

УДК 615.014:547.1-32-304.2

НОВЕЙШИЕ ДОСТИЖЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ, ОСНОВАННЫЕ НА ИСПОЛЬЗОВАНИИ КОЛЛАГЕНА

¹*М.М. Карасев, ¹М.А. Редина, ²О.В. Белоусова*

¹*Орловский государственный университет, г. Орел*

²*Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г. Белгород*

THE NEWEST ACHIEVEMENTS OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT BASED ON THE USE OF COLLAGEN

¹*M.M. Karasev, ¹M.A. Redina, ²O.V. Belousova*

¹*Oryol State University, Oryol*

²*Belgorod State National Research University, Belgorod*
E-mail: mikhailekarasev@yandex.ru

Работа посвящена обзору вариантов применения коллагена и материалов на основе коллагена в медицине и фармацевтической промышленности. Затронуты аспекты применения стерильного биопластического коллагенового материала «Коллост» в хирургии и варианты дальнейших направлений исследований биоматериалов на основе нереконструированного коллагена.

Ключевые слова: коллаген, «Коллост», биоматериал, репарация поврежденных тканей, лекарственные формы пролонгированного действия, антибиотики, степень набухания, поглощающая способность, высвобождающая способность.

Коллаген – фибриллярный белок, составляющий основу соединительной ткани организма и обеспечивающий ее прочность и эластичность. В соединительной ткани содержится от 1 до 9 % коллагена.

Коллаген относится к классу белков, именуемых склеропотеинами. Особенностью белков данного класса является их

The work is devoted to the review of the application of collagen and materials based on collagen in medicine and the pharmaceutical industry. We have taken into consideration the aspects of the use of “Collost” sterile bioplastic collagen material in surgery and options for further research areas of biomaterials on the basis of unreconstructed collagen.

Keywords: collagen, “Collost”, biomaterial, reparation of damaged tissues, pharmaceutical form of sustained action, antibiotics, degree of swelling, adsorptive capacity, releasing ability.

филогенетическое родство у разных видов животных и человека.

Термином «коллаген» называют специфические мономерные белковые молекулы и агрегаты этих молекул, которые образуют во внеклеточном матриксе соединительной ткани фибриллярные структуры (рис.1.).

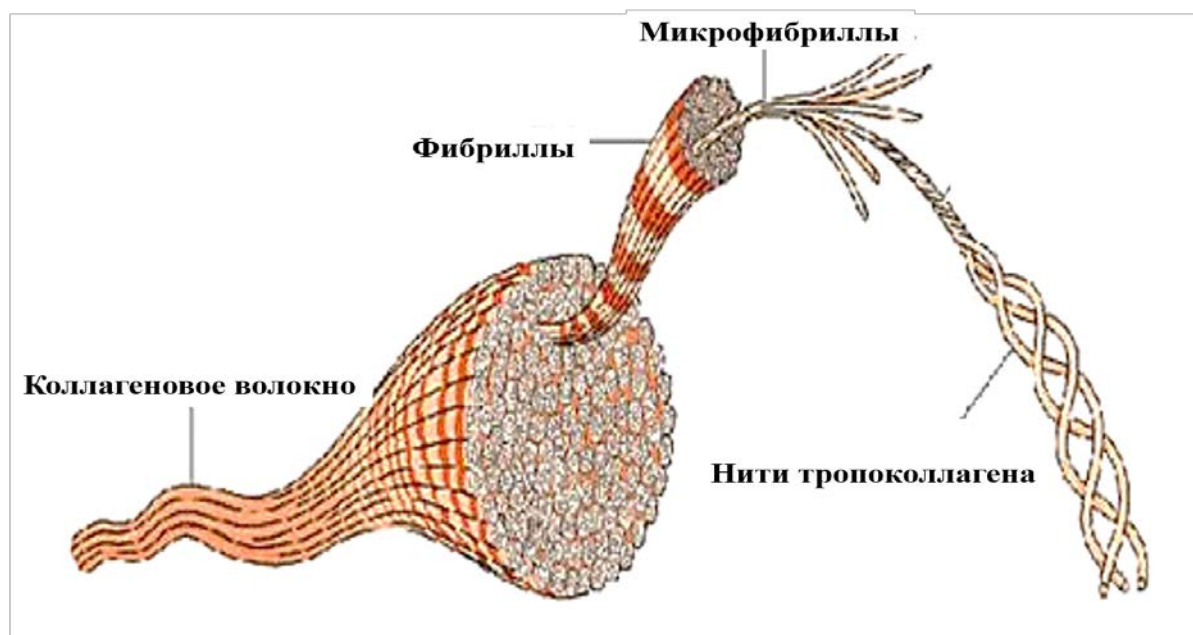


Рисунок 1 – Структура коллагенового волокна

В молекуле коллагена каждая третья аминокислота является глицином. Также для коллагена характерны аминокислоты, не встречающиеся в других белках, такие как оксипролин и оксилизин, содержание которых составляет 23% всего аминокислотного состава молекулы коллагена [1].

