



Вестник

ВОЛГОГРАДСКОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО
МЕДИЦИНСКОГО
УНИВЕРСИТЕТА

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Главный редактор

В. И. Петров, академик РАМН

Зам. главного редактора

М. Е. Стаценко, профессор

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

А. Р. Бабаева, профессор
А. Г. Бебуришвили, профессор
А. А. Воробьев, профессор
С. В. Дмитриенко, профессор
В. В. Жура, доцент
М. Ю. Капитонова, профессор
(научный редактор)
С. В. Клаучек, профессор
Н. И. Латышевская, профессор
В. Б. Мандриков, профессор
И. А. Петрова, профессор
В. И. Сабанов, профессор
Л. В. Ткаченко, профессор
С. В. Туркина (ответственный секретарь)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А. Б. Зборовский, академик РАМН
(Волгоград)
Н. Н. Седова, профессор
(Волгоград)
А. А. Спасов, чл.-кор. РАМН
(Волгоград)
В. П. Туманов, профессор
(Москва)
Г. П. Котельников, академик РАМН
(Самара)
П. В. Глыбочко, чл.-кор. РАМН
(Саратов)
В. А. Батулин, профессор
(Ставрополь)

4 (32)

**ОКТАБРЬ–
ДЕКАБРЬ
2009**

VOX
AUDITA LATET,
LITTERA SCRIPTA
MANET
ИЗДАТЕЛЬСТВО
ВОЛГМУ

ISSN 1994-9480



9 771994 948340 >

ЛЕКЦИЯ

УДК 615:001

ПЕРСПЕКТИВЫ И ПРОБЛЕМЫ НАНОФАРМАКОЛОГИИ

В. А. Косолапов, А. А. Спасов

Кафедра фармакологии ВолГМУ

Нанотехнологии являются одним из ключевых направлений в развитии современной медицины и фармакологии, в частности. Это связано с огромными возможностями, открывающимися в отношении оптимизации свойств лекарственных препаратов и создания новых лекарств с использованием уникальных свойств наночастиц.

Ключевые слова: наночастица, нанотехнология, нанофармакология, наномедицина, супрамолекулярный комплекс.

PERSPECIVES AND PROBLEMS OF NANOPHARMACOLOGY

V. A. Kosolapov, A. A. Spasov

Nanotechnologies are one of key trends in the development of modern medicine and pharmacology in particular. It is associated with enormous possibilities towards optimization of drug properties and development of newer medicines using the unique properties of nanoparticles.

Key words: nanoparticle, nanotechnology, nanopharmacology, nanomedicine, supramolecular complex.

В начале XXI века нанотехнологии достигли статуса одного из ключевых направлений в дальнейшем развитии медицины. Эти технологические инновации объединены сегодня в понятие «наномедицина». Терминологически «нанотехнологии» определяются как исследования и технологические разработки на атомном, молекулярном и макромолекулярном уровне, ведущие к контролируемому созданию и использованию структур, устройств и систем с размерами 1—100 нм (10^{-9} м) (рис. 1). При этом наночастицы (НЧ) приобретают новые свойства и функции, отличающие

их от исходных материалов. К примеру, фуллерены и золотые наноболочки, два различных типа наночастиц, по своим физическим свойствам радикально отличаются от углерода или золота в форме сплошных фаз или макроскопических дисперсий. НЧ, обладая гетерогенностью, то есть находясь в другой по сравнению с окружающей средой фазе и обладая уникальными физико-химическими свойствами, принципиально отличаются от мелкогазмерных молекул, таких как бактериофаги, моноклональные антитела, а также гомеопатические лекарства [19].

