

УДК 54.03

DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2025.1.5

ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВОДНЫХ РАСТВОРОВ ПЕКТИНА

© М. А. Афанасьева*, А. С. Шуршина, Р. Ю. Лаздин

Уфимский университет науки и технологий
Россия, Республика Башкортостан, 450076 г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32.

*Email: afanasyeva.mariya@inbox.ru

Статья посвящена изучению реологического поведения растворов пектина в присутствии лекарственных соединений – антибиотков амикацина и цефазолина. Необходимость данного изучения обусловлена тем, что конформационное и надмолекулярное состояние пектина, в значительной мере определяется степенью связывания макроионами противоионов, а также концентрацией присутствующих в растворе низкомолекулярных солей. Поскольку лекарственные вещества часто представляют собой низкомолекулярные электролиты, они могут оказать значительное влияние на процесс структурообразования пектина в растворе и на его реологические свойства. В работе установлено, что присутствие антибиотиков амикацина и цефазолина вызывает экранирование заряда на макромолекулярной цепи и способствует усилению внутри и межмолекулярного взаимодействия. Данный факт приводит к целому ряду изменений в реологическом состоянии раствора полимера, что необходимо учитывать при формировании материалов биомедицинского назначения на основе пектина.

Ключевые слова: полиэлектролит, пектин, реология, натриевая соль цефазолина, сульфат амикацина.

Введение

Многие физиологически активные полимеры, перспективные для применения в биомедицинских целях, представляют собой полиэлектролиты [1–3]. Среди них поликатион хитозан; полианионы: альгинат, хондроитин, гиалуроновая кислота; полиамфолиты: коллаген, фиброин и т.д. Среди физиологически активных полисахаридов можно выделить и природный полианион пектин (ПК). Пектины относятся к классу биосовместимых, биоразлагаемых полимеров с возможностью целенаправленной модификации структуры [4–7]. Пектиновые полисахариды обладают широким спектром физиологической активности: иммуномодулирующим, антиканцерогенным, действием, а также активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

То, что пектин относится к полиэлектролитам, обуславливает определенную сложность его использования в качестве основы создания биоматериалов [8]. Из-за наличия кулоновских взаимодействий поведение водных растворов полиэлектролитов существенно отличается от поведения неионогенных полимеров. Например, конформационное и надмолекулярное состояние полиэлектролитов, помимо температуры, химической природы полимера и растворителя, в значительной мере определяется такими факторами, как степень связывания макроионами противоионов, химической природой и концентрацией присутствующих в растворе низкомолекулярных солей. В связи с этим в процессе создания различного рода лекарственных форм на основе пектина можно столкнуться с возможным влиянием лекарственных веществ, которые достаточно часто представляют собой низкомолекулярные электролиты, на процесс структурообразования пектина в растворе, а, следовательно, и на его реологические свойства. В свою очередь, реологические (вязкостные), характеристики, безусловно, найдут свое отражение в ряде свойств материалов, получаемых из растворов.

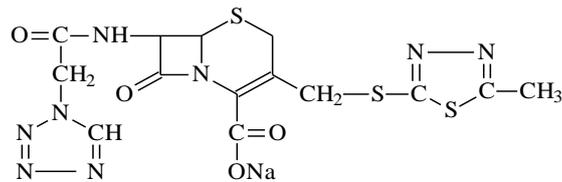
Таким образом, целью данной работы стало установление влияния лекарственных веществ, представляющих собой низкомолекулярные электролиты, на реологическое поведение растворов пектина в широком диапазоне концентраций. В качестве антибиотиков в данной работе были использованы антибиотики широкого спектра действия: натриевая соль цефазолина (ЦФЗ) и сульфат амикацина (АМС).

