

## ПОЛУЧЕНИЕ ИЗ ОТХОДОВ МЯСОКОМБИНАТОВ ХОЛЕСТЕРИНОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

С.Ф. Ермаков, Б.И. Купчинов, А.А. Суслов, С.Н. Бобрышева,  
Е.Д. Белоенко\*, Е.И. Ивченко\*\*

Институт механики металлополимерных систем АН Б, г. Гомель,

\*Белорусский НИИ травматологии и ортопедии, г. Минск,

\*\*Отдел проблем ресурсосбережения АН Б, г. Гродно

Ключевые слова: холестерин, технология получения холестерина, жидкокристаллические соединения холестерина, эфиры холестерина, искусственные синовиальные жидкости, отходы переработки мясокомбинатов, суставы, хрящи, спинной мозг, лекарственные препараты.

The paper discusses questions of obtaining cholesterol liquid crystalline compounds from meat packing plants wastes (cattle marrow or spinal cord). Obtained liquid crystals analogous to those detected in natural joint lubricant were used to create preparations for treating joint diseases.

Несмотря на значительные успехи фармакотерапии коллагеновых заболеваний до настоящего времени не решена проблема хондропротекции - изыскания методов эффективной защиты хряща от деструкции [1,2]. Одним из перспективных путей хондропротекции является создание на базе современных представлений о жидкокристаллическом состоянии синовиальной среды искусственных лубрикантов для лечебной коррекции трибологических параметров сустава, нарушенных при патологии [3]. Работы в этом направлении включают решение следующих задач: 1) выявление и идентификация

жидкокристаллических соединений в синовиальной жидкости; 2) синтез жидкокристаллических соединений, аналогичных по составу и свойствам присутствующим в естественной смазке суставов и разработка на этой основе псевдосиновиальных жидкостей; 3) изучение их биологической эффективности.

Для установления химического состава и содержания жидкокристаллических соединений биологического происхождения нами с использованием ускоренного метода Илька [4] исследовано более 50 образцов синовиальной жидкости человека и животных. На основании полученных результатов в сочетании с результатами термополяризационных исследований и метода тонкослойной хроматографии сделан вывод о наличии в синовии человека и животных жидкокристаллических соединений холестерина [5]. Показано, что доля последних в содержании общего холестерина составляет 25-35%.

При этом с помощью экстракции общей фракции эфиров холестерина в хлороформэтаноловой смеси с последующей разгонкой на газовом хроматографе определен их жирнокислотный состав. Идентифицированы эфиры следующих жирных кислот: арахидоновой (4-12%), линолевой (27-37%), олеиновой (22-26%), стеариновой (7-11%), пальмитиновой (19-29%), пальмитоолеиновой (1-5%). Следовательно, естественная смазка суставов содержит смесь эфиров холестерина, из которых наибольшее процентное содержание приходится на холестериновые эфиры олеиновой и линолевой кислот. По-видимому, такое сочетание и процентное содержание эфиров холестерина биологического происхождения обусловлено необходимостью реализации мезоморфного состояния естественной смазки суставов в области температур, включающих температуру живого организма.

Оценка температурного диапазона мезофазы образцов нативной и высушенной синовии подтверждает этот вывод. Методами термополяризационной микроскопии, дифференциальной сканирующей микрокалориметрии и флуоресцентных зондов АНС показано, что для

них температура мезофазы находится в области температур, включающих температуры живых организмов (25-43°C) [5].

