

УДК 615.847.8

ОЦІНКА ТА КОНТРОЛЬ ПРОНИКАННЯ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН В БІОЛОГІЧНІ ТКАНИНИ ПІД ДІЄЮ МАГНІТНОГО ПОЛЯ

Рогожніков Р. А., Терещенко М. Ф.

Національний технічний університет України

«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», Київ, Україна

E-mail: pb-rra@hotmail.com, agfarkpi@i.ua

Досліджено та системно проаналізовано процеси оцінки та контролю проникнення лікарських речовин в біологічні тканини під дією магнітного поля.

Основною задачею роботи є вдосконалення методів оцінки проникнення магнітного поля та лікарських речовин в біологічні тканини. Приведено математичну модель оцінки глибини проникнення лікарських речовин в біологічне середовище та експериментальні дослідження впливу параметрів магнітного поля на глибини проникнення лікарських речовин в біологічні тканини, з подальшим аналізом результатів. Детально розглянуто особливості математичної моделі проникнення лікарської речовини через кліткову мембрану та враховані фактори фізичних властивостей мембрани, параметрів магнітного поля, впливу змін температур та концентрація іонів. Запропонована модель дозволяє ефективно враховувати взаємодію різних факторів із значенням магнітної індукції. Висвітлено вплив дифузійних процесів для регулювання обміну речовин у клітинних системах та розглянуто їхню роль у прониканні лікарських речовин через шкіряні покрови. Представлено модель, що описує проникнення лікарських речовин в біологічні тканини через параметри магнітної індукції. Зазначено, що дослідження проникнення лікарських речовин в біологічні тканини є важливим для фармацевтичних досліджень та розробки нових методів доставки лікарських препаратів. Модель, представлена в роботі, може слугувати потужним інструментом для оптимізації параметрів систем магнітної терапії та поліпшення ефективності лікування.

Представлена методика дослідження проникнення лікарських речовин та проведення експериментів з оцінкою, вимірюванням глибини проникнення. Отримані результати досліджень можуть бути використані для подальшого вдосконалення методів магнітної терапії та розробки нових лікувальних стратегій.

Ключові слова: автоматизована система магнітної терапії; дифузійні процеси; магнітна індукція; глибина проникнення лікарських речовин; транспортні механізми клітини.

Вступ

Внаслідок постійного розширення можливостей медичних технологій та наукових досліджень, розробка та вдосконалення методів доставки лікарських речовин (ЛЧ) в біологічні тканини (БТ) стає стратегічно важливим завданням для сучасної медицини. Однією з інноваційних концепцій у цьому напрямку є застосування автоматизованої системи магнітної терапії (АСМТ), яка відкриває нові перспективи в контролі проникнення лікарських речовин у біологічні тканини [1, 2].

Магнітна терапія стала об'єктом пильної уваги завдяки своїй неінвазивності та потенційно високій ефективності в лікуванні різних захворювань [3]. Застосування магнітних полів дозволяє впливати на клітини, молекули та системи в організмі, сприяючи контрольованому відкриттю мембран і, отже, полегшуючи проникнення лікарських речовин. Автоматизована система магнітної терапії виходить за рамки традиційних методів, надаючи можливість програмування точних параметрів магнітного впливу, інтегруючи сучасні технології у процес доставки лікарських препаратів [4, 5].

Сутність автоматизованої системи полягає у вдосконаленні самого процесу магнітної терапії.

Це містить в собі не лише точне налаштування значень магнітного поля, але й здатність моніторингу проникнення лікарських речовин в клітини та тканини об'єкта. Такий контроль стає важливим елементом в забезпеченні ефективності та безпеки лікування, уникаючи можливих побічних ефектів та максимізуючи терапевтичний потенціал. У цій статті розглянуто ключові аспекти функціонування автоматизованої системи магнітної терапії, проведено моделювання та експериментальне дослідження на біологічних тканинах з метою визначення глибини проникнення лікарських речовин при використанні автоматизованої системи магнітної терапії, представлено результати досліджень, які підтверджують її переваги в області контролю проникнення лікарських речовин в БТ.