Экспериментальная часть

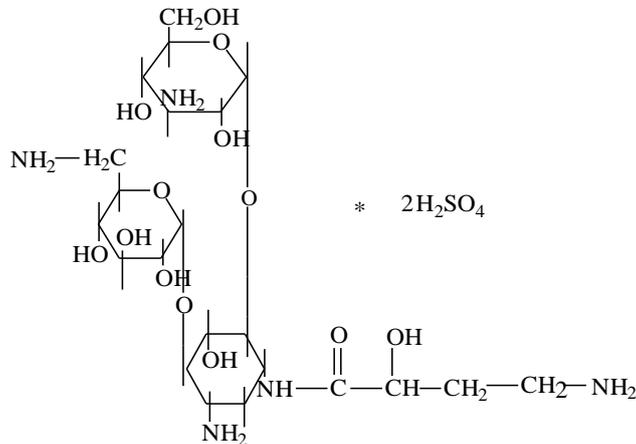
Объектом исследования служил пектин цитрусового происхождения производства SIGMA-ALDRICH. Содержание галактуроновой кислоты – 74,0%, $M_n = 30\ 000$, степень этерификации – 51%.

В качестве растворителя использовалась бидистиллированная вода. В качестве модельных лекарственных веществ (ЛВ) – электролитов – антибиотики амикацин сульфат и натриевая соль цефазолина, взятые в количестве от 0.01 до 0.1 моль/на моль звена полимера.

Структурная формула натриевой соли цефазолина:



Структурная формула сульфата амикацина:



Реологические измерения водных растворов проводили на модульном динамическом реометре Нааке Mars III при температуре 25 ± 1 °С в двух режимах: 1) режиме осцилляции (в области линейной вязкоупругости) в диапазоне частот осцилляции f от 0.01 до 10 Герц с определением значения комплексной вязкости η , модуля накоплений G' и модуля потерь G'' и 2) в режиме сдвига (CS-режим) с определением предела текучести.

Обсуждение результатов

Известно, что полиэлектролиты представляют собой макромолекулы, несущие на себе некоторую долю заряженных групп. В полярных растворителях ионогенные группы диссоциируют, образуя заряженную полимерную цепь и низкомолекулярные противоионы. Наличие заряда на макромолекуле приводит к тому, что конформационное и надмолекулярное состояние полиэлектролита (внутри- и межмолекулярная самоорганизация) становятся весьма чувствительны к изменению свойств растворителя, в частности наличия в растворе низкомолекулярных электролитов.

Проведенные исследования показали, что достаточно разбавленные растворы пектина с концентрацией до 3 г/дл, представляют собой ньютоновские жидкости [9]. Подчинение растворов пектина закону течения Ньютона с постоянным, независящим от скорости сдвига или частоты осцилляции значением вязкости, свидетельствует об отсутствии внутри и межмолекулярной агрегации между макромолекулами. Таким образом, растворы пектина с концентрацией до 3 г/дл представляют собой отдельные, изолированные и не взаимодействующие между собой клубки. Очевидно, что отсутствие взаимодействия макромолекул между собой обусловлено наличием заряда на макромолекулах, приводящее к отталкиванию одноименно заряженных макроионов друг от друга. Однако добавление в раствор ПК низкомолекулярных электролитов – АМС и ЦФЗ сопровождается целым рядом эффектов.

Во-первых, имеет место общее увеличение вязкости пектина в растворе. Из *рис. 1* хорошо видно, что наличие АМС, и ЦФЗ в растворе сопровождается значительным ростом вязкости пектина.

При этом, степень возрастания вязкости зависит не только от количества введенного ЛВ, но и от концентрации пектина в растворе.

Как видно из *рис. 2*, на котором представлено относительное увеличения вязкости раствора пектина соответствующей концентрации в присутствии ЛВ по сравнению с вязкостью раствора пектина в отсутствие добавки, максимальное увеличение вязкости имеет место для растворов пектина с концентрацией 3–5 г/дл. Очевидно, это именно та область концентраций пектина в растворе, при которой начинается формирование сетки зацеплений, что и вызывает резкий рост вязкости.