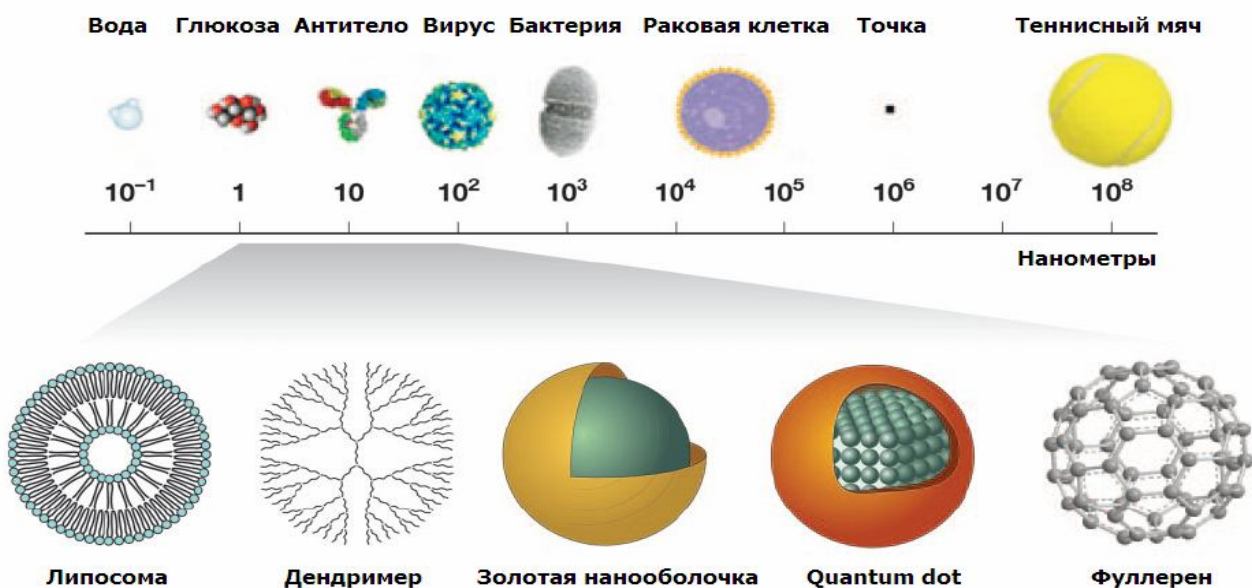


Рис. 1. Относительные размеры и примеры наночастиц [17]

Существующие сегодня и применяемые на практике разработки наномедицины включают в себя нанодиагностические системы и системы визуализации и мониторингирования [14, 15], системы доставки лекарств [4, 13], а также нанолекарства [2].

Применение нанотехнологий с диагностической целью в настоящее время внедряется в повседневную жизнь. Программы нанодиагностики направлены на диагностирование ранних стадий онкозаболеваний, инфекций, например, вируса гепатита С, которым поражены около 3 млн. человек в России и 4 млн. человек в США [5]. Одно из наиболее развивающихся направлений в нанодиагностике сегодня — визуализация микрометастазов опухолей [14]. Активно развивается применение наноразмерных систем для диагностики *in vitro*, например, определение низких титров антител в реальном времени с использованием кремниевых наноносителей с иммобилизованными антигенами [11].

Это становится возможным с внедрением в практику молекулярных детекторов (атомно-силовая микроскопия, нанопроводные и криомассдетекторы), биосенсоров, позволяющих видеть отдельные молекулы и их комплексы. Перспективным направлением является создание биосенсорных электрохимических систем на основе наноструктурированных электродов для проведения количественных измерений лекарственных препаратов и (или) их метаболитов в биологических средах [1].

В то же время использование нанобиотехнологий для лечения заболеваний менее изучено и ставит перед исследователями все больше вопросов. Это связано с комплексом физических, химических свойств и биологическим действием (в том числе токсическим) наночастиц и наноматериалов [5].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Обзор существующих в настоящее время достижений в области использования нанотехнологии для оптимизации лечения с помощью лекарств и дальнейших перспектив развития в области нанофармакологии.

Развитие нанотехнологий с использованием белковых, липидных молекул, нуклеиновых кислот и их синтетических аналогов дает возможность создавать новые высокочувствительные и дешевые системы для лечения заболеваний. С точки зрения фармакологии, практически неограниченный интерес представляют резкие изменения всасывания и перераспределения биологически активных веществ, входящих в состав нанокомплексов или НЧ, особые способы биотрансформации, изменения количественной выраженности, а подчас и самого характера биологического действия.

