УДК 619:615:617.7

DOI: 10.31279/2222-9345-2018-7-31-27-29

В. Н. Шахова

Shakhova V. N.

СЕЛЕКТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОСТУПЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В ТКАНИ ГЛАЗА ЧЕРЕЗ ГЕМАТООФТАЛЬМИЧЕСКИЙ БАРЬЕР

SELECTIVE CHANGES IN THE ACHIEVEMENT OF MEDICINAL SUBSTANCES IN THE EYE TISSUE THROUGH THE HEMATOOPHTHALMIC BARRIER

Основной целью разработки офтальмологических лекарственных форм является достижение требуемой концентрации препаратов в месте абсорбции и поддержание ее в течение достаточно длительного времени, что, в свою очередь, способствует меньшей частоте применения. Причиной отсутствия необходимой концентрации является: проблема низкой биодоступности лекарственного вещества после нанесения на глазное яблоко, сложная анатомическая структура глаза, малая абсорбирующая поверхность, липофильность эпителия роговицы, связывание лекарственного средства с белками, содержащимися в слезной жидкости, низкая емкость конъюнктивального мешка. После системного применения концентрация лекарственных веществ в жидкостях и тканях глаза также невысокая. Это связано с наличием гематоофтальмического барьера и большого объема неваккуляризованных тканей. Функциональное состояние биологических барьерных образований глаза играет существенную роль в механизме развития воспаления. Проницаемость тесно связана с процессами метаболизма тканей глаза и состоянием его сосудистой системы, поэтому при воспалении гематоофтальмический барьер нарушается. Степень и характер нарушений зависят от действия биологических активных веществ, электролитов крови, микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности на сосудистую оболочку глаза. Это действие может быть не только рефлекторным, но и непосредственным, когда указанные агенты проникают через барьер во внутреннюю среду глаза.

Ключевые слова: гематоофтальмический барьер, концентрация, проницаемость, лекарственные средства, увеиты, ириты, ниосомы, сосудистая оболочка.

The main goal of the development of ophthalmic dosage forms is to achieve the required concentration of preparations at the absorption site and maintain it for a sufficiently long time, which, in turn, contributes to a lower frequency of use. The reason for the lack of the required concentration is: the problem of low bioavailability of the drug substance after application to the eyeball, the complex anatomical structure of the eye, the small absorbent surface, the lipophilicity of the corneal epithelium, the binding of the drug to the proteins contained in the lacrimal fluid, the low capacity of the conjunctival sac. After systemic use, the concentration of drugs in the fluids and tissues of the eye is also low. This is due to the presence of a hematoophthalmic barrier and a large volume of non-vascularized tissues. The functional state of biological barrier eye formations plays an important role in the mechanism of inflammation development. Permeability is closely related to the processes of the metabolism of the eye tissues and the state of its vascular system, so when the inflammation the hemato-ophthalmic barrier is broken. The degree and nature of the disturbances depend on the action of biological active substances, blood electrolytes, microorganisms and products of their vital activity on the vascular membrane of the eye. This action can be not only reflex, but also direct, when these agents penetrate the barrier into the inner environment of the eye.

Key words: hematoophthalmic barrier, concentration, permeability, drugs, uveitis, iritis, niosomes, vascular membrane.

Шахова Валерия Николаевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры терапии и фармакологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет» г. Ставрополь
Тел.: 8-918-768-53-27
E-mail: lerik_perev@mail.ru

Shakhova Valeriya Nikolaevna – Ph.D of Biological Sciences, Associate Professor of Department of Therapy and Pharmacology FSBEI HE «Stavropol State Agrarian University» Stavropol
Tel.: 8-918-768-53-27
E-mail: lerik_perev@mail.ru

Воспалительным заболеваниям сосудистой оболочки глаза – иритам, иридоциклитам, увеитам – принадлежит значительное место среди причин, вызывающих слепоту и инвалидность. Воспалительный процесс в сосудистой оболочке может быть вызван инфекционными, аллергическими, физиологическими факторами. Этиология увеитов и до сегодняшнего дня является весьма сложной проблемой офтальмологии, имеющей первостепенное значение для диагностики, лечения, прогноза и профилактики этого заболевания [1].