Пептидная цепочка молекулы коллагена, называемая α -цепью состоит из 1050 аминокислотных остатков и имеет молекулярную массу примерно 95 килодальтон (кД), масса всей молекулы составляет около 300 кД, тогда как длина макромолекулы – 280 нм, а диаметр – 1,4 нм. Установлено, что концевые участки α -цепей на N- и C-концах молекулы (телопептиды) имеют отличный от основной части аминокислотный состав: не содержат пролина и оксипролина, не имеют глицина в каждой третьей позиции и поэтому не принимают участия в образовании тройной спирали. Тем не менее, именно они играют важную роль в механизме полимеризации молекул, формировании межмолекулярных по-

речных связей, а также антигенных свойств коллагена.

Макромолекула коллагена представляет собой трехспиральную спираль, в которой три отдельные полипептидные цепи, свернутые в левовинтовую спираль, переплетаются в одну правовинтовую суперспираль (трехспиральная спираль). Тройную спираль молекулы коллагена стабилизируют водородные связи, имеющие межспиральный характер. Кроме того, она стабилизируется комплексом электростатических и гидрофобных связей, что подтверждается расшифровкой структуры отдельных цепей. Данная структурная модель молекулы, предложенная A.Rich и F.H.Crick в 1961 г., с некоторыми видоизменениями в настоящее время общепринята. Сложная трехспиральная молекула упорядочена таким образом, что свободные боковые цепи глицина каждой полипептидной цепи находятся внутри общей спирали, а кольца пролина, оксипролина и боковые группы аминокислот выступают наружу (рис. 2.).

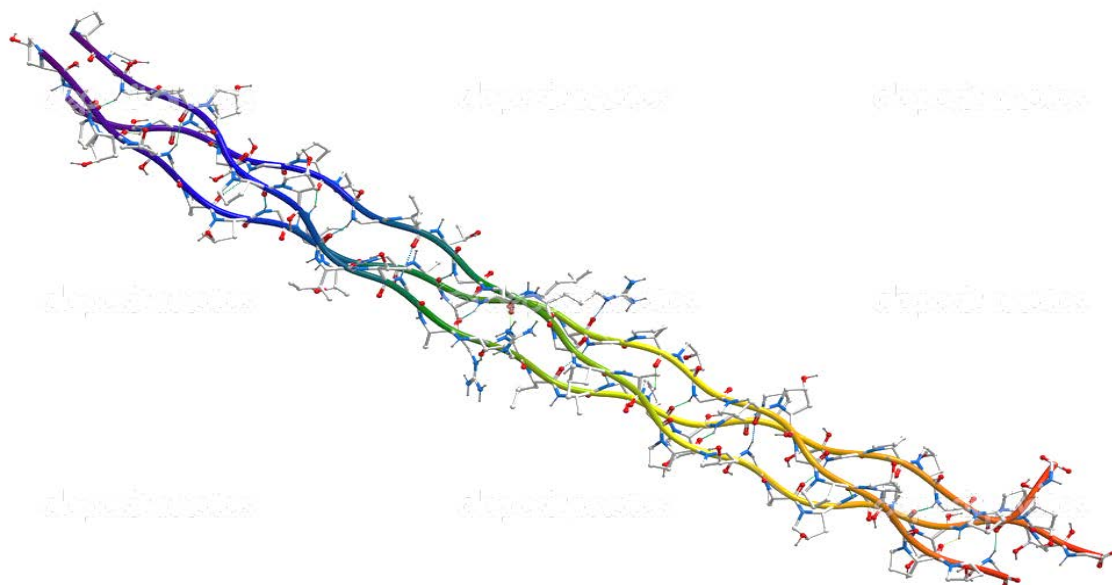


Рисунок 2 – Троично-спиральная модель молекулы коллагена

В соединительной ткани молекулы коллагена за счет межмолекулярных поперечных связей объединяются в фибриллы и волокна, образуя сложную морфологическую структуру.

Коллаген обладает рядом свойств, которые позволяют использовать его как биоматериал в фармацевтической промышленности:

- физико-механические – высокая прочность на разрыв, низкая растяжимость, ориентация волокон;

- физико-химические – контролируемое поперечное соединение дубящими веществами, влияющими на растяжимость, набухание, резорбцию; ионообменные функции за счет полупроницаемости мембран;

- биологические – низкая антигенность, стимуляция репарации поврежденных тканей, гемостатический эффект.