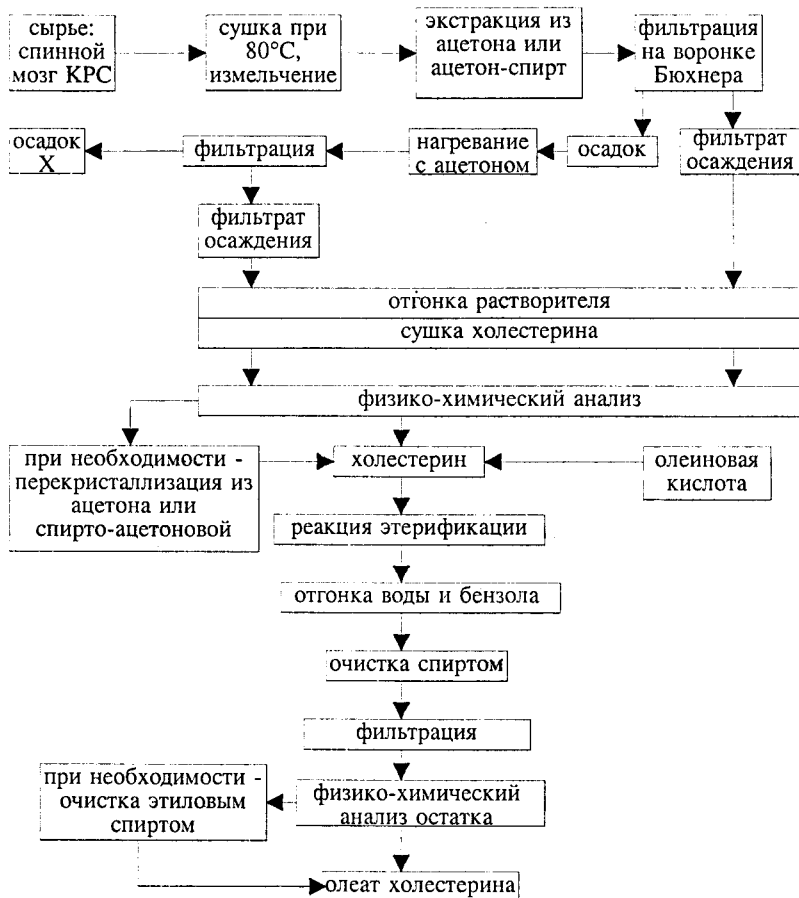


Рис. 1. Схема синтеза жидких кристаллов (на примере холестеролеата)

Таким образом, в естественной смазке суставов установлены жидкокристаллические соединения, химический состав которых

указывает на реализацию мезоморфного состояния со структурной упорядоченностью холестерического типа. Недостаток или нарушенный состав фракции эфиров холестерина в суставе вызывает патологию его функций. Поэтому предложено в качестве активного компонента препаратов для лечения заболеваний суставов применять аналогичные соединения холестерина.

В то же время успешное развитие работ в данном направлении существенно сдерживается отсутствием производства таких соединений в Беларуси. Это обуславливает необходимость проведения комплексных исследований, связанных с отработкой технологии получения и организацией производства данных соединений на территории Беларуси. Одним из перспективных направлений в этой области является получение жидкокристаллических соединений холестерина на основе переработки отходов мяскокомбинатов. Последнее неразрывно связано с получением холестерина и продуктов на его основе, которые широко используются в фармацевтической промышленности (например, витамин Д и др.). Наиболее вероятная схема синтеза таких соединений показана на рис. 1. Полученные по описанной выше технологии жидкокристаллические соединения холестерина использовали в дальнейшем для изготовления опытных образцов холестериновых лекарственных препаратов для лечения суставов.

Предположение о возможной роли жидкокристаллических соединений холестерина в снижении трения проверяли экспериментально при трении пары хрящ-хрящ на маятниковом трибометре. Установлено, что добавка жидкокристаллических соединений холестерина в псевдосиновиальную жидкость обеспечивает такую же величину трения, как и синовиальная жидкость (рис. 2, кривые 5 и 6). Значительное снижение трения хрящей наблюдается и для кремнийорганической жидкости, содержащей жидкие кристаллы (кривая 4). Отмечено, что и для синовиальной жидкости с увеличенным содержанием общего холестерина время затухания колебаний маятника увеличивается (кривая 7).

Позитивное влияние жидких кристаллов на величину силы трения хрящей подтверждается и для пары хрящ-стекло. Следует отметить, что

последовательная замена образцов хряща новыми, не подвергавшимися испытаниям, приводит к снижению коэффициента трения. Этот эффект наблюдается при смазке синовиальной жидкостью, вазелиновым маслом и полиметилсилоксановой жидкостью.

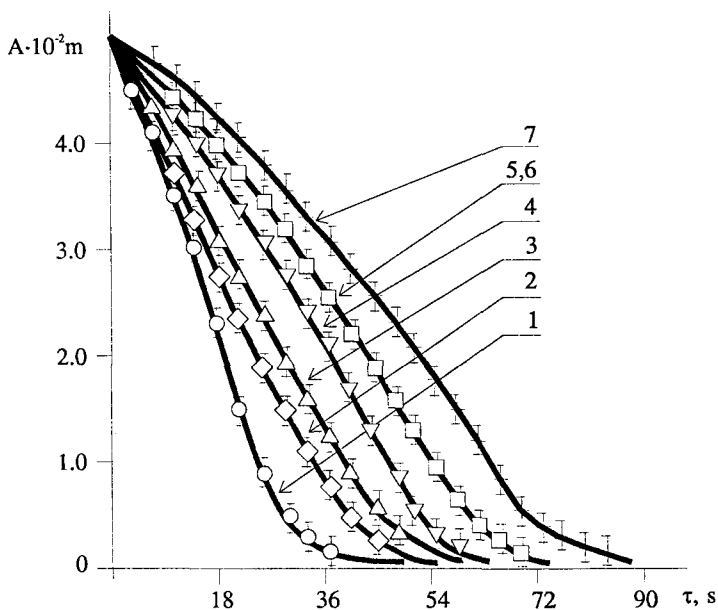


Рис.2. Кинетические зависимости амплитуды колебаний маятника (A) при трении хрящей в средах: 1- дистиллированная вода; 2- кремнийорганика; 3- псевдосиновия; 4- кремнийорганика + 2% жидких кристаллов; 5- псевдосиновия + 2% жидких кристаллов; 6- синовия с содержанием холестерина 0.9 ммоль/л; 7- синовия с содержанием холестерина 4.09 ммоль/л.