Разработка офтальмологических препаратов является одной из наиболее важных и широко развитых областей фармацевтической технологии в течение десятков лет. Основной причиной постоянного интереса ученых к этим лекарственным формам является проблема низкой биодоступности лекарственного вещества после нанесения на глазное яблоко. Среди других причин: сложная анатомическая структура глаза, малая абсорбирующая поверхность, липофильность эпителия роговицы, метаболизм, ферментация, связывание лекарственного средства с белками, содержащимися в слезной

жидкости, и защитными механизмами, то есть образование слез, мигание и поток вещества через носоглоточный канал [2]. Низкая емкость конъюнктивального мешка и вышеупомянутые защитные механизмы вызывают снижение концентрации лекарственного средства в месте применения и сокращают время, в течение которого активный ингредиент остается в месте введения [3].

После системного применения концентрация лекарственных веществ в жидкостях и тканях глаза также невысокая. Это связано с наличием гематоофтальмического барьера и большого объема невазкуляризованных тканей (роговица, хрусталик, стекловидное тело) [4].

В глазном яблоке существует ряд структур, защищающих сетчатку и оптические среды от изменений в составе плазмы крови, – гематоофтальмический барьер. Он включает две важнейшие системы, одна из которых отделяет от крови нервную ткань сетчатки, а другая регулирует обмен между кровью и внутриглазной жидкостью. В передних отделах глаза – это отростки цилиарного тела, секретирующие внутриглазную жидкость. В задних отделах глаза имеются два участка, где происходит обмен веществ между сетчаткой и кровью: эндотелий ретинальных капилляров отделяет кровь от внутренних слоев сетчатки, а пигментный эпителий разделяет ее наружные слои и хориокапилляры. Стекловидное тело располагается между передним и задним отделом гематоофтальмического барьера и аккумулирует вещества, проникающие внутрь глаза [5].

Основной целью разработки офтальмологических лекарственных форм является достижение требуемой концентрации лекарственного средства в месте абсорбции и поддержание его в течение достаточно длительного времени, что, в свою очередь, способствует меньшей частоте применения [2, 3, 6].

В этом отношении особого внимания заслуживает проницаемость гематоофтальмического барьера. Функциональное состояние биологических барьерных образований глаза играет существенную роль в механизме развития воспаления. Проницаемость тесно связана с процессами метаболизма тканей глаза и состоянием его сосудистой системы, поэтому при воспалении гематоофтальмический барьер нарушается. Степень и характер нарушений зависят от действия биологических активных веществ, электролитов крови, микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности на сосудистую оболочку глаза. Это действие может быть не только рефлекторным, но и непосредственным, когда указанные агенты проникают через барьер во внутреннюю среду глаза [4, 5].

Установлено, что при развитии клинических симптомов воспаления в переднем отделе сосудистого тракта наблюдается резкое увеличение проницаемости гематоофтальмического барьера для флуоресцеина. Об этом свидетельствует не только увеличение красителя в глазах,

но и своеобразный характер и ускоренное время поступления его в камеру. Также изучены существенные возрастные изменения проникновения меченого сульфата в водянистую влагу глаза. В молодом возрасте проницаемость гематоофтальмического барьера и поступление сульфата значительно выше, чем у взрослых особей [4].

Как известно, сосудистая система особенно подвержена различным гиперергическим изменениям. Особенности сосудистой оболочки – тесное взаимодействие стенок сосудов с кровью, медленный ток, непрерывная экспозиция их по отношению к различным вредным агентам, циркулирующим в крови, – создают условия для возможной сенсibilизации стенок сосудов и последующей дезорганизации их, обуславливающей повышенную проницаемость капилляров. Большинство авторов полагают, что воспаление глаза и появляющаяся гиперемия, то есть увеличение просвета сосудов в связи с растяжением их стенок, создают благоприятные условия для более легкого проникновения новых порций чужеродных веществ (белка, микроорганизмов) из крови в переднюю камеру. Известно, что расширение капилляров всегда сопровождается увеличением их проницаемости по отношению к коллоидам, причем сама стенка может остаться неповрежденной. Другие исследователи считают, что действие некоторых физиологически активных продуктов обмена воспаленной ткани является причиной расширения капилляров. Обусловленное этими и другими факторами повышение проницаемости гематоофтальмического барьера может стать одной из важнейших причин в наступлении патологических изменений. Защитная способность барьера нарушается. В ткань глаза, его питательную среду начинают проникать чужеродные вещества, микроорганизмы, токсины, которые могут сыграть роль разрешающего фактора и вызвать в сенсibilизированных тканях гиперергическое воспаление различной интенсивности, характера течения и исхода. Необходимо отметить, что возможно нарушение проницаемости гематоофтальмического барьера и в клинически интактных глазах. Это объясняется влиянием местной циркуляции (кровообращение в сосудах), воздействием веществ, циркулирующих в крови (ацетилхолин, гистамин, ферменты, активные белки, продукты нуклеинового обмена и т. д.), или влиянием нервной регуляции. Необходимо указать, что эти факторы выступают комбинированно. Характер комбинаций в каждом отдельном случае различен, но при этом доминирующее значение, иногда даже исключительное, имеет рефлекторное воздействие воспалительного очага на сосудистые реакции и обмен веществ интактного глаза [4, 5].

