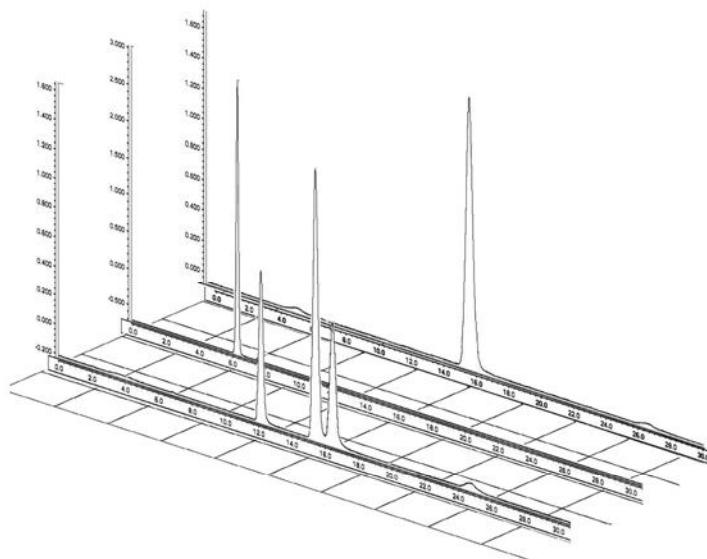


Рис. 1. СКФ хроматограммы аммифурина (передний план), ангелицина (средний план) и оксоралена (задний план)

Все виды псораленов хорошо разделяются на хроматограммах, что является залогом их надежного разделения и наработки с помощью СКФ экстракции. При этом в качестве исходного сырья могут быть как традиционные эндемические растения субтропиков, так и простые и доступные растения, например, борщевик, который растет в избытке в средней полосе России как сорняк.

Эффективность ПУФА терапии также связана со способностью псораленов сенсибилизировать процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ). Оценка такой способности для 5-МОП, 8-МОП и ангелицина в липопротеидах яичного желтка была проведена в данной работе экспериментально путем определения продуктов ПОЛ по образованию окрашенных комплексов с 2-тиобартуревой кислотой (ТБК). Зависимости наработки этих продуктов от времени УФ облучения приведены на рис. 2 для трех псораленов: 5-МОП (10^{-4} М), 8-МОП ($1,5 \cdot 10^{-4}$ М) и ангелицина ($2 \cdot 10^{-4}$ М). В скобках указаны концентрации этанольных растворов. Как видно, по эффективности ПОЛ первое место занимает 5-МОП и второе место – 8-МОП. Ангелицин существенно уступает по этому параметру. Последнее соответствует сложившемуся мнению, что ангелицин не играет заметной роли в лечебном механизме ПУФА терапии. По-видимому, можно разделить псоралены на лечебные (5-МОП и 8-МОП) и нелечебные (такие как ангелицин). Роль 5,8-МОП в этом механизме еще не изучена.