Одним из главных направлений исследований является создание НЧ, включающих в свой состав молекулы лекарственных или других биологически

активных веществ [16]. При этом, в первую очередь, ставятся задачи направленной доставки лекарств, создания новых противоопухолевых, противоинфекционных, антиоксидантных и др. соединений [22]. Рассматриваются направления создания магнитоуправляемых наночастиц, обладающих термочувствительностью [18]. Также обсуждаются вопросы создания бионаночастиц, включающих в свой состав белковые структуры, способные прикрепляться к заданным типам клеток для коррекции возникающих патологий. В частности, имеются данные о биологических свойствах аминокислотных производных фуллеренов, фуллерен-содержащих пептидах и нуклеиновых кислотах [6]. В США в 2005г. на разных стадиях создания находилось 20 препаратов, включающих наноматериалы, для лечения онкологических, инфекционных, сосудистых заболеваний, а также диагностики [5].

В фармакологии наноматериалы возможно использовать в нескольких направлениях:

- 1) целевая доставка лекарств в определенные органы и клетки-мишени;
- 2) пролонгирование действия лекарственных веществ;
- 3) улучшение фармакологических свойств известных препаратов и создание новых (снижение эффективной дозы и системной токсичности);
- 4) применение наночастиц в качестве самих лекарств;
- 5) создание синтетических саморазмножающихся геномов.

В многочисленных исследованиях в качестве транспортеров лекарств использовали полимерные мицеллы, дендримеры, фуллерены, полимерные и керамические наночастицы, «клетки» из протеинов, наночастицы оболочек вирусов, липосомы и др. (табл. 1) [4, 6, 9, 10, 17, 21]. В этих случаях лекарства инкапсулировали, связывали ковалентно или абсорбировали на указанных частицах. Основной целью является повышение растворимости лекарств, что облегчает их доставку в организм. В ряде работ субстанцию измельчали с последующей стабилизацией и покрытием частиц, что вело к формированию нанокристаллов с возможностью их введения как внутрь (через рот), так и внутривенно [20].

Еще одной возможностью использования наночастиц является транспорт лекарств к специфическим клеткам или непосредственно к определенным рецепторам, который может регулироваться или активироваться путем изменения кислотности среды, химических стимулов и др. [13]. Особое значение развитие систем доставки на основе наноносителей имеет для лекарств, направленных на лечение онкозаболеваний, сахарного диабета, болезни Альцгеймера и Паркинсона, заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также противомикробных и противовирусных препаратов, генных препаратов и вакцин (табл. 1) [4, 10].

Таблица 1

Использование микро- и наночастиц для повышения эффективности фармакотерапии заболеваний [10]

Заболевания	Терапевтическое назначение	Наночастицы
Опухоли	-повышение эффективности -снижение токсичности -контроль распределения -улучшение проникновения в клетку	НЧ липосомы мицеллы ПЭГилированные НЧ ПЭГилированные липосомы
Инфекции	-повышение эффективности -снижение токсичности -контроль распределения -улучшение проникновения в клетку -потенцирование всасывания через слизистые оболочки -защита от деградации	НЧ липосомы ПЭГилированные НЧ ПЭГилированные липосомы антиген-презентирующие частицы
Эндокринные заболевания	-защита от деградации (пептиды, протеины) -потенцирование всасывания через слизистые оболочки -контролируемое высвобождение	НЧ липосомы
Аутоиммунные заболевания	-контроль целевого распределения к иммунной системе и клеткам воспаления -контролируемое высвобождение	ПЭГилированные НЧ ПЭГилированные липосомы
Болевой синдром	-контролируемое высвобождение -повышение биодоступности и распределения в ЦНС	липосомы лигандные липосомы лигандные НЧ солидные липидные НЧ
Генная терапия	-защита от деградации -доставка ДНК -улучшение проникновения в клетку и адресная доставка в цитоплазматические/ядерные компартменты	катионные наносферы катионные полимеры катионные липиды катионные наногели

Другим направлением использования наночастиц может являться пролонгирование действия лекарств. Использование НЧ может замедлить процессы элиминации лекарств из крови и продлить циркуляцию и контролировать высвобождение препарата, в частности, при сосудистых заболеваниях и опухолевом росте, когда присутствуют нарушения ангиогенеза [17]. Кроме того, наночастицы могут использоваться для визуализации сосудистых кровотечений, а в перспективе даже в качестве искусственных клеток крови (респироциты, клеттоциты).