Для проведення моделювання використовувалися параметри взаємодії БТ із магнітним полем, та встановлена залежність, що описує взаємодію магнітного поля з речовинами в тканинах та розглянуто вплив параметрів автоматизованої системи магнітної терапії на проникнення лікарських речовин [6, 7]. Для вимірювання необхідних значень глибини на експериментальному дослідженні використовувався мікромметр.

Мета роботи. Робота полягає в дослідженні та системному аналізі процесу контролю проникнення лікарських речовин в біологічні тканини з використанням автоматизованої системи магнітної терапії.

Основні завдання роботи:

- створення математичної моделі глибини проникнення речовин під дією магнітного поля у біологічну тканину;
- проведення експериментального дослідження по оцінці впливу параметрів магнітного поля автоматизованих систем магнітної терапії (АСМТ) на показниках проникності лікарської речовини в біосередовище;
- обробка та аналіз отриманих результатів.

Опис математичної моделі глибини проникнення лікарської речовини у біологічну тканину. Здатність речовини проникати через шкірні покриви визначається її проникністю, яка визначається здатністю дифундувати через мембрани першого порядку. Ці мембрани, як правило, утруднюють проходження іонів, але пропускають нейтральні молекули з вираженими ліпофільними властивостями. Процес проникнення регулюється законом Фіка, який можна виразити за допомогою формули [8, 9]:

$$J_s = K_p \cdot \Delta C_s, \quad (1)$$

де J_s – потік надходження речовини; K_p – константа проникності; ΔC_s – різниця концентрацій по обидві сторони мембрани.

Р. Трегір, підбиваючи підсумки різноманітної інформації, викладеної в наукових джерелах, дійшов висновку, що у більшості випадків проникнення речовин через шкіру базується на законі Фіка та може бути математично виражено відповідним рівнянням [10, 11]:

$$J_s = \frac{K_m \cdot D_m}{\delta} \cdot \Delta C_s, \quad (2)$$

де K_m – коефіцієнт розподілу речовини між мембраною та розчинником; D_m – константа дифузії для розчиненої речовини в мембрані; δ – товщина мембрани.

У процесі проникнення розчиненої речовини через пори кліткової мембрани відзначається його напрямок від зовнішнього середовища всередину клітини. Важливо відзначити, що під час цього процесу речовина не утворює реакцій з іншими молекулами, а її рух спрямований відповідно до концентраційного градієнту [12]. Швидкість простої дифузії визначається температурою, властивостями розчиненої речовини та її ступенем ліпідної розчинності.

Згідно з рівнянням (3), яке було представлено фізіологом А. Фіком, швидкість дифузії може бути описана в контексті зазначених факторів [13]:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = -D \cdot S \cdot \lim_{l \rightarrow 0} \frac{C_1 - C_2}{D}, \quad (3)$$

де $\partial C / \partial t$ – швидкість дифузії (зміна концентрації, яка дифундує за одиницю часу t через площу S); D – коефіцієнт дифузії; S – площа мембрани; L – товщина мембрани; C_1 та C_2 – концентрація речовини по обидві сторони мембрани.

Додатково, важливо враховувати, що цей процес відіграє значущу роль у регулюванні та обміні речовин в клітинних системах. У процесі дифузії розчиненої речовини через кліткову мембрану, крім температури та властивостей речовини, важливими факторами є також розмір пор мембрани та її структурні особливості. Мембрани можуть мати різні типи пор, що впливає на проникнення різних молекул [14].

Зокрема, мембрани можуть мати селективні канали, які дозволяють певним речовинам пройти, або використовувати активні транспортні механізми для спрощення перенесення речовини. Окрім того, на процес дифузії може впливати наявність електричних чи хімічних градієнтів транспорту речовини через мембрану. Вивчення цих механізмів дифузії є важливим для розуміння регуляції внутрішньоклітинного середовища, обміну речовин та механізмів транспорту в клітинах. Розширене розуміння дифузійних процесів може бути використане в контексті фармацевтичних досліджень та розробки нових методів доставки лікарських речовин.

