

При морфологическом исследовании эпифизарного хряща большеберцовой кости на протяжении всего периода исследования отмечалось превышение данных костей подопытных животных над соответствующими показателями интактных крыс. Так, общая ширина ростовой пластинки шире, чем в контроле, к 30 суткам на 4,59%. Расширение идет за счет зон пролиферирующих хондроцитов и дефинитивного хряща.

При исследовании химического состава обращает на себя внимание повышенное количество органических веществ, достигающее максимальных величин к 15 суткам, что совпадает с темпами гипергидратации и может быть связано с активацией ростовых процессов.

Таким образом, морфина гидрохлорид оказывает неблагоприятное воздействие на рост и развитие костей крыс. Выраженность этого воздействия зависит от дозы наркотика, длительности его введения и возраста подопытных животных. Наиболее подвержены влиянию морфина кости неполовозрелых крыс. Длительное применение одной и той же дозы наркотика приводит к повышению толерантности организма к нему и ослаблению остеотоксического действия наркотика.

Библиографический список

1. *Анохина И.П.* О некоторых механизмах толерантности к наркотикам // Актуальные вопросы наркоманий. - Омск, 1982. - С. 3-6.
2. *Виноградова Р.П., Цудзевич Б.А., Храпунов С.Н.* Физико-химические методы в биохимии. - Киев: Вища школа, 1986. - 287 с.
3. *Ковешников В.Г.* Зональное строение эпифизарного хряща // Антропогенетика, антропология и спорт. - Винница, 1980. - Т. 2. - С. 251-252.
4. *Ковешников В.Г. и др.* Сравнительный морфометрический анализ реакции костей крыс на дегидратацию и ожоговую травму // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. - 1989. - П. 97. - Вып. 7. - С. 47-53.
5. *Майский А.И. и др.* Биологические аспекты наркоманий. - М.: Медицина, 1982. - 256 с.
6. *Теппермен Дж., Теппермен Х.* Физиология обмена веществ и эндокринной системы (Вводный курс). - Мир, 1989. - 653 с.
7. *Meunier P., Eduard C., Bresset C.* Histomorphometric osseus dans l'insuffisance renale aigue et chronique. Les criteres de definition de l'osteomalacie // J.Urol Nephrol. -1975. -V.1, №12. -p. 931-940.
8. *Yamamoto H., Harris R.A., Loh H H, Way E.L.* Effects of morphine tolerance and dependence on Mg dependent ATPase activity of synaptic vesicles // Life sci. -1977.-V.20. -h. 1533-1539.

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ КОЛЛАГЕНА В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

М.В. Полонская, Л.С. Новикова

В последнее время наблюдается существенное увеличение количества больных с заболеваниями глаз [3]. Это связано с ухудшением условий окружающей среды, развитием новых производств, сырье и отходы которых пагубно влияют на роговицу и, проникая через нее, могут воздействовать на другие структуры глаза. Существенной причиной увеличения численности глазных болезней является также низкая эффективность многих лекарственных средств, недостаточная длительность их действия.

Поэтому одной из важнейших задач фармакологии является разработка новых лекарственных средств, которые смогли бы заменить устаревшие и неэффективные препараты и лекарственные формы. Их совершенствование происходит за счет расширения ассортимента лекарственных и вспомогательных веществ, интенсификации технологических

процессов и т.д. Внедрение в медицинскую практику новых вспомогательных веществ из класса полимеров сыграло поистине революционную роль в технологии лекарств, вызвало к жизни появление принципиально новых лекарственных форм [1, 7, 11, 15, 20].

Анализ специальной литературы показывает, что для приготовления глазных лекарственных форм широко применяются различные полимерные материалы, которые способствуют не только повышению терапевтической эффективности известных лекарственных форм, но и созданию новых [17]. В последние годы увеличилось число сообщений об использовании коллагена в медицинской и фармацевтической практике [2, 5, 6, 10, 23]. Это объясняется прежде всего современной тенденцией преимущественного применения в медицине биоадекватных природных полимеров вместо синтетических, а также рядом положительных с точки зрения технологии, физико-химических и биологических свойств коллагена. Области применения препаратов и изделий на основе коллагена в медицине представлены в табл. 1 [10].