Доклинические испытания разработанных препаратов на животных также дали положительные результаты. Так, после интраартикулярного введения в пораженные суставы крыс псевдосиновиальной жидкости, содержащей жидкокристаллические соединения, наблюдается

сохранение поверхностной зоны хряща с четкими и ровными контурами равномерной толщины. Это убедительно свидетельствует об отсутствии механодеструкции хряща. В то же время в контрольной группе животных имеет место выраженный дистрофический процесс и механодеструкция хряща; хрящ имеет неровную поверхность с глубокими узурами и неравномерную толщину.

Таблица 1.  
Результаты радиоизотопного исследования диффузии эфиров холестерина (помеченных  $1,2 \text{ }^3\text{H}$ ) через кожу крыс

Длительность эксперимента, сутки	Радиоактивность препарата, распад/мин на 1 мг ткани				
	Суставной хрящ мышечков бедра	Суставная капсула	Печень	Почки	Кровь
1 1-я группа <sup>1</sup>	3.4±1	4.6±1	5.9±1	3.7±0.4	559±150
2-я группа <sup>2</sup>	20±15	37±20	35±13	34±13	972±420
3 1-я группа <sup>1</sup>	4.2±3	3.9±2	7.6±0.5	3.0±0.04	621±216
2-я группа <sup>2</sup>	32±17	46±21	53±9	32±8	287±135
5 1-я группа <sup>1</sup>	7.5±4	9.0±3	25±2	26±14	722±365
2-я группа <sup>2</sup>	33±17	28±1	80±0.4	43±17	294±147
7 1-я группа <sup>1</sup>	14±6	5.0±3	25±5	71±40	1267±620
2-я группа <sup>2</sup>	5.5±3	29±13	36±2	25±7	294±147

<sup>1</sup> - в условиях физиологической нормы;

<sup>2</sup> - в условиях адьювантного артрита.

По лубрикационному и хондропротекторному эффекту разработанные псевдосиновиальные жидкости, содержащие жидкокристаллические соединения холестерина, превосходили применяемый в клинической практике препарат "поливинилпирролидон". Для последнего оказался более характерным умеренно выраженный противовоспалительный, но не смазочный

эффект, о чем свидетельствуют клинические и экспериментальные данные других авторов [6,7].

Выраженное хондропротекторное действие разработанных псевдосиновиальных жидкостей в хронической стадии адьювантного артрита обнаружено и при его изучении в сопоставлении с "истинными" препаратами-хондропротекторами-румалон и артепарон.

Радиоизотопные исследования показали, что при внутрисуставном введении псевдосиновиальных жидкостей их активный жидкокристаллический компонент способен удерживаться на поверхности суставных хрящей в повышенных концентрациях в течение 14 дней, а также обладает хорошей чрезкожной диффузионной способностью, феноменом избирательного внутрисуставного транспорта и накопления на суставных поверхностях в зоне трения (см.табл.1). Последнее указывает на возможность неинвазивного введения разработанных средств в область пораженных суставов.

Таким образом, полученные результаты создают реальные предпосылки для создания принципиально новых лекарственных препаратов с выраженным хондропротекторным действием для эффективной защиты хрящей от деструкции при коллагеновых заболеваниях.

### Литература

1. Schacht E. Chondroprotection - a perspective // EULAR Bull. - 1986. - Vol.15, №.4. - P.128-132.
2. Talbott J.H., Altman R.D., Gottlieb N.L., Howell D.S. Chondroprotection // Seminars in Arthritis and Rheumatism. - 1987. - Vol.17, №.2. - P.1-2, 35-53.
3. Kupchinov B.I., Ermakov S.F., Rodnenkov V.G., Bobrysheva S.N., Beloenko E.D. The effect of liquid crystals on joint lubrication // Wear, Vol.171 (1994). P.7-12.
4. Камышников В.С., Колб В.Г. Клиническая биохимия. - Мн.: Беларусь, 1976.

5. Kupchinov B.I., Ermakov S.F., Rodnenkov V.G., Bobrysheva S.N., Beloenko E.D., Kestelman V.N. Role of liquid crystals in the lubrication of living joints // Smart Materials Structures, 2(1993). P.7-12.
6. Василенкайтис В. Искусственная синовиальная жидкость для суставов // Ортопедия и травматология - 1989. - № 10. - С.11-15.
7. Матулис А.А., Дадонене И.Г. Опыт лечения внутрисуставными лубрикантами ревматических заболеваний суставов // Всесоюзная конф. "Локальная терапия ревматических заболеваний": Тез. докл. -М., 1988. - С.16.