Проникність шкіри викликає значний інтерес у фізіотерапії, оскільки вона суттєво впливає на ефективність та терапевтичний результат різних методів лікування, зокрема фізико-фармакологічних, фізіологічних та бальнеологічних. Шкіра є найбільшим органом людського тіла та грає важливу роль у регулюванні обміну речовин, в тому числі при проникненні лікарських речовин та інших біологічно активних сполук. Процес проникнення може бути модельований за допомогою математичних рівнянь та числових методів, що дозволяє прогнозувати поведінку лікарських речовин у взаємодії зі шкірою. Це важливо для оптимізації дозування, розробки нових препаратів та покращення методів терапії.

З рівнянь (2) і (3), враховуючи параметри мембрани, вплив магнітного поля, температуру та концентрації іонів в БТ, отримуємо:

$$J_s = \frac{K_m D_m}{-\frac{\tau}{t} \ln \left(1 - \exp \left(\frac{-BSF \cos \alpha}{R(T(\tau))} \cdot \frac{u_k + u_{Na}}{u_k - u_{Na}} \right) \right)}, \quad (4)$$

де τ – стала часу відновлення мембрани; t – час дифузії в мембрані, яка пропорційна часу дії магнітного поля; B – магнітна індукція; S – площа контуру біологічної тканини, на яку діє апарат; A – кут між магнітною індукцією та нормаллю до контуру біологічної тканини; F – стала Фарадея; R – універсальна газова стала; $T(\tau)$ – температура; u_{Na} u_K – потенціали концентрації іонів натрію та калію.

Ця залежність дозволяє оптимізувати параметри системи магнітної терапії (магнітна індукція, час процедури тощо) для досягнення максимальної глибини проникнення лікарських речовин. Також модель враховує взаємодію різних фізичних та хімічних факторів, що впливають на проникнення лікарських речовин. Це дозволяє розробляти більш ефективні методи лікування та зменшувати можливі побічні ефекти [15].

Методика дослідження

Для початку було обрано автоматизовану систему магнітної терапії для проведення дослідів. Підстави для вибору такої системи включають наступні аспекти: вибрана система повинна мати можливість автоматичного керування та програмування для стабільного й точного підтримання значень магнітної індукції, частоти та часу експозиції; визначені параметри повинні бути налаштовуваними для можливості оптимізації проникання лікувальних речовин в тканини та вивчення впливу різних умов.

На основі аналізу було обрано систему “МІТ-МТ” (рис. 1).



Рис. 1. Автоматизована система магнітотерапії в складі МІТ-МТ

Максимальне значення магнітної індукції на поверхні аплікатора 25 – 30 мТл. Діапазон встановлюваних резонансних частот модуляції магнітного поля 0-100 Гц з дискретністю 0,1 Гц [16].

Наступним етапом було обрання лікарської речовини, що є важливим кроком у проведенні дослідження контролю проникнення в біологічні тканини за допомогою автоматизованої системи магнітної терапії. Для подальших досліджень обрано дві лікувальні речовини – діамантовий зелений та спиртовий розчин йоду.

Для збору даних було використано такі прилади:

1. Мікрометр для вимірювання глибини проникнення речовини в біологічну тканину.
2. Для вимірювання показника індукції магнітного поля – “Тесламетр універсальний 43205/1”.

У експерименті, згідно зі схемою, яку надано на рис. 2, було проведено такий послідовний про-

цес: після підготовки чотирьох біологічних зразків тканини до дослідження, на кожний з них була нанесена одна крапля розчину, який містив діамантовий зелений ($C_{27}H_{34}N_2O_4S$) та йод ($C_2H_5OH + 4I_2 + 6NaOH$).

Після цього були встановлені необхідні параметри для системи “МІТ-МТ”, такі як індукція магнітного поля, частота коливань та тривалість впливу. По завершенні цього процесу проводилася процедура терапії, яка передбачала розміщення індуктора на двох біологічних зразках. Після впливу індукторного випромінювача виконувалися розрізи та вимірювалася глибина проникнення речовини.

Результати дослідження

Було досліджено залежність глибини проникнення ЛЧ у біологічну тканину за допомогою автоматизованої системи магнітної терапії з різними параметрами індукції магнітного поля та часу впливу на зразок (табл. 1 – табл. 4).