Таким образом, основными функциями систем носителей для доставки лекарственных средств (ЛС) являются [4]:

- 1) доставка ЛС к специфическим камерам организма;
- 2) доставка ЛС к недоступным ранее местам действия;

3) предупреждение нежелательного распределения ЛС и побочных эффектов, связанных с этим;

4) предупреждение преждевременной метаболической инактивации ЛС;

5) обеспечение контроля высвобождения и действия ЛС на уровне фармакологической мишени.

Следующим важным аспектом разработок в области нанофармакологии является улучшение фармакологических свойств известных препаратов и создание новых средств со снижением эффективной дозы и системной токсичности. Так микронизация противодиабетического препарата «Глибенкламид» (манинил) (рис. 2) [2] дала возможность использовать его в гораздо меньших дозах по сравнению с обычными лекарственными формами.

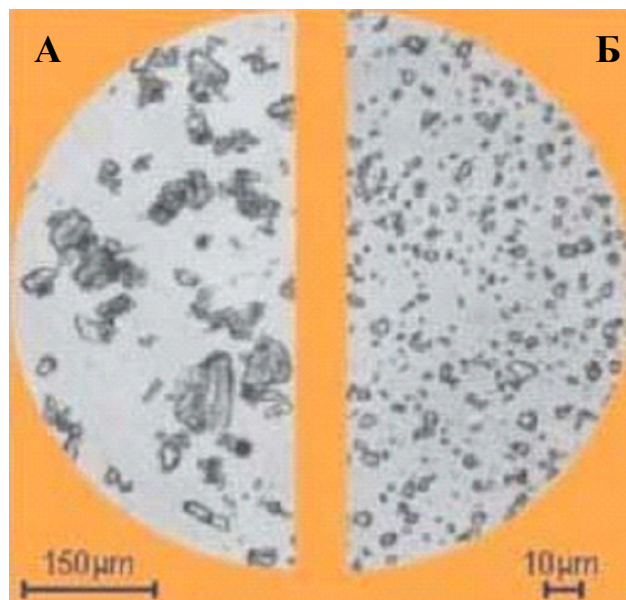


Рис. 2. Немикронизированный (А) и микронизированный (Б) манинил

Перспективным направлением в этой области является клатрирование известных лекарств, то есть создание лекарственных форм в виде супрамолекулярных комплексов, у которых активная часть молекулы вещества (фармакон) защищена от преждевременного метаболизма и приобретает улучшенные транспортные возможности и повышенное сродство к рецепторам, для чего, в частности, используют молекулы глицирризиновой кислоты [8] и других клатрирующих агентов (рис. 3).

При исследовании созданных клатратов известных препаратов разных фармакологических групп (табл. 2) было установлено, что данный подход позволяет значительно понизить эффективную дозу препаратов, а также добиться снижения токсичности полученных клатратов [8], что говорит о возможном создании эффективных низкодозных лекарств.