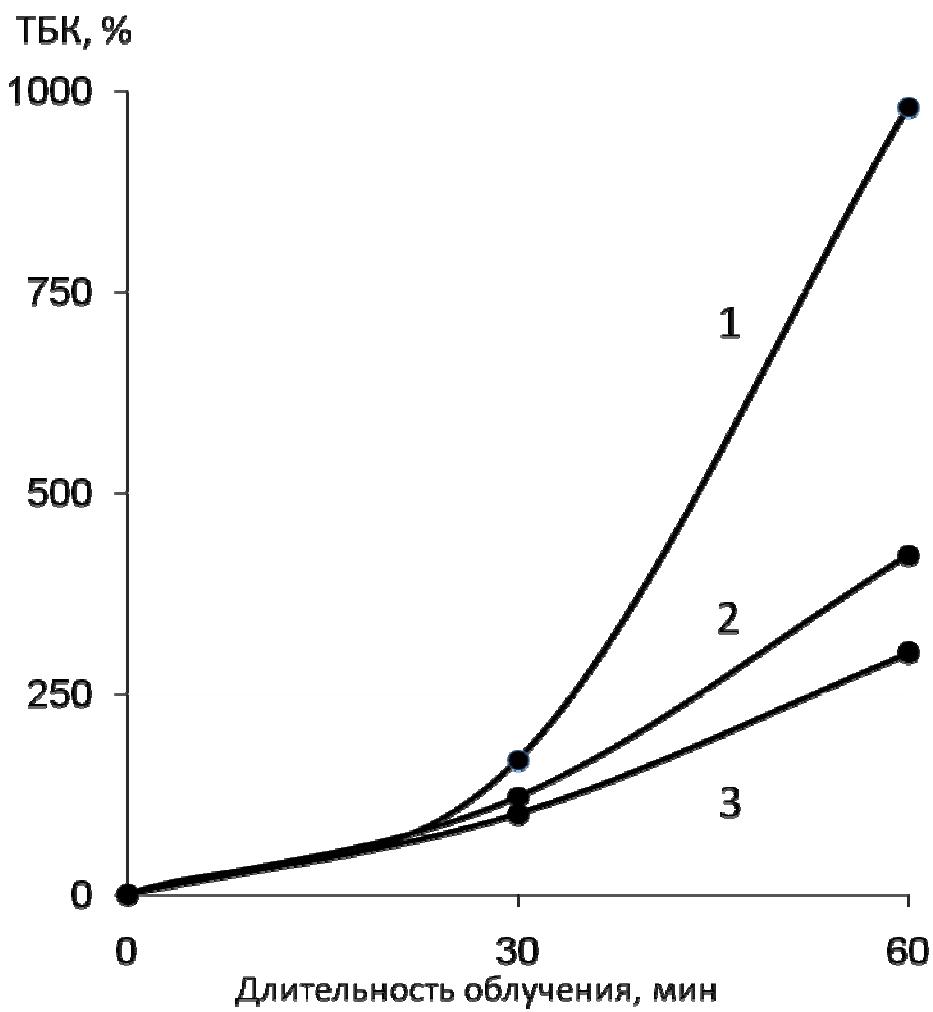
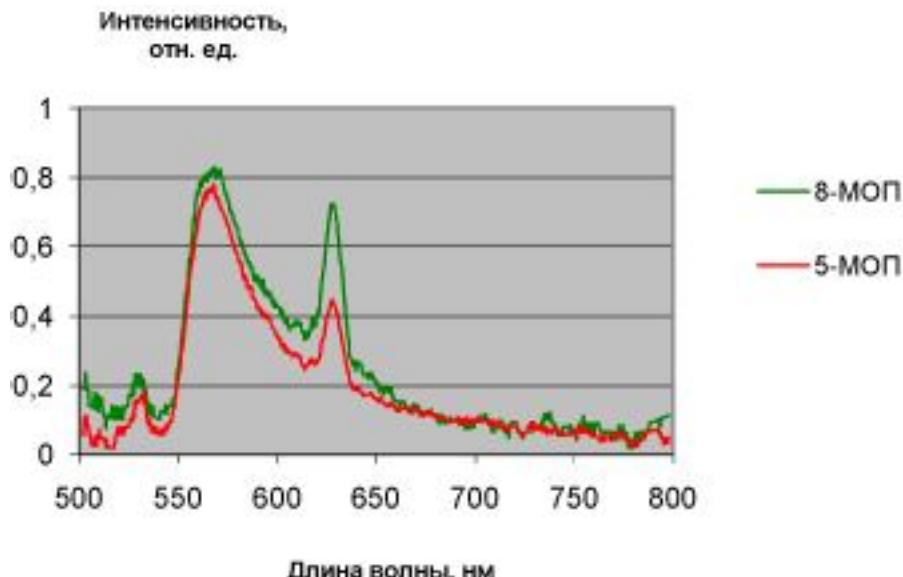


Рис. 2. Зависимости наработки продуктов ПОЛ от времени УФ облучения для 5-МОП (1), 8-МОП (2) и ангелицина (3).

Казалось бы, при решении задачи оптимизации лечебного препарата, надо учитывать содержание только 5-МОП и 8-МОП, не обращая внимания на другие псоралены. Однако практически все псоралены имеют сходные линии поглощения в ближнем ультрафиолете. Это означает, что, присутствуя в препарате, нелечебные псоралены будут поглощать УФ излучение, необходимое для образования сшивок в ДНК. Как следствие этого возникнет необходимость повышения лечебной дозы облучения, что приведет к росту нежелательных тепловых эффектов в коже.

В процессе лабораторного и клинического испытания лечебного препарата становится актуальным контроль состава псораленов. В данной работе показано, что идентификацию 5-МОП и 8-МОП можно осуществлять с помощью флюоресцентной спектроскопии при возбуждении флюоресценции зеленым лазером и регистрации стоксовских компонент в видимой части спектра. Как видно на рис. 3, в спектрах флюоресценции 5-МОП и 8-МОП наблюдаться характерные линии с длинами волн 570 нм и 630 нм. Причем в случае 8-МОП интенсивность флюоресценции на длине волны 570 нм на 20-40 % больше интенсивности флюоресценции на длине волны 630 нм, в то время как для 5-МОП эти линии отличаются по интенсивности уже в 2 – 4 раза. Этот факт может быть использован для идентификации лечебных псораленов.



Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 06-02-16615).

1. Каламкарян А.А. Фотохимиотерапия (ПУВА терапия) больных псориазом и некоторыми зудящими дерматозами. М.: ЦНИКВИ, 1980.
2. Гумеров Ф.М., Сабирзянов А.Н., Гумерова Г.И. Суб- и сверхкритические флюиды в процессах переработки полимеров. – Казань: Фэн, 2000.

TO A PROBLEM OF PUVA THERAPY EFFICIENCY

¹Anosov A.K., ²Gonchukov S.A., ²Markolia A.A., ²Moshnin M.V., ³Parenago O.O., ³Pokrovsky O.I.

¹Russian State Medical University

²Moscow Engineering Physics Institute (State University)

³Institute of General and Nonorganic Chemistry

E-mail: gonchukov@mephi.ru

The first results on extraction, diagnostics and an estimation of medical drugs efficiency for PUVA therapy are presented. Researches are fulfilled with use of modern supercritical fluid technology, fluorescent spectroscopy and the biochemical analysis.