Таблиця 1. Взаємозв'язок глибини проникнення введеної речовини та індукції магнітного поля на черв'яка (при часі $t = 15$ хвилин)

Індукція МП, мТл	Глибина введеної речовини, мм	
	№ 1	№ 2
0	0,35	0,35
20	0,85	0,65
23	1,5	1,35
26	1,8	1,55
30	2,3	1,8

Таблиця 2. Взаємозв'язок глибини проникнення введеної речовини та індукції магнітного поля на жирову тканину свині (при часі $t = 15$ хвилин)

Індукція МП, мТл	Глибина введеної речовини, мм	
	№ 1	№ 2
0	0,35	0,35
20	0,95	0,75
23	1,55	1,35
26	1,85	1,65
30	2,1	1,95

Таблиця 3. Взаємозв'язок глибини проникнення введеної речовини та індукції магнітного поля на черв'яка (при часі $t = 30$ хвилин)

Індукція МП, мТл	Глибина введеної речовини, мм	
	№ 1	№ 2
0	0,45	0,45
20	1	0,75
23	1,65	1,4
26	1,9	1,6
30	2,45	2

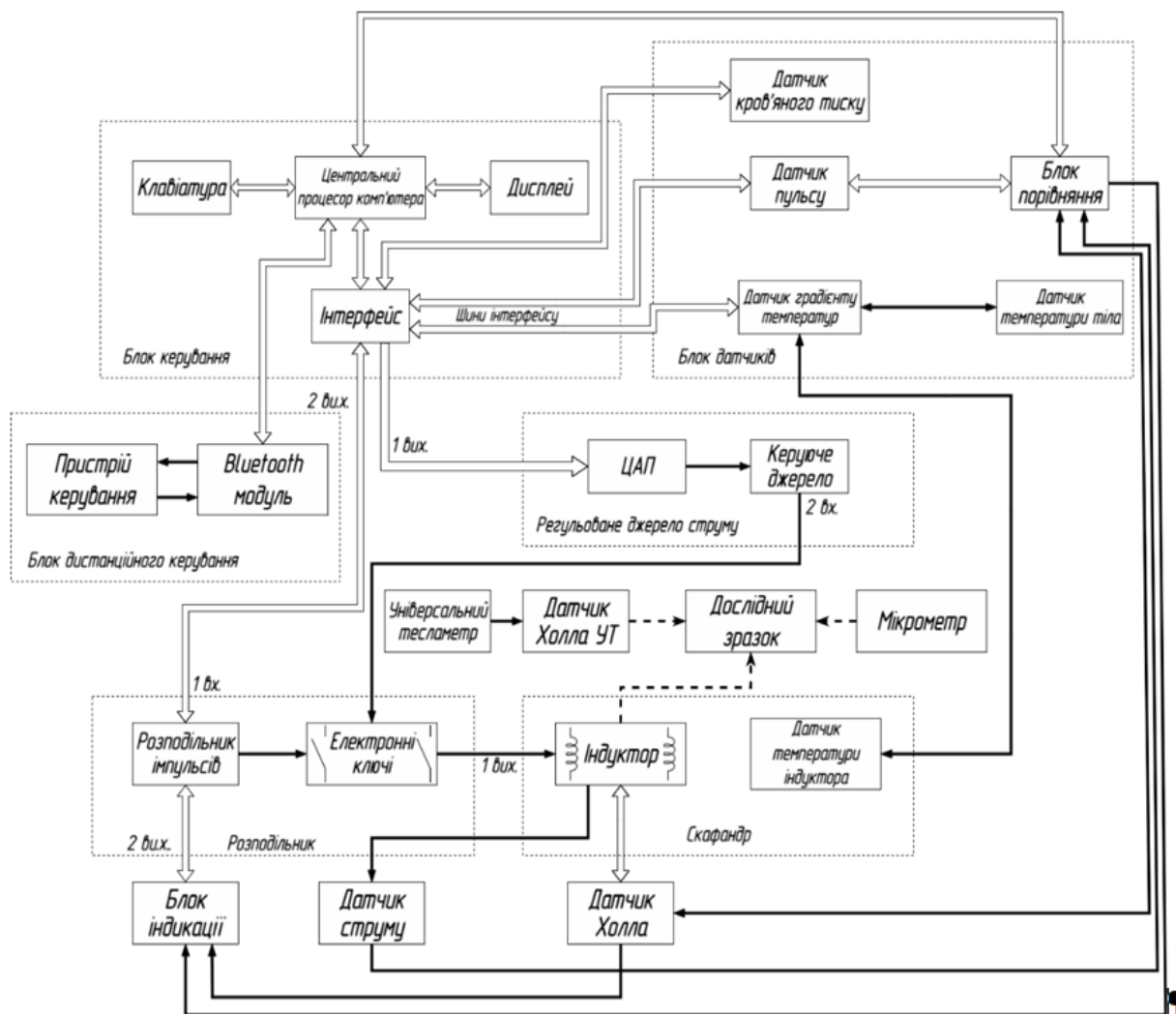


Рис. 2. Структурна схема експериментальної установки на основі АСМТ для визначення глибини проникнення лікарських речовин

Таблиця 4. Взаємозв'язок глибини проникнення введеної речовини та індукції магнітного поля на жирову тканину свині (при часі $t=30$ хвилин)

Індукція МП, мТл	Глибина введеної речовини, мм	
	№ 1	№ 2
0	0,45	0,45
20	1,15	1
23	1,7	1,5
26	2	1,8
30	2,6	2,1

В ході виконання дослідів були отримані наступні результати:

1. Зі збільшенням індукції магнітного поля спостерігається зростання глибини проникнення обох речовин (діамантового зеленого № 1 та йоду № 2) в обидва типи біологічних тканин (черв'яка № 1 і жирової тканини свині № 2);