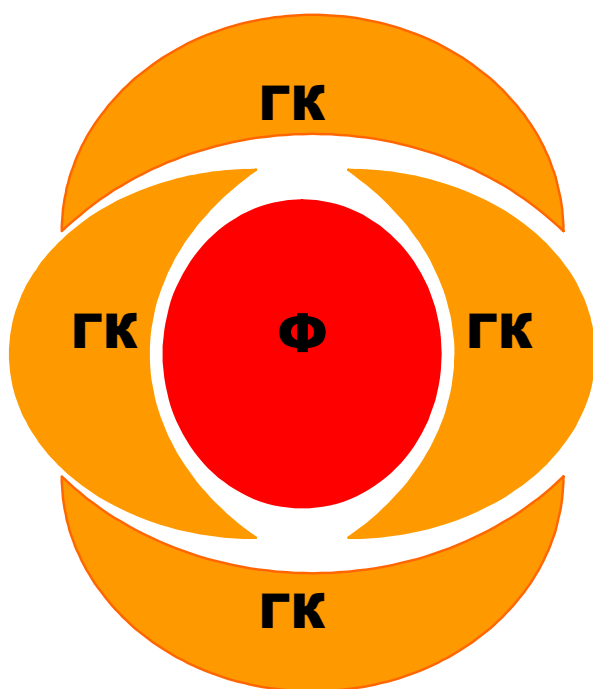


Рис. 3. Схема клатрата «глицирризиновая кислота-фармакон» молекулярного состава 4:1:
ГК — глицирризиновая кислота; Ф — фармакон

Таблица 2

Снижение эффективной дозы препаратов при клатрировании

Фармакон	Снижение эффективной дозы, разы
Флуоксетин	17
Фенибут	16
Нифедипин	10
НПВС	2

В настоящее время в Волгоградском государственном медицинском университете и Научно-исследовательском институте физической и органической химии Южного федерального (ЮФУ) университета ведутся совместные разработки по созданию и изучению клатратов разработанных ранее лекарственных препаратов с высокой противодиабетической, противовоспалительной и антиоксидантной активностью.

Еще одним перспективным направлением в области создания нанолекарств является использование метода экстракции лекарственных веществ из растений в среде субкритической воды [7]. В частности, в ВолГМУ и ЮФУ проводятся совместные работы по экстракции гимненовых сапонинов для создания препарата с оптимизированными противодиабетическими свойствами.

Вместе с тем существует целый ряд факторов, так называемых нанорисков [3], сдерживающих развитие и внедрение наноматериалов в медицинскую практику.

Это связано, прежде всего, с малой изученностью токсикологических свойств НЧ, используемых

при создании нанолекарств. Необходимо учитывать высокую реакционную способность наноструктур, способность их к кумуляции в окружающей среде и пищевых цепочках, возможность проникновения в печень, мозг, легкие и другие жизненно важные органы человека [3]. При этом существующие рутинные подходы, используемые в токсикологии, могут не выявить всех возможных рисков при применении наноматериалов [12], и требуется разработка новых токсикологических методов исследования нанолекарств.

Особенное внимание при изучении нанолекарств следует также уделять исследованию фармакокинетических свойств НЧ, в особенности, их распределению в организме и проникновению через биологические барьеры [12].

Будущее наномедицины и нанофармакологии, в частности, основано на рациональном дизайне наноматериалов и инструментов, тщательном изучении токсических свойств наночастиц, а также стандартизации процедур верификации полученных продуктов с использованием средств нановизуализации.

Дальнейшие исследования в этом направлении могут привести к повышению индивидуализации лечения, созданию интеллектуальных способов доставки лекарств и их высвобождения в том уровне, который необходим при конкретной патологии, взаимодействию с биологической средой, например с процессами опсонизации и другими барьерами, препятствующими доставке, будь они анатомическими, физиологическими, иммунологическими или биохимическими.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арчаков А. И. // Наука — здоровью человека: Материалы совместного общего собрания РАН, РАМН. — М.: Наука, 2005. — С. 69—75.
2. Карпов О. И. // РМЖ. — 2007.
3. Козырев С. В., Якуцени П. П. // Российские нанотехнологии. — 2008. — Т. 3, № 3—4.
4. Леонова М. В., Белоусов Ю. Б. // Клиническая фармакология и терапия. — 2009. — Т. 18, № 2. — С. 62—69.
5. Масычева В. И., Даниленко Е. Д., Белкина А. О. и др. // Ремедиум. — 2008. — № 9. — С. 12—16.
6. Пиотровский Л. Б., Киселев О. И. Фуллерены в биологии. — СПб.: ООО «Изд. Росток», 2006. — 336 с.
7. Тихомирова К. С., Борисенко Р. Н., Ветрова Е. В. и др. // Сверхкритические флюиды: теория и практика. — 2008. — Т. 3, № 3. — С. 1—4.
8. Толстикова Т. Г., Толстиков А. Г., Толстиков Г. А. // Вестник РАМН. — 2007. — Т. 77, № 10. — С. 867—874.
9. Allen T. M., Cullis P. R. Drug // Science. — 2004. — Vol. 303. — P. 1818—1822.
10. Couvreur P., Vauthier C. // Pharmaceutical Research. — 2006. — Vol. 23, № 7. — P. 1417—1449.
11. Cui Y., Wei Q., Park H., Lieber C. M. // Science. — 2001. — Vol. 293. — P. 1289—1292.