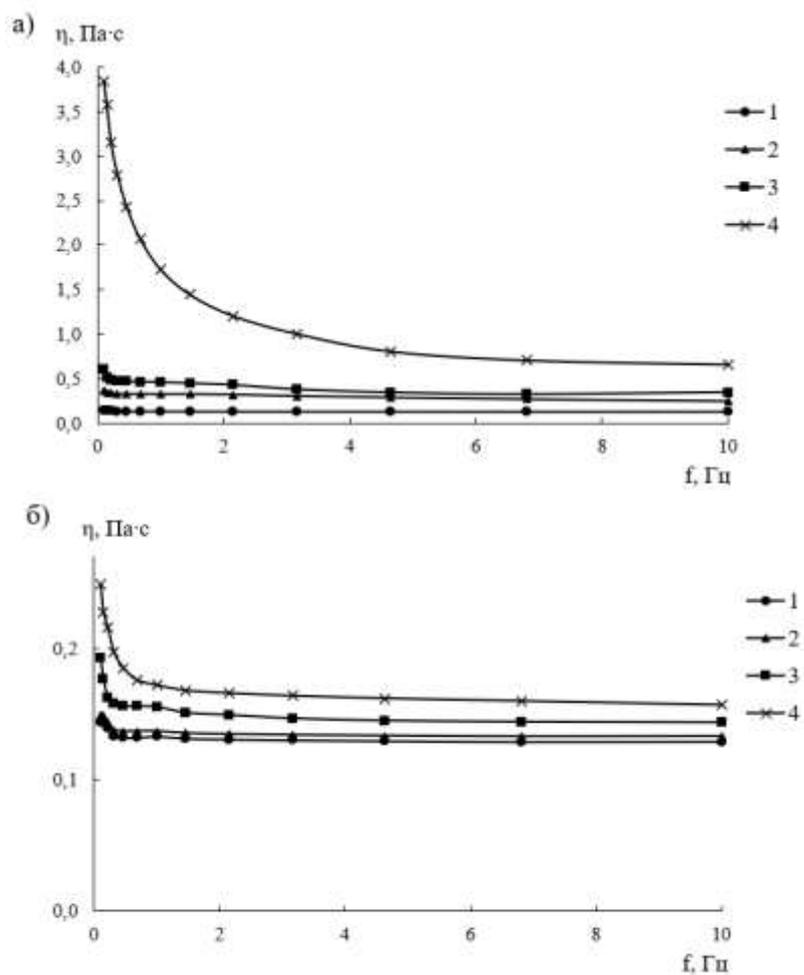
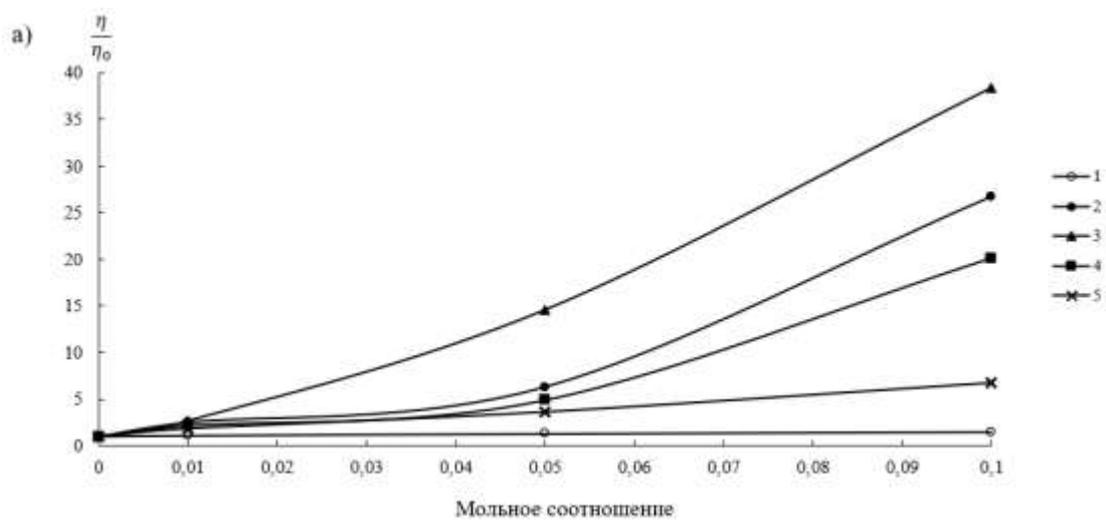


Рис. 1. Зависимость вязкости раствора пектина 3г/дл в воде (1), в присутствии 0.01 моль (2), 0.05 моль (3), 0.1 моль (4) амикацина (а) и цефазолина (б) от частоты осцилляции.