2. Індукція магнітного поля і тривалість збурення впливають на глибину проникнення речовини, що може мати практичне значення для магніто-терапії та лікування захворювань.
3. Підвищення часу впливу (з 15 до 30 хвилин) також призводить до збільшення глибини проникнення речовин у біологічні тканини незалежно від типу тканини та використовуваної речовини.

Оцінка отриманих результатів

На графіках (рис. 3, рис. 4) зміну глибини проникнення речовини у БТ застосовано за допомогою створеного магнітного поля.

Спостерігається виражена динаміка збільшення проникності при зростанні значень магнітної індукції. Результати експериментів відображено на графіках, а також порівняно з розрахунками, виконаними за допомогою математичної моделі (4). Ці криві розраховано для різних лікарських речовин. Важливо зауважити, що в процесі експерименту викорис-

товувались неточні інструменти для вимірювання, що може вносити похибки у результати.

Розрахунки похибок було здійснено за виразом

$$\varepsilon = \left| 1 - \frac{\Delta I_{\text{виміряне}}}{\Delta I_{\text{розраховане}}} \right| \cdot 100\% . \quad (5)$$

Результати розрахунків наведено у табл. 5, які можуть бути основою для подальших досліджень

щодо застосування режимів полів при проведенні фізіотерапевтичних процедур.

Таблиця 5. Відносна похибка

Тривалість впливу, хв.	Відносна похибка ε , %	
	№ 1	№ 2
15	9,4074	12,4012
30	14,4672	8,3333