12. *De Jong W. H., Borm P. J.* // International J. Nanomed. — 2008. — Vol. 3, № 2. — P. 133—149.
13. *Drummond D. C., Zignani M., Leroux J. C.* // Prog. Lipid. Res. — 2000. — Vol. 39. — P. 409—460.
14. *Harisinghani M. G., Barentsz J., Hahn P. F., et al.* // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 348. — P. 2491—2499.
15. *Kobayashi H., Kawamoto S., Sakai Y., et al.* // J. Natl. Cancer Inst. — 2004. — Vol. 96. — P. 703—708.
16. *Kozyrev S. V., Yakutseni P. P.* // Books of Abstracts 7th Biennial Workshop «Fullerenes and Atomic Clusters», June 27 — July 1 2005, St.-Petersburg, Russia. — P. 49.
17. *McNeil S. E.* // J. Leukocyte Biol. — 2005. — Vol. 78. — P. 585—593.
18. *Moghimi M. S., Hunter C.A., Murray C. J.* // The FASEB Journ. — 2005. — Vol. 19 (3). — P. 311—330.
19. National Nanotechnology Initiative. 2006. What is Nanotechnology?// <http://www.nano.gov/html/facts/whatIsNano.html>.
20. *Rabinow B. E.* // Nat. Rev. Drug. Discov. — 2004. — № 3. — P. 785—796.
21. *Schmidt-Wolf G. D., Schmidt-Wolf I.G. H.* // Trends Mol. Med. — 2003. — № 9. — P. 67—72.
22. *Sivokon D., Yakutseni P.* // 1st Saint-Petersburg International Workshop on Nanobiotechnologies, SPb, Russia, 2006. — P. 106.

Контактная информация

Косолапов Вадим Анатольевич — д. м. н., профессор кафедры фармакологии ВолГМУ, e-mail: farm@vlpost.ru.