Таблица 1

Лекарственные препараты и изделия на основе коллагена, применяемые в медицине

Лекарственные формы, изделия	Область применения
Пленка, мембрана	Раневые покрытия, глазные пленки, заменители роговицы
Губка	Раневые покрытия, гемостатические средства, тампоны, заменители кости
Порошок	Гемостатическое средство, вспомогательное вещество в лекарственных формах
Мазь, линимент	Дерматология, стоматология, хирургия
Раствор	Пролонгатор и растворитель лекарственных веществ, плазмозаменитель
Нити, волокна	Шовный материал, изготовление протезов, гемостатическое средство
Трубки	Протезы сосудов и других органов

Основное достоинство биополимера коллагена заключается в том, что он обладает большой сорбционной емкостью, способностью стимулировать процесс фибриллообразования и регенерацию поврежденных тканей. резорбироваться и утилизироваться организмом и постепенно высвобождать введенные в его состав лекарственные препараты. Последнее свойство коллагена особенно ценно для фармацевтической практики, так как позволяет создавать лекарственные формы пролонгированного действия [7, 10].

С 1974 года на кафедре технологии лекарственных форм 1 ММИ им Сеченова проводятся исследования по технологии лекарственных форм на основе коллагена, в результате которых разработаны два направления, позволяющие наряду с пленками и губками получать мази, свечи, растворы для инъекций, пролонгированные коллагеном. Одно из технологических направлений состоит в том, что коллаген после щелочно-солевой обработки подвергается низкотемпературному измельчению, вследствие чего он приобретает способность набухать в воде с образованием гелей, которые по свойствам близки к консистенции мазей и свечей; порошок может использоваться и как пролонгатор растворов для инъекций. Второе направление основано на солубилизации коллагена в водных растворах лекарственных веществ, имеющих одинаковые функциональные группы [5].

Коллаген может применяться в медицинской практике не только как вспомогательное вещество при изготовлении лекарств. Изучение сочетания лекарственных веществ с коллагеном позволяет создать за счет последнего препараты направленного действия (антикоагулянтные, усиливающие свертываемость крови, антибактериальные, стимулирующие регенерацию) [6]. Коллагеновые препараты применены в клинике в виде комбинированных коллагенсодержащих протезов для пластики артерий, вен, лечения инфицированных ран, в виде пленок, губок для закрытия раневых и ожоговых поверхностей кожи, трофических язв, ран, паренхиматозных органов для заполнения костных полостей [5, 6]. Имеются сведения об использовании коллагена и его дериватов для пластики мочевого пузыря, глазного дна, оболочки мозга, барабанной перепонки, печени, селезенки, мембран диализа, шовного материала [6].

В зависимости от концентрации коллагена получены растворы, мази, суппозитории, губки, в которых лекарственным средствам коллаген обеспечивает оптимальную биологическую доступность, длительность действия, безболезненность нанесения [5, 22]. Вязкость образующегося геля зависит от концентрации коллагена. Применение коллагена в концентрации 1% невозможно при приготовлении мазей, так как коллаген в этой концентрации представляет собой раствор: 5% гель коллагена – плотная масса, не подходящая для дерматологических мазей [2, 22]. Она может быть применена как основа для суппозитория [8]. Вязкость водных гелей коллагена в концентрации 2 - 4 % близка к вязкости гидрофильных основ для мазей с использованием синтетических полимеров [2, 7, 10]. Малая величина вязкости 2 - 4 % гелей коллагена определяет высокую скорость и полноту отдачи включенных в них лекарственных веществ. Сейчас с использованием водных гелей коллагена готовятся мази «Пирометкол», «Сульфакomag», «Витукол» и др. [5, 8].

В технологии глазных лекарственных форм особое место среди используемых полимеров коллаген занимает благодаря его большой биоадекватности тканям глаза, нетоксичности, увеличению длительности действия лекарственных средств. Роговица, склера, стекловидное тело, трабекула, стенки кровеносных сосудов глаза состоят из различных типов коллагена в сочетании с гликопротеинами, гликозаминогликанами и другими сопутствующими коллагену веществами [22]. Совокупность биологических свойств коллагена (отсутствие токсичности, антигенности, полная резорбция и утилизация в организме, стимуляция репаративных процессов) и его технологических свойств (высокая вязкость растворов, способность образовывать губки, пленки, гели, совместимость с лекарственными веществами) создает предпосылки для широкого использования коллагена в офтальмологии и медицине [10, 14, 15, 20].