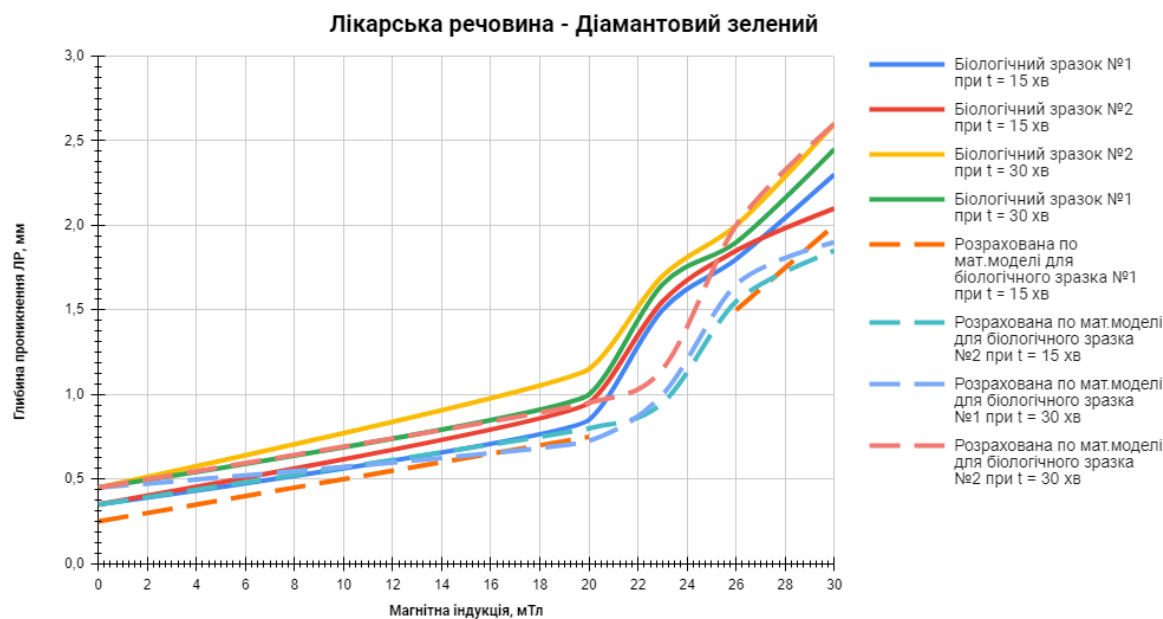


Рис. 3. Залежність глибини проникнення лікарської речовини № 1 (діамантовий зелений) у біологічний зразок (№1, №2) від величини магнітної індукції

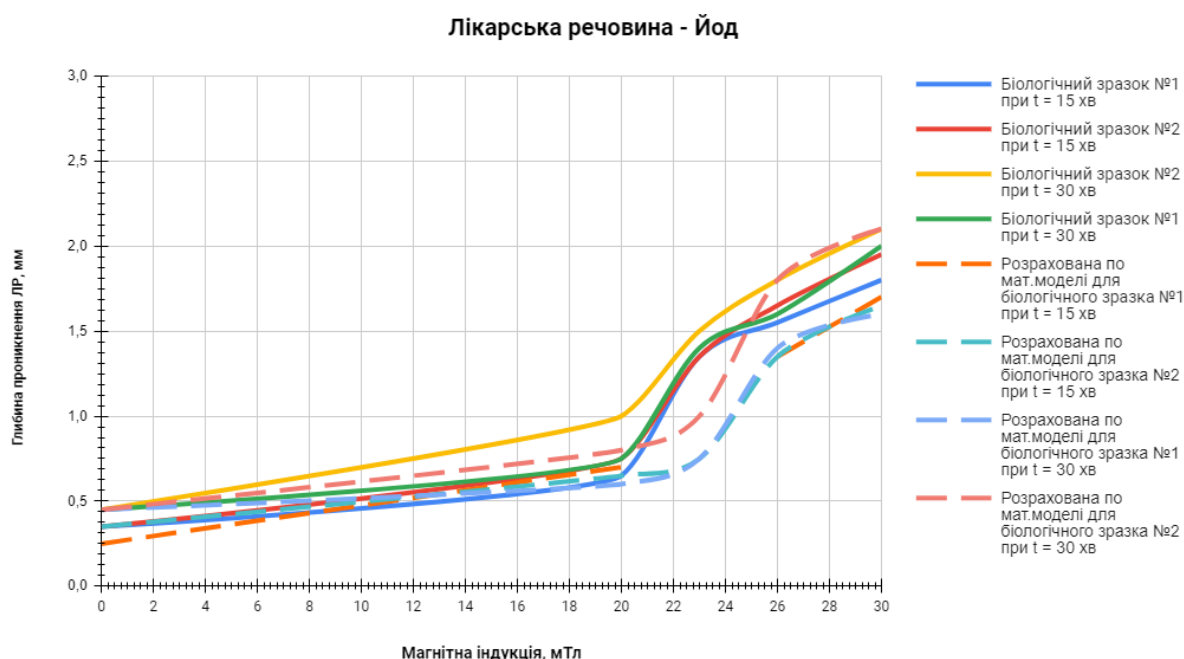


Рис. 4. Залежність глибини проникнення лікарської речовини № 2 (йод) у біологічний зразок (№1, №2) від величини магнітної індукції