Полученные данные представляют определенный интерес и с практической стороны. Надо полагать, что тщательное наблюдение за проницаемостью гематоофтальмического ба-

рьера у лиц с воспалением переднего отдела сосудистого тракта позволит установить степень, характер воспалительного процесса, оценить эффективность проводимых лечебных мероприятий и иметь правильное представление о сроках выздоровления, прогнозе болезни и наметить пути предупреждения рецидивов [4].

Основной целью конструирования микро- и нанокapsулированных форм лекарственных веществ является преодоление биологических барьеров (гематоофтальмический барьер, кишечная стенка и др.). Для этого идеально подходят нисомы. Они химически устойчивы, со-

стоят из неионных поверхностно-активных веществ, двухслойных носителей, используемых как для гидрофильных, так и для гидрофобных частиц, без недостатков липосом (химическая нестабильность, окислительная деградация фосфолипидов и дороговизна природных фосфолипидов) [2, 6, 7, 8]. Более того, эти биodeградируемые, биосовместимые и неиммуногенные носители продлевают период времени контакта между лекарственным средством и тканями глаза, что, в свою очередь, увеличивает биодоступность лекарственного средства [3, 8].

Литература

1. Сотникова Л. Ф. Диагностика, лечение и профилактика рецидивирующего увеита лошади : автореф. дис. ... д-ра ветер. наук. М., 2004. 38 с.
2. Nisha S., Deepak K. An insight to ophthalmic drug delivery system // International Journal of Pharmaceutical Studies Research. 2012. Vol. 3, № 2. P. 9–13.
3. Ophthalmic Drug Dosage Forms: Characterisation and Research Methods / P. Baranowski, B. Karolewicz, M. Gajda, J. Pluta [Электронный ресурс] // The Scientific World Journal. 2014. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/861904> (дата обращения: 01.08.2018).
4. Физиология и патология гистогематических барьеров / под ред. Л. С. Штерн. М., 1968. 431 с.
5. Кацнельсон Л. А., Форофонова Т. И., Бунин А. Я. Сосудистые заболевания глаз. М. : Медицина, 1990. 272 с.
6. Tangri P., Khurana S. Basics of ocular drug delivery systems // International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences. 2011. Vol. 2, № 4. P. 1541–1552.
7. An update review on novel advanced ocular drug delivery system / R. Shivhare, A. Pathak, N. Shrivastava, C. Singh, G. Tiwari, R. Goyal // World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2012. Vol. 1, № 2. P. 545–568.
8. Sahoo S. K., Dilnawaz F., Krishnakumar S. Nanotechnology in ocular drug delivery // Drug Discovery Today. 2008. Vol. 13, № 3–4. P. 144–151.

References

1. Sotnikova L. F. Diagnosis, treatment and prevention of recurrent uveitis of the horse : thesis abstract of doctor of veterinary Sciences. Moscow, 2004. 38 p.
2. Nisha S., Deepak K. An insight to ophthalmic drug delivery system // International Journal of Pharmaceutical Studies Research. 2012. Vol. 3, № 2. P. 9–13.
3. Ophthalmic Drug Dosage Forms: Characterisation and Research Methods / P. Baranowski, B. Karolewicz, M. Gajda, J. Pluta [Electronic resource] // The Scientific World Journal. 2014. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/861904> (date of access: 01.08.2018).
4. Physiology and pathology of brain barriers / under the editorship L. C. Stern. M., 1968. 431 p.
5. Katsnelson L. A., Forofonova T. I., Bunin A. I. Vascular diseases of the eye. M. : Medicine, 1990. 272 p.
6. Tangri P., Khurana S. Basics of ocular drug delivery systems // International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences. 2011. Vol. 2, № 4. P. 1541–1552.
7. An update review on novel advanced ocular drug delivery system / R. Shivhare, A. Pathak, N. Shrivastava, C. Singh, G. Tiwari, R. Goyal // World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2012. Vol. 1, № 2. P. 545–568.
8. Sahoo S. K., Dilnawaz F., Krishnakumar S. Nanotechnology in ocular drug delivery // Drug Discovery Today. 2008. Vol. 13, № 3–4. P. 144–151.