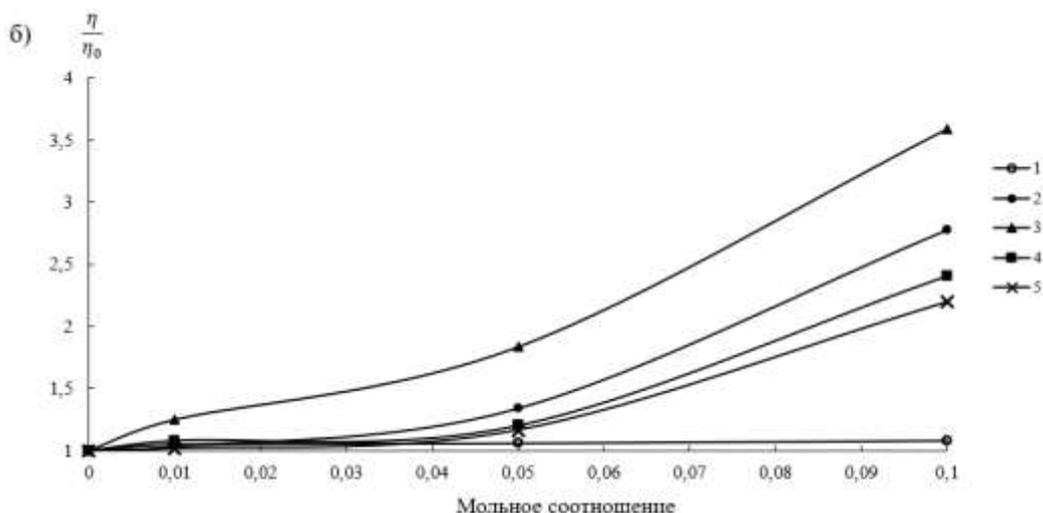


Рис. 2. Зависимость относительного прироста вязкости от мольного соотношения пектин: амикацин (а) и пектин:цефазолин (б) для растворов пектина концентрации 1 (1), 3 (2), 5 (3), 10 (4) и 15 (5) г/дл.

Во-вторых, имеет место усиление аномалии вязкого течения. Если растворы пектина с концентрацией 3 г/дл текут практически как ньютоновские жидкости, для которых вязкость раствора полимера не зависит от частоты осцилляции ($\eta \sim f^n, n \approx 0$, где степенной показатель n характеризует аномалию течения), то добавление лекарственных веществ – низкомолекулярных электролитов – сразу приводит к изменению поведения пектина с ньютоновского на псевдопластичный: вязкость начинает зависеть от частоты осцилляции f как $\eta \sim f^n$, где $n < 0$ (см. табл. 1). Можно отметить более значительное влияние АМС на процесс усиления аномалии вязкого течения по сравнению с ЦФЗ.

Таблица 1

Значения реологических параметров растворов пектина в присутствии лекарственных веществ – низкомолекулярных электролитов

Концентрация пектина, г/дл	Используемое ЛВ	Концентрация ЛВ, моль/моль звена полимера	Степенной показатель n	Предел текучести τ , Па
3	АМС	0.00	-0.02	-
		0.01	-0.04	-
		0.05	-0.12	9.1
		0.1	-0.29	13.4
	ЦФЗ	0.01	-0.02	-
		0.05	-0.06	-
0.1		-0.09	-	
5	АМС	0.00	-0.10	-
		0.01	-0.22	12.3
		0.05	-0.45	32.4
		0.1	-0.53	45.5
	ЦФЗ	0.01	-0.10	-
		0.05	-0.12	-
0.1		-0.34	-	
10	АМС	0.00	-0.43	10.4
		0.01	-0.59	10.9
		0.05	-0.61	16.1
		0.1	-0.63	35.4
	ЦФЗ	0.01	-0.44	10.6
		0.05	-0.46	11.0
0.1		-0.48	11.5	