В отличие от гидрофобных мазевых основ коллаген не токсичен для внутренних сред глаза, поэтому мази на основе коллагена могут применяться в до- и послеоперационном периоде [14]. На основе коллагена с большим успехом используют глазные мази, содержащие лиофилизированные апиларин и прополис, мазь «Хлорацид» (содержащая гидрокортизона ацетат, левомецетин), мазь, содержащая сульфацил-натрий и гидрокортизона ацетат, мазь с этиларахидонатом и др. мази [22]. Их готовят в асептических условиях с добавлением различных консервантов: нипагина, цитилпиридиния хлорида. Мази на основе коллагена обладают более высоким пролонгированным действием по сравнению с водными растворами [6, 10].

В последние годы широкое применение получили биологические покрытия на основе коллагена, которые обеспечивают нормальный процесс заживления повреждений роговицы, подавляют воспаление в зоне поражения, очищают поверхность глаза в зоне поражения, стимулируют регенеративные процессы роговицы. Покрытия из нативного коллагена обладают высокой гидрофильностью, биологической активностью и относительно коротким периодом резорбции, составляющим 6 - 8 часов [11, 12, 22]. Высокой фармакологической активностью обладают коллаген-медикаментозные комплексы. Как правило, медикаменты проникают в покрытие, благодаря его гидрофильным свойствам. Более эффективно покрытие

из нативного коллагена с высокопористой губчатой структурой, особенно при обширных, длительно не заживающих повреждениях роговицы [11].

Разновидностью биологических покрытий являются глазные пленки и колпачки. Накоплен значительный экспериментальный материал по применению коллагеновых пленок в офтальмологии [1, 7, 12, 14, 22]. Помимо аппликационного применения стерильные глазные лекарственные пленки могут быть имплантированы под тенонову оболочку глаза как изолированно, так и в комбинации с коллагеновой гемостатической губкой без каких-либо осложнений, с целью их максимального приближения к очагу кровоизлияния и создания наибольшей концентрации препаратов в ткани глаза [13]. Широкое применение нашли коллагеновые глазные пленки с пилокарпина гидрохлоридом, гентамицина сульфатом, гентамицина сульфатом и тримекаином, с канамицином и дексаметазона фосфатом и др. Пленки получают методом свободного испарения растворителя из 1% раствора коллагена, имеющего уровень pH 6,8 - 7,2 [6, 12, 22].

Для покрытия переднего отдела глаза при травмах, язвах, ожогах роговицы с целью предотвращения вторичного инфицирования рекомендованы к использованию глазные колпачки. Их получают путем центрифугирования раствора коллагена, осаждением белка органическим растворителем с последующей воздушной сушкой [7, 22].

При лиофильной сушке растворов коллагена получают сухие пористые пластинки губчатой структуры – коллагеновые губки, которые применяются для покрытия ран склеры [13]. В случае применения коллагеновой гемостатической губки отмечается общее усиление макрофагальной реакции [22]. Сетчатую оболочку отличает большая структурная сохранность в склере и в меньшей степени в пределах остова коллагеновой губки, в котором происходит активная пролиферация и активация фибробластов. Источником последних служат сосудистые стенки новообразованных капилляров. Коллагеновая гемостатическая губка оказывает стимулирующее воздействие на развитие соединительной ткани в ране. Губки с прополисом рекомендованы для использования в глазной практике в качестве биоадекватной повязки. Покрытия из сублимированного коллагена получили хорошую оценку при лечении блефаритов, аллергических конъюнктивитов путем аппликации препарата на глаз в течение 20 - 30 минут в день [13, 22].

Предложено использование коллагеновых гелей в качестве основы для контактных линз в целях коррекции зрения [19, 22]. Иногда в состав линз целесообразно вводить лекарственные вещества. Концентрация коллагена в геле 1 - 20%. Для стабилизации структуры коллагеновые линзы обрабатывают альдегидами, хромовыми кислотами, УФ- светом или γ - облучением. С целью увеличения механической прочности в состав линз вводится фибриллярный коллаген. Для повышения устойчивости линз к действию микроорганизмов добавляют водорастворимые полиоксисоединения: поливиниловый спирт, мукополисахариды, глюкозу, лактозу. Стерилизуют γ - облучением. Контактные линзы на коллагене имеют ряд преимуществ перед линзами из синтетических полимеров: структурное сродство с роговицей, физиологические и иммунологические свойства, примерно одинаковое соотношение белок/вода в линзах и роговице; высокая проницаемость для воды, углекислого газа, кислорода, что предотвращает нарушение обменных процессов в роговице при длительном ношении линз; легкость, гибкость, прозрачность [22].