СОДЕРЖАНИЕ

<i>Андреева И. Л.</i> МЕТОДОЛОГИЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВНЕДРЕНИЯ ДОСТИЖЕНИЙ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ В ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ	3	<i>Andreeva I. L.</i> METHOD OF ESTIMATING EFFECTIVENESS OF IMPLEMENTING MEDICAL ADVANCES INTO PRACTICE	3
ЛЕКЦИЯ		LECTURE	
<i>Косолапов В. А., Спасов А. А.</i> ПЕРСПЕКТИВЫ И ПРОБЛЕМЫ НАНОФАРМАКОЛОГИИ	12	<i>Kosolapov V. A., Spasov A. A.</i> PERSPECTIVES AND PROBLEMS OF NANOPHARMACOLOGY	12
ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ		SURVEYS	
<i>Калита В. И., Маланин Д. А., Мамеева В. А., Мамеев А. И., Комлев Д. А., Деревянко И. В., Новочадов В. В., Ланцов Ю. А., Сучилин И. А.</i> МОДИФИКАЦИЯ ПОВЕРХНОСТЕЙ ВНУТРИКОСТНЫХ ИМПЛАНТАТОВ: СОВРЕМЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И НАНОТЕХНОЛОГИИ	17	<i>Kalita V. I., Malanin D. A., Mamaeva V. A., Mamaev A. I., Komlev D. A., Derevyanko I. V., Novochadov V. V., Lantsov Yu. A., Suchilin I. A.</i> MODIFICATION OF INTRABONE IMPLANTS SURFACES: MODERN RESEARCH AND NANOTECHNOLOGIES	17
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL PAPER	
<i>Андреева И. Л.</i> МОДЕЛЬ ОПТИМИЗАЦИИ ВНЕДРЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В ПРАКТИКУ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ	23	<i>Andreeva I. L.</i> MODEL OF OPTIMIZING IMPLEMENTATION OF RESEARCH FINDINGS INTO HEALTH CARE	23
<i>Лиходеева В. А., Спасов А. А., Мандриков В. Б., Исупов И. Б.</i> ВЛИЯНИЕ АМИНАЛОНА НА ПАРАМЕТРЫ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО КРОВОТОКА ДИЗАДАПТИРОВАННЫХ ПЛОВЦОВ В РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ СИСТЕМНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ	29	<i>Lichodeeva V. A., Spasov A. A., Mandrikov V. B., Isupov I. B.</i> IMPACT OF AMINALON ON PARAMETERS OF CEREBRAL MICROCIRCULATION OF DISADAPTED SWIMMERS IN VARIOUS TYPES OF SYSTEMIC HEMODYNAMICS	29
<i>Алексенко Е. Ю., Говорин А. В.</i> ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИРАДИКАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ	33	<i>Aleksenko E. Y., Govorin A. V.</i> PARAMETERS OF LIPID PEROXIDATION, ANTIOXIDANT PROTECTION IN OSTEOARTHRISIS	33
<i>Чернова С. И., Плохов В. Н.</i> ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У БОЛЬНЫХ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ	36	<i>Chernova S. I., Plohov V. N.</i> CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH ATHEROSCLEROSIS	66
<i>Клочков В. В., Клочков А. В.</i> ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПОЧКАХ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫХ УДАРНЫХ ВОЛН В ЭКСПЕРИМЕНТЕ	40	<i>Klochkov V. V., Klochkov A. V.</i> HISTOMORPHOLOGICAL CHANGES IN KIDNEYS UNDER IMPACT OF ELECTROMAGNETIC PULSE WAVE IN EXPERIMENT	40
<i>Стаценко М. Е., Калашникова Ю. С.</i> ОСОБЕННОСТИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С АФФЕКТИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ	44	<i>Statsenko M. E., Kalashnikova J. S.</i> 24-HOUR AMBULATORY BLOOD PRESSURE MONITORING PECULIARITIES IN ELDERLY PATIENTS WITH AFFECTIVE DISORDERS	44
<i>Овсянников В. Г., Каплиев А. В.</i> ДИНАМИКА КАТЕХОЛАМИНОВОЙ МЕЖПОЛУШАРНОЙ АСИММЕТРИИ У КРЫС В ПЕРВЫЙ МЕСЯЦ ПОСТНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗА	47	<i>Ovsjannikov V. G., Kapliev A. V.</i> DYNAMICS OF CATECHOLAMINE INTERHEMISPHERE ASYMMETRY OF RATS IN FIRST MONTH OF POSTNATAL ONTOGENESIS	47
<i>Омельченко Н. В., Саламатина Л. В., Попов А. И., Свайкина Е. В.</i> СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПЕРВОГО ПОКОЛЕНИЯ МИГРАНТОВ КРАЙНЕГО СЕВЕРА	51	<i>Omelchenko N. V., Salamatina L. V., Popov A. I., Svaikina E. V.</i> STRUCTURAL-FUNCTIONAL PECULIARITIES OF CARDIOVASCULAR SYSTEM IN MIGRANTS OF THE FIRST GENERATION IN THE FAR NORTH	51
<i>Дронова Н. С., Симонян А. В.</i> ИССЛЕДОВАНИЕ НОВЫХ АНТИОКСИДАНТОВ ДЛЯ СТАБИЛИЗАЦИИ БАЛЬНЕОЛОГИЧЕСКОГО СРЕДСТВА «ЭЛЬТОН»	54	<i>Dronova N. S., Simonyan A. V.</i> STUDY OF NEW ANTIOXIDANTS STABILIZING ELTON BALNEOLOGICAL REMEDY	54