Таблица 1 (продолжение)				
15	АМС	0.00	-0.65	76.8
		0.01	-0.68	136.4
		0.05	-0.71	328.4
		0.1	-0.78	464.7
	ЦФЗ	0.01	-0.66	80.6
		0.05	-0.67	133.4
		0.1	-0.68	161.3

В-третьих, по мере концентрирования пектина в растворе и при добавлении низкомолекулярных лекарственных соединений имеет место усиленное структурообразование полимера в растворе. Об этом свидетельствуют данные зависимости модуля накоплений и потерь от частоты осцилляции. Как видно из данных *рис. 3*, растворы индивидуального пектина с концентрацией 10 г/дл представляют собой типичные вязкоупругие жидкости, у которых при малых значениях частот осцилляции значения модуля накоплений меньше значения модуля потерь, а при больших частотах осцилляции, наоборот, больше. Однако добавление даже небольшого количества АМС приводит к тому, что растворы пектина становятся упруговязкими гелями, для которых во всем исследуемом диапазоне частот осцилляции значения модуля накоплений больше значений модуля потерь, что говорит об отсутствии течения.

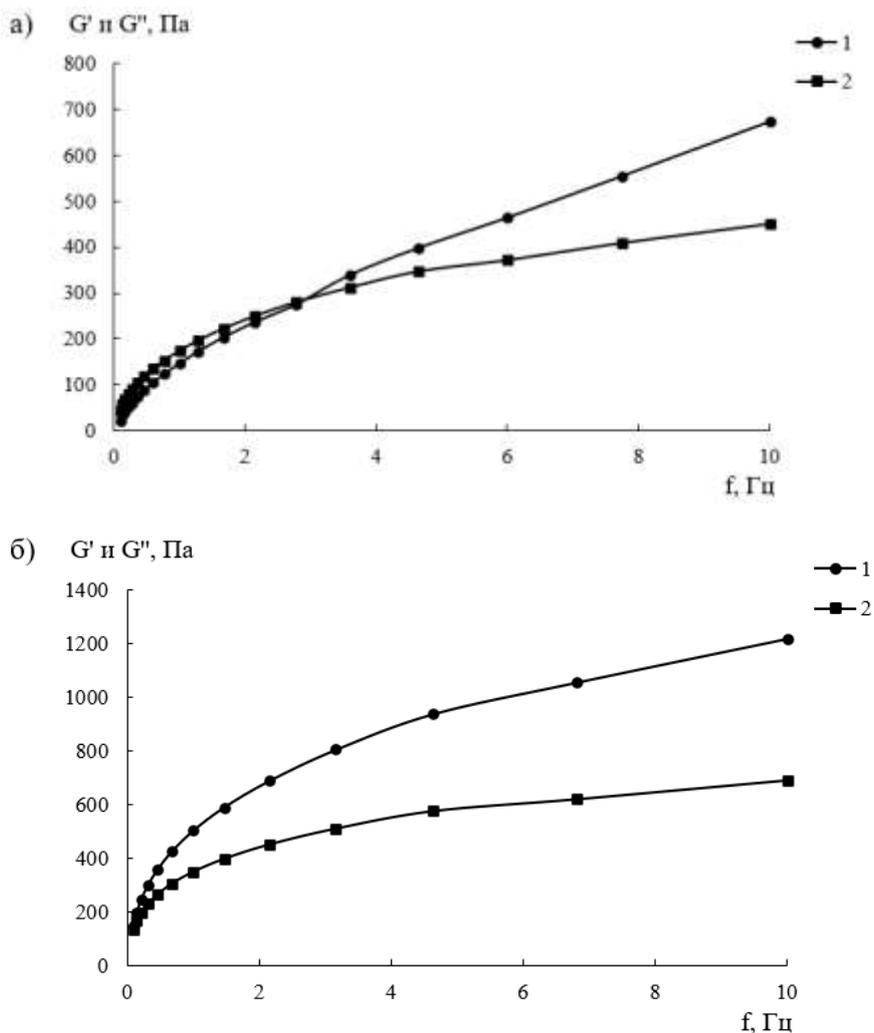


Рис. 3. Зависимость модуля накопления G' (1) и потерь G'' (2) от частоты осцилляции для концентрации пектина 10 г/дл в водном растворе (а) и в присутствии 0,01 моля амикацина (б).

Добавление ЦФЗ сказывается в меньшей степени на способности пектина к гелеобразованию.

В-четвертых, имеет место существенное усиление значений предела текучести, которое наиболее сильно проявляется при достаточно больших концентрациях пектина (10 и 15 г/дл) (см. *табл. 1*). Отметим, что растворы индивидуального пектина с концентрацией менее 10 г/дл вообще не формируют предел текучести. Однако добавление ЛВ АМС приводит к формированию предела текучести даже в случае разбавленных растворов. При использовании в качестве ЛВ ЦФЗ, увеличение предела текучести имеет место только при использовании высококонцентрированных растворов пектина.

Таким образом, полиэлектролитная природы пектина приводит к тому, что присутствие в растворе низкомолекулярных электролитов вызывает экранирование заряда на макромолекулярной цепи и способствует усилению внутри и межмолекулярного взаимодействия. Данный факт, в свою очередь, приводит к целому ряду изменений в реологическом состоянии раствора полимера, что необходимо учитывать при формировании материалов биомедицинского назначения на основе пектина.

Заключение

Установлено, что введение в раствор пектина антибиотиков сульфата амикацина и натриевой соли цефазолина, представляющих собой низкомолекулярные электролиты, сопровождается ростом вязкости и усилением аномалии вязкого течения. В случае использования амикацина также имеет место усиление процесса гелеобразования и увеличение значений предела текучести.