На базе МНТК «Микрохирургия глаза» проводятся физико-химические исследования сополимера коллагена [18, 19, 20, 21]. На основании этого материала был создан целый ряд изделий из коллагена, таких как роговичные пленки, дренажи для антиглаукоматозных операций, искусственная радужка и искусственная задняя капсула [22]. В 1993 году в МНТК «Микрохирургия глаза» была разработана оригинальная технология хирургического лечения тяжелой сочетанной патологии роговой оболочки, радужки с применением сополимера коллагена.

Продукты деградации коллагена вызывают выраженную пролиферацию клеточных элементов и являются исходным материалом для синтеза собственного коллагена. Сохранившиеся коллагеновые волокна являются «стромой» для растущей грануляционной ткани. Сосуды как бы проникают в поры коллагена, а молодые клетки (гистоциты, полибласты, фибробласты) накапливаются в них, плотно примыкая к поверхности волокон [13].

Резюмируя вышесказанное, можно заключить, что коллаген широко используется в технологии глазных лекарственных форм – как традиционных, так и новых, а также изделий для офтальмологии (табл. 1). Наиболее целесообразно применение коллагеновой основы для лечения ожогов, ран, язв и других повреждений, требующих ускоренной регенерации тканей. Применение лекарственных средств на основе коллагена позволяет повысить эффективность фармакотерапии, снизить дозы лекарственных веществ при сохранении адекватного терапевтического действия за счет способности коллагена к пролонгированию, а при снижении концентрации действующих веществ приводит к вероятности уменьшения проявления их нежелательных побочных действий.

Библиографический список

1. *Алешаев М.И.* Имплантация интраокулярных линз из сополимера-коллагена при ранней хирургии травматической катаракты // Офтальмологический журнал - 1987. - № 2. - С. 89-93.
2. *Беспяткина Т.В., Иванова Л.А.* Изучение коллагеновых основ для мазей // Фармация. - 1987. - № 6. - С. 28-31.
3. *Гендролис А.-Ю.А.* Глазные лекарственные формы в фармации. - М.: Медицина, 1988. - С. 23
4. *Груша О.В., Истранов Л.П., Истранова Е.В. и др.* Влияние на внутриглазное давление растворов адреналина различной концентрации на коллагеновой основе // Офтальмологический журнал. - 1986. - № 5. - С. 309-311.
5. *Иванова Л.А.* Коллаген и его перспективы использования в технологии лекарственных форм // Фармация. - 1990. - № 1. - С. 81-83.
6. *Иванова Л. А., Сычеников И.А., Кондратьева Т.С.* Коллаген в технологии лекарственных форм. - М.: Медицина, 1984. - С. 112.
7. *Иванова Л.А., Королева В.Г., Контридзе В. С.* Фармакокинетические изучения интраокулярных пленок и колпачков на основе коллагена с гентамицина сульфатом // Фармация. - 1979. - № 4. - С. 31-34.
8. *Иванова Л.А.* Обеспечение основных требований, предъявляемых к лекарственным формам мазей и суппозиториям при использовании в их производстве коллагена как вспомогательного вещества // Научные труды ВНИИ фармации. - 1983. - Т. 21. - С. 155-159.
9. *Иванова Л.А., Абрамова Т.А., Попова З.С., Фетишова Э.В.* Кинетика высвобождения динатриевой соли дексаметазона фосфата и канамицина сульфата из глазных капель и пленок на основе коллагена // Фармация. - 1988. - № 2. - С. 24-26.
10. *Истранов Л.П., Истранова Е.В., Сычеников И.А.* Строение, свойства, направления использования коллагена в технологии лекарств // Фармация. - 1984. - № 5. - С. 76-79.
11. *Коренак Г.В., Чередниченко Л.П.* Биологические покрытия в лечении язвенных поражений роговицы // Офтальмологический журнал. - 1997. - № 3. - С. 205-203.
12. *Лапочкин В.И., Ромащенко А.Р.* Применение глазных коллагеновых пленок с эмоксипином и стрептодеказой в лечении геморрагических осложнений миопических глаз // Офтальмологический журнал. - 1995. - № 4. - С. 245-246.
13. *Мошетова Л.К., Исламов З.С., Гудова Н.В., Федоров А.А., Давыдов С.Ю.* Применение коллагеновой гемостатической губки при ранениях и разрывах склеры // Медицинский журнал Узбекистана. - 1990. - № 3. - С. 36-38.
14. *Мурадян Р.Г. и др.* Исследование биологически активных покрытий на основе коллагена // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 1995. - № 1. - С. 529-531.
15. *Прокофьева Т.Л., Мотеренков В.П., Колачев Л.И., Сергуняв С.П.* Лечебные коллагеновые покрытия в комплексном лечении проникающих ранений роговицы // Офтальмологический журнал. - 1992. - № 2. - С. 86-88.
16. *Сапоровский С.С.* Межслойная коллагенопластика как метод лечения эндотельно-эпителиальной дистрофии роговицы // Офтальмологический журнал. - 1992. - № 3. - С. 134-138.