Висновки

У роботі проведено дослідження проникнення лікарських речовин (діамантового зеленого та йоду), в біологічні тканини за допомогою автоматизованої системи магнітної терапії в складі МІТ-МТ. Вибір цієї системи був обґрунтований її здатністю до автоматичного керування та програмування, що забезпечує стабільне й точне введення магнітної терапії з налаштовуваними параметрами.

Експериментальна установка дозволила дослідити вплив різних параметрів, таких як індукція магнітного поля та час впливу, на глибину проникнення речовин в біологічні тканини. Результати показали, що зі збільшенням індукції магнітного поля спостерігається зростання глибини проникнення обох речовин у різні типи біологічних тканин.

Дослідження підтвердило, що індукція магнітного поля та час впливу мають суттєвий вплив на глибину проникнення лікарських речовин. Встановлено, що підвищення часу впливу призводить до збільшення глибини проникнення, що може мати практичне значення для розробки ефективних методів магнітотерапії та лікування різних захворювань.

Отже, отримані результати дослідження будуть корисними для подальшого розвитку методів магнітної терапії та вдосконалення систем автоматизованого контролю проникання лікарських речовин в біологічні тканини.

Література

- [1] М. Ф. Терещенко, Г. С. Тимчик, М. В. Чухраєв, А. Ю. Кравченко, *Ультразвукові фізіотерапевтичні апарати та пристрої: монографія*. Київ, Україна: Політехніка, 2018. <http://ela.kpi.ua/handle/123456789/25501>
- [2] М. Ф. Терещенко, В. Ю. Рудик, “Моделювання впливу змінних магнітних полів на параметри біологічних тканин”, *Вісник НТУУ «КПІ». Серія Приладобудування*, Вип. 41, с. 111–132, 2011.
- [3] D. Bobo, K. J. Robinson, J. Islam, K. J. Thurecht, & S. R. Corrie, “Nanoparticle-Based Medicines: A Review of FDA-Approved Materials and Clinical Trials to Date”, *Pharmaceutical Research*, vol. 33(10), 2373–2387, 2016. DOI: 10.1007/s11095-016-1958-5.
- [4] М. Ф. Терещенко, З. В. Кулик, “Багатофункціональні фізіотерапевтичні апарати комплексної дії”, *Вісник НТУУ «КПІ». Серія Приладобудування*, Вип. 40, с. 159-165, 2010.
- [5] М. Ф. Терещенко, Г. С. Тимчик, В. Ю. Рудик, М. В. Чухраєв, Т. О. Рудик. *Автоматизовані магнітотерапевтичні апарати: монографія*. Київ, Україна: КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2020. <https://ela.kpi.ua/handle/123456789/37587>
- [6] E. Guisasola, M. Vallet-Regí, & A. Baeza, “Magnetically responsive polymers for drug delivery applications”, in *Stimuli Responsive Polymeric Nanocarriers for Drug Delivery Applications*, vol. 1, pp. 143–168, 2018. DOI: 10.1016/B978-0-08-101997-9.00008-4.
- [7] M. Kanamala, W. R. Wilson, M. Yang, B. D. Palmer, & Z. Wu, “Mechanisms and biomaterials in pH-responsive tumour targeted drug delivery: A review”, *Biomaterials*, vol. 85, pp. 152–167, 2016. DOI: 10.1016/J.BIOMATERIALS.2016.01.061
- [8] J. Vandooren, Gh. Opdenakker, P. M. Loadman, D. R. Edwards, “Proteases in cancer drug delivery”. *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 97, pp. 144–155, 2016. DOI: 10.1016/J.ADDR.2015.12.020.
- [9] А. В. Кирилова, М. Ф. Терещенко, Г. С. Тимчик, В. Ю. Рудик, “Алгоритм автоматизованого оцінювання впливу ультразвуку на біологічну тканину”, *Вісник НТУУ «КПІ». Серія Приладобудування*, Вип. 5, с. 98-102, 2013.
- [10] М. Ф. Терещенко, Г. С. Тимчик, В. Ю. Рудик, Т. О. Рудик, *Високочастотні джерела змінних магнітних полів: монографія*. Київ, Україна: Політехніка, 2020. <https://ela.kpi.ua/handle/123456789/35984>.
- [11] P. C. Pandey, S. Shubhangi, A. S. Shelby, D. B. Ryan and R. J. Narayan, “Current Advancements in Transdermal Biosensing and Targeted Drug Delivery”, *Dermal and transdermal delivery of pharmaceutically relevant macromolecules, Sens. (Basel)*, vol. 19(5), 2019, 1028. DOI: 10.3390/s19051028
- [12] “Transdermal drug delivery systems: Skin perturbation devices”, in *Drug Delivery Systems*, 3rd edition. New York, USA: CRC Press, 2011, pp. 205–240.
- [13] N. A. Gujarathi та A. K. Sharma, *Topical and Transdermal Drug Delivery Systems Applications and Future Prospects*. New York: Apple Acad. Press, 2023.
- [14] A. Sieg, R. H. Guy, M. B. Delgado-Charro, “Noninvasive and minimally invasive methods for transdermal glucose monitoring”, *Diabetes Technol Ther.*, vol. 7, no. 1, pp. 174–197, 2005. DOI: 10.1089/dia.2005.7.174.
- [15] M. R. Prausnitz, S. Mitragotri, R. Langer, “Current status and future potential of transdermal drug delivery”, *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 3, is. 2, pp. 115–124, 2004. DOI: 10.1038/nrd1304.
- [16] A. Denet, V. Preat, “Transdermal Delivery of Timolol by Electroporation through Human Skin”, *J. Control. Release*, vol. 88, is. 2, pp. 253–262, 2003. DOI: 10.1016/S0168-3659(03)00010-5.