Показано, что прирост вязкости пектина зависит не только от содержания в растворе низкомолекулярного электролита, но и от концентрации самого пектина. Для разбавленных и концентрированных растворов наблюдается небольшое изменение вязкости, наибольшее – для полуразбавленных растворов пектина с концентрацией 3 и 5 г/дл, т.е. при тех концентрациях, при которых начинается формирование сетки зацеплений.

Эффект влияния низкомолекулярного электролита на реологические свойства пектина существенно сильнее наблюдается в случае использования сульфата амикацина, очевидно вследствие многозарядности иона амикацина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Роговина С. З., Алексанян К. В., Берлин А. А. Структура и свойства биоразлагаемых полимерных композиций на основе синтетических и природных полимеров // *Хим. Волокна*. 2016. №3. С. 14–21.
2. Ibrahim M. S., Hamza M. Y. et al. Biopolymer Materials, an Alternative to Synthetic Polymer Materials // *Int. Invent. Sci. J.* 2010. Vol. 2. No. 8. P. 286–295.
3. Попов А. А., Королева А. В. Биоразлагаемые полимерные композиции на основе полиолефинов и природных полимеров. Экология и промышленность России. Спец. вып.: Биоразлагаемые полимеры: исследования. 2010. №5. С. 37–41.
4. Mishra R. K., Banthia A. K., Majeed A. B. A. Pectin based formulations for biomedical applications: a review // *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2012. Vol. 5. No. 4. P. 1–7.
5. Ovodov Yu. S. Current views on pectin substances // *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2009. Vol. 35. No. 3. P. 269–284.
6. Kolenchenko E. A., Khotimchenko M. Yu., Khozhaenko E. V., Khotimchenko Yu. S. Strontium sorption by pectins isolated from the sea grasses *zostera marina* and *phyllospadixiwatensis* // *Russian Journal of Marine Biology*. 2012. Vol. 38. No. 4. P. 346–350.
7. Rybalkina O. Yu., Razina T. G., Lopatina K. A. et al. Effects of nonstarch polysaccharides with different molecular weights on the development of lewis lung carcinoma in mice and efficiency of cytostatic therapy // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2013. Vol. 154. No. 4. P. 492–496.
8. Афанасьева М. А., Шурушина А. С., Кулиш Е. И. Влияние лекарственных веществ электролитной природы на конформационно-надмолекулярное состояние макромолекул пектина в растворе // *Высокомолекулярные соединения. Серия Б*. 2023. Т. 65. №1. С. 43–51.
9. Афанасьева М. А., Шурушина А. С., Брызгалова М. Е. и др. Реологическое исследование растворов пектина с целью создания мягких лекарственных форм на его основе // *Бутлеровские сообщения*. 2024. Т. 77. №2. С. 57–62. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/24-77-2-57.