17. *Тенцова А.И., Алюшин М.Т.* Полимеры в фармации. - М., 1985. - С. 7-8.
18. *Федоров С.Н. и др.* Первый опыт хирургического лечения тяжелой посттравматической патологии с использованием коллагеновых аллаимплантантов // Офтальмология. - 1996. - № 1. - С. 14-17.
19. *Федоров С.Н., Егорова Э.В., Тимошкина Г.Н.* Анализ клинико-функциональных результатов имплантации интраокулярных линз из сополимераколлагена // Офтальмохирургия. - 1994. - № 3. - С. 3-8.
20. *Федоров С.Н. и др.* Коррекция афакии методом имплантации ИОЛ из нового биосовместимого материала-сополимера коллагена // Офтальмохирургия. - 1993. - № 2. - С. 24-29.
21. *Федоров С.Н., Ашихмова С.Ю., Тимошкина Н.Т., Манцорф Ф.С.* Имплантация эластичных ИОЛ из сополимера коллагена на поверхность стекловидного тела при экстракции травматических катаракт // Офтальмохирургия. - 1994. - № 4. - С. 3-8.
22. *Чайковский Е.А., Истранов Л.П.* Коллаген в технологии лекарственных форм и изделий для офтальмологии // Фармация. - 1990. - № 4. - С. 81-83.

ПАТТЕРНОВАЯ БИОУПРАВЛЯЕМАЯ СИСТЕМА ЦВЕТОСТИМУЛЯЦИИ

*Ф.А. Пятакович, Т.И. Якунченко,
Н.И. Куриленко, Ю.И. Афанасьев,
Ю.Б. Хашана*

Неблагоприятные экологические факторы, социальная напряженность в обществе, большие информационные нагрузки, повышение ответственности в системах управления производством оказывают существенное влияние на психофизиологические процессы. Эти влияния могут вызвать эмоциональное напряжение, патологические сдвиги высшей нервной деятельности и функционального состояния сердечно-сосудистой системы.

В последние годы наряду с психофармакологическими средствами компенсации распространен аутотренинг, биоуправление с аппаратной обратной связью. При этом произвольная направленная модификация структуры электрофизиологических сигналов осуществляется с использованием непрерывной зрительной обратной связи: или в виде аналогового сигнала, или в виде изменяющейся полосы, зоны, светового пятна, окрашенного различным цветом, но точно соответствующего заданным параметрам регулирования [17].

Применение технических средств, позволяющих предъявлять информацию о физиологических функциях, не является единственным направлением инструментальных способов обучения приемам саморегуляции. Так, [4] был предложен прибор «Релаксатор», реализация терапевтического воздействия которого основана на принципах принудительного навязывания ритма.

Большое внимание уделяется разработке и внедрению методов направленной биокоррекции функциональных изменений центральной нервной системы человека. При этом обычно используют либо электрические импульсы, либо сенсорные заданной частоты, которые подаются в мозг посредством электродов, либо при помощи частотной фотостимуляции. Впервые [13, 2] реализовали подобный подход. Им удалось наблюдать специфический феномен, формирующийся за счет так называемых искусственных стабильных функциональных связей (АСФС).

Исследователи, занимавшиеся изучением физиологических эффектов фотостимуляции, обратили внимание на их связь с субъективным и объективным статусом испытуемых. Однако