Коллагенсодержащее сырье представляет собой в основном соединительную ткань, состоящую из клеток, межклеточного вещества и волокон коллагенового характера; кроме этого, она содержит незначительное количество эластиновых и ретикулиновых волокон, а также проходящие кровеносные сосуды.

Наиболее часто сырьем для производства служит коллаген, получаемый в про-

цессе переработки шкур со шкур крупного рогатого скота. Его подвергают тщательной очистке, чтобы избавиться от компонентов, способных вызвать аллергические реакции и другие осложнения. Эти операции включают измельчение сырья, его предварительную обработку, экстракцию коллагена растворами кислот (уксусная) в присутствии пепсина или других протеаз, осаждение из экстракта и дальнейшую его тонкую очистку.

В фармацевтической и медицинской промышленности коллаген нашел широкое применение. На его основе разработаны различные лекарственные формы (мягкие и жидкие), специальные пластыри и губки (губка гемостатическая коллагеновая, губка коллагеновая с метилурацилом, губка коллагеновая с сангвиритрином и др.), а также разнообразные средства для быстрой остановки кровотечений (средства местного гемостаза), изделия медицинского назначения для лечения ран, ожогов, трофических язв, пролежней и других дефектов мягких тканей различного генеза.

Коллагеновые покрытия создают оптимальные условия для заживления раны, за счет чего процесс воспаления протекает в физиологически допустимых пределах, сокращаются сроки заживления ран, что подтверждается успешным применением кол-

лагеновых материалов для лечения ожогов и ран. Коллаген способен снижать активность протеолитических ферментов (в частности, матриксных металлопротеиназ) в ране, стимулируя тем самым формирование грануляционной ткани. Современные коллагеновые покрытия применяются для лечения хронических ран на стадии экссудации, грануляции и эпителизации у пациентов с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей, в т. ч. и у пациентов с синдромом диабетической стопы (СДС) [1].

Перевязочные материалы на основе коллагена позволяют заживлять раны различной глубины и степени сложности, а также длительно незаживающие раны. Это обусловлено тем, что коллаген благодаря сохраненной структуре волокна не только стимулирует свойственный организму естественный процесс заживления, но и способствует быстрому и эффективному росту новой полноценной ткани на месте дефекта, выступает в качестве матрицы для направленной тканевой регенерации: фибробласты, кровеносные и лимфатические сосуды, нервные волокна из окружающей здоровой ткани, внедряясь в коллагеновую матрицу, распространяются строго по ней.

Особый интерес в направлении лечения трофических долго незаживающих ран представляет коллагеновый имплантат – «Коллост». Он был разработан сотрудниками ГУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи РАМН» совместно с российской фирмой ЗАО «Био-Фармахолдинг» и фармацевтическим институтом «Gentili» (Пиза, Италия) при участии ООО «Ниармедик плюс». «Коллост» представляет собой стерильный биопластический коллагеновый материал с полностью сохраненной волокнистой структурой, предназначенный для репарации поврежденных или патологически измененных тканей [3].

Когда имплантат связывается с раной, фибробласты из окружающих тканей мигрируют к нему и вторгаются в коллагеновые волокна. Создается переходный матрикс, который стимулирует иммунную систему организма и активацию гранулоци-

тов, макрофагов и фибробластов, улучшает перенос факторов роста, высвобождаящихся из клеток, усиливает миграцию фибробластов и пролиферацию эпителиальных клеток. Продуцируются новые коллагеновые волокна, заполняющие полость в области имплантации, а сам имплантат, постепенно рассасываясь, замещается собственной аутотканью.

Экспериментальными исследованиями было доказано, что ответной реакцией организма на имплантацию «Коллоста» является выброс большого количества макрофагов, тучных клеток, цитокинов в область вмешательства. Ангиогенез в ложе раны происходит с вращением фибробластов и депозицией внеклеточной матрицы. «Коллост» играет ключевую роль в обеспечении необходимой структурной поддержки, способствует направленной миграции клеток по биологической матрице с постепенным замещением её фибробластами. Активность фибробластов способствует восстановлению непрерывности и укреплению репарированной ткани.

Эпителиальные клетки пролиферируют с краев раны и мигрируют вдоль раневой поверхности. Экспериментальные *in vitro* и *in vivo* исследования показали, что имплантация коллагена поддерживает рост эпителиальных клеток в процессе заживления раны [4].

Помимо перевязочных средств и имплантов, на основе коллагена создаются всевозможные лекарственные формы пролонгированного действия: пленки, мази, капсулы, суппозитории, жидкие лекарственные формы. Пролонгирующий эффект объясняется равномерным распределением сравнительно малых молекул лекарственных и биологически активных веществ между макромолекулами коллагена и с постепенным освобождением их как за счет диффузии, так и за счет медленного лизиса коллагена. Коллаген, как и другие биологические полимеры, способен образовывать комплексы с различными лекарственными веществами, что способствует увеличению направленности их действия. Эта существенная особенность коллагена дает возможность усиливать свертывание

крови, стимулировать восстановление соединительной ткани, оказывать более выраженный антибактериальный эффект и др.