Поступила в редакцию 31.10.2024 г.

DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2025.1.5

**THE INFLUENCE OF SOME MEDICINAL COMPOUNDS
ON THE RHEOLOGICAL PROPERTIES OF AQUEOUS SOLUTIONS OF PECTIN**© **M. A. Afanasyeva***, **A. S. Shurshina**, **R. Yu. Lazdin***Ufa University of Science and Technology
32 Zaki Validi st., 450076 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.***Email: afanasyeva.mariya@inbox.ru*

The article is devoted to the study of the rheological behavior of pectin solutions in the presence of medicinal compounds – the antibiotics amikacin and cefazolin. The need for this study is due to the fact that the conformational and supramolecular state of pectin belonging to the class of polyelectrolytes, in addition to temperature, the chemical nature of the polymer and solvent, is largely determined by factors such as the degree of binding of counterions by macroions, as well as the concentration of low molecular weight salts present in the solution. Since medicinal substances are quite often low molecular weight electrolytes, they can have a significant impact on the process of pectin structure formation in solution, and, consequently, on its rheological properties. It was found that the presence of low molecular weight electrolytes of the antibiotics amikacin and cefazolin causes the shielding of the charge on the macromolecular chain and contributes to the strengthening of intra and intermolecular interaction. This fact, in turn, leads to a number of changes in the rheological state of the polymer solution, which must be taken into account when forming biomedical materials based on pectin.

Keywords: polyelectrolyte, pectin, rheology, cefazoline sodium salt, amikacin sulfate.

*Received 31.10.2024.***Об авторах/About the authors****АФАНАСЬЕВА Мария Алексеевна**

Уфимский университет науки и технологий, Россия.
Аспирант Института химии
и защиты в чрезвычайных ситуациях.
Email: afanasyeva.mariya@inbox.ru

ШУРШИНА Ангела Саматовна

Уфимский университет науки и технологий, Россия.
Доцент Института химии и защиты
в чрезвычайных ситуациях.
Канд. хим. наук.
Email: anzhela_murzagil@mail.ru

ЛАЗДИН Роман Юльевич

Уфимский университет науки и технологий, Россия.
Старший преподаватель Института химии и защиты
в чрезвычайных ситуациях.
Канд. хим. наук.
Email: lazdin@ro.ru

AFANASYEVA Maria Alekseevna

Ufa University of Science and Technology, Russia.
Postgraduate student of the Institute of Chemistry
and Protection in Emergency Situations.
Email: afanasyeva.mariya@inbox.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2955-2189>

SHURSHINA Angela Samatovna

Ufa University of Science and Technology, Russia.
Associate Professor of the Institute of Chemistry
and Protection in Emergency Situations.
PhD in Chemistry.
Email: anzhela_murzagil@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6737-7265>
Scopus Author ID: 56014778000

LAZDIN Roman Yulievich

Ufa University of Science and Technology, Russia.
Senior lecturer of the Institute of Chemistry
and Protection in Emergency Situations.
PhD in Chemistry.
Email: lazdin@ro.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4774-9994>
Scopus Author ID: 56926678400