UDC 615.847.8

R. A. Rogozhnikov, M. F. Tereshchenko*National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute", Kyiv Ukraine***ASSESSMENT AND CONTROL OF THE PENETRATION OF DRUGS INTO BIOLOGICAL TISSUES UNDER THE INFLUENCE OF A MAGNETIC FIELD**

The processes of assessment and control of the penetration of drugs into biological tissues under the influence of a magnetic field are investigated and systematically analysed.

The aim of the work is to improve the methods for assessing magnetic field penetration and to develop new automated systems for optimising the penetration of drugs into tissues. The paper presents a mathematical model for estimating the depth of penetration of drugs into the biological environment and experimental studies of the influence of magnetic field parameters on the depth of penetration of drugs into biological tissues, followed by an analysis of the results. The features of the mathematical model of drug penetration through the cell membrane are considered in detail, and factors such as physical properties of the membrane, magnetic field parameters, temperature changes, and ion concentration are taken into account.

The proposed model allows to effectively take into account the interaction of various factors with the value of magnetic induction. The influence of diffusion processes on the regulation of metabolism in cellular systems is highlighted and their role in the penetration of drugs through the skin is considered. A model describing the penetration of drugs into biological tissues through the parameters of magnetic induction is presented. It is noted that the study of the penetration of drugs into biological tissues is important for pharmaceutical research and the development of new methods of drug delivery.

The model presented in this paper can serve as a powerful tool for optimising the parameters of magnetic therapy systems and improving the effectiveness of treatment. A methodology for studying the penetration of drugs and conducting experiments to assess and measure the depth of penetration is presented. The obtained research results can be used to further improve magnetic therapy methods and develop new treatment strategies.

Key words: automated system of magnetic therapy; diffusion processes; pharmaceutical research; magnetic induction; spectral dependence of magnetic induction; depth of penetration of drugs; magnetic induction; transport mechanisms.

*Надійшла до редакції
22 жовтня 2023 року*

*Рецензовано
11 листопада 2023 року*



© 2023 Copyright for this paper by its authors.
Use permitted under Creative Commons License Attribution 4.0 International (CC BY 4.0).