Таким образом, открываются широкие перспективы для лекарственных препаратов пролонгированного действия. При этом коллаген или другие биополимеры играют для лекарственного средства роль депо.

На данный момент изучены комплексы коллагена со многими веществами. Например, комплекс гепарина с коллагеном, в котором коллаген утрачивает свою тромбогенную природу, обладает пролонгированным антикоагуляционным эффектом за счет прочных ковалентных связей, образующих данный комплекс. В крови агрегаты молекулы гепарин-коллагена активно функционируют до тех пор, пока белковая часть комплекса полностью не деградирует, после чего гепарин инактивируется обычным путем [2].

Существенное значение также имеет взаимодействие коллагена с антибиотиками, так как коллаген не только пролонгирует действие антибиотиков, но и снижает их токсичность в ряде случаев.

Было установлено, что коллагеновые препараты, содержащие линкомицин, при введении сохраняют антибиотик в окружающих тканях 23 - 25 суток. На этом принципе сейчас основаны лекарственные средства с увеличенными сроками бактериального воздействия на микробную флору, применяющиеся при лечении остеомиелита, лейшманиозных язв, бронхиальных

свищей, при пластике кровеносных сосудов в условиях инфекции.

Однако, возвращаясь к вышеназванному коллагеновому материалу «Коллост», весьма интересным направлением исследований является определение степени набухания данного изделия, в особенности мембран размеров 50×60×1,5 мм и 20×30×0,7 мм, а также их способности поглощать и образовывать комплексы с лекарственными веществами и, соответственно, скорости высвобождения лекарственных веществ из мембраны. Эти направления обусловлены следующими моментами:

– коллаген, из которого состоит «Коллост» – является ограниченно-набухающим высокомолекулярным соединением, относящимся к коллагену 1 типа, но данных по его степени набухания в доступной литературе не обнаружено;

– предварительная подготовка мембран перед применением подразумевает замачивание в физиологическом растворе, либо в растворе антибиотика/антисептика на срок не менее 20 минут с целью набухания, придания эластичности мембране для оптимального конструирования и создания депо антибиотика в матрице;

– длительность нахождения покрытия в дефекте и длительные сроки деградации мембраны с постоянным поддержанием влажной среды и наличия антибактериального средства в ране.

Выводы

Уникальные физико-химические, физико-механические и биологические свойства коллагена позволяют широко использовать его в качестве вспомогательного вещества при производстве пролонгированных лекарственных форм, в качестве гемостатического средства и матрицы для направленной тканевой регенерации в виде мембран, губок, покрытий, а также в качестве компонента сложных комбинированных лекарственных систем, включающих депо-матрицу на основе коллагена, лекарственное вещество (или комбинацию веществ) и модулятор высвобождения. К тому же, сам коллаген ввиду своей «типовой» специфичности как высокомолекулярное соединение обладает высоким потенциалом для фармацевтической разработки.

Библиографический список

1. Бегма А.Н., Бегма И.В. Оценка эффективности применения коллагеновых губок в лечении хронических ран различной этиологии // Главная медицинская сестра. 2014. №3. С. 56-64.

2. Кондашевская М.В. Современные представления о роли гепарина в гемостазе и регуляции ферментативной и гормональной активности. Лаборатория иммуноморфологии воспаления, группа функциональной морфологии стресса НИИ морфологии человека РАМН // Вестник РАМН. – 2010. – № 7. – С. 35-43.

3. Нестеренко В.Г., Сафоян А.А., Суслов А.П. Коллост – биологическая коллагеновая матрица для репарации поврежденной кожи // Тез. 2 Всерос. конгр. дерматовенерологов. – СПб., 2007.

4. Применение биопластического материала Коллост для лечения раневых дефектов у пациентов с осложненными формами синдрома диабетической стопы // Под ред. проф. Б.С. Брискина / МЗСР РФ ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет». – М., 2014.

* * *

Карасев Михаил Михайлович – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии ФГБОУ ВПО «Орловский государственный университет», г. Орёл. Область научных интересов: фармакоэкономика, фармацевтическая логистика, фармацевтическая технология. E-mail: mikhailkarasev@yandex.ru.

Редина Маргарита Андреевна – студентка пятого курса Медицинского института ФГБОУ ВПО «Орловский государственный университет», г. Орёл. Область научных интересов: фармацевтическая технология.

Белоусова Ольга Викторовна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры управления и экономики фармации ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород. Область научных интересов: фармацевтический менеджмент, фармакоэкономика, фармацевтическая технология.