

## ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕБНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ФИБРОНЕКТИНА<sup>1</sup>

Р. И. Литвинов

*Кафедра биохимии (зав.— проф. Д. М. Зубаиров) Казанского ордена Трудового  
Красного Знамени медицинского института имени С. В. Курашова*

Фибронектин плазмы крови представляет собой гликопротеид с молекулярной массой 450 кД, состоящий из двух почти идентичных полипептидных цепей, соединенных дисульфидными связями. Концентрация фибронектина в плазме крови взрослых людей в норме равна 0,3—0,4 г/л [25]. Плазменный фибронектин синтезируется гепатоцитами и, возможно, эндотелиальными клетками. По химическому строению и иммунологическим свойствам он сходен с тканевым, который образуется преимущественно клетками соединительной ткани и входит в состав экстрацеллюлярного матрикса и коллагеновых волокон. Главными установленными функциями фибронектина являются участие в адгезии и распластывании клеток на фибриллярных субстратах, регуляция их подвижности, структурная организация интерстициального матрикса, опсоническая активность в реакциях фагоцитоза. Фибронектин участвует в физиологических реакциях и патологических процессах, протекающих прежде всего в рыхлой и оформленной соединительной ткани, в крови, а также во всех других органах и тканях, по которым рассредоточена система мононуклеарных фагоцитов, где протекают реакции коллагенобразования, репаративная регенерация и воспалительные процессы, происходят элиминация и обезвреживание эндо- и экзогенных патологических микро-частиц, в том числе микроорганизмов. Необычайная широта спектра биологической активности фибронектина, с одной стороны, существенно затрудняет комплексное изучение его функций и создание стройной системы представлений о его биологической роли, а с другой — порождает необоснованную надежду на то, что с помощью препаратов данного белка удастся скорректировать и нормализовать чуть ли не любую функцию организма при самой разнообразной патологии. Эта надежда зиждется на многочисленных данных о патогенетической роли фибронектина, который подвергается качественным и количественным изменениям при очень многих заболеваниях [4].

Обсуждение перспективы применения лечебных препаратов фибронектина имеет смысл ограничить только такими патологическими состояниями, при которых он играет специфическую и существенную роль.

### Экспериментальное обоснование инфузионной терапии препаратами фибронектина

Стало общепринятым, что основная роль в поддержании устойчивости организма к экстремальным воздействиям принадлежит фиксированным и подвижным фагоцитам, объединяемым в ретикулоэндотелиальную систему (РЭС). Представление о важной биологической роли РЭС основывается на большом количестве экспериментальных моделей, в которых функция РЭС «выключается» введением в кровотоки коллоидных частиц, фагоцитируемых макрофагами. Вызываемая таким образом блокада РЭС значительно увеличивает чувствительность животных к травме, кровопотере и эндотоксемии. Причиной блокады РЭС раньше считалось перенасыщение фагоцитов поглощенными частицами и связанная с этим дисфункция клеток. Позднее представление о механизме блокады РЭС изменилось: важная роль стала отводиться недостатку гуморальных факторов фагоцитоза (опсонинов), присутствующих в крови и ответственных за опознание чужеродных частиц, их адсорбцию на поверхности фагоцитов и включение механизмов активного захвата и обезвреживания. Если для иммуногенных частиц главными опсонинами выступают иммуноглобулины и белки системы комплемента, то для связывания с искусственными коллоидами, поглощаемыми клетками РЭС, необходимы неиммунные опсонины, имеющие другую природу и свойства. Можно считать установленным, что основным неиммунным, неспецифическим опсономом в крови (возможно, и не только в крови) является фибронектин. В результате многочисленных экспериментальных исследований выявлена прямая функциональная взаимосвязь между уровнем фибронектина в крови и поглощательной способностью РЭС. Уменьшение концентрации фибронектина в крови сопровождалось дисфункцией РЭС, а увеличение, включая введение экзогенного фибронектина, коррелировало с возрастанием поглощательной способности [35]. Нами установлены взаимосвязанные изменения ультраструктуры клеток Купфера, концентрации активного фибронектина в крови и поглощательной способности РЭС при ожоговом шоке [5]. Совокупность данных свидетельствует о том, что функциональное состояние РЭС обусловлено взаимодействием клеточных

<sup>1</sup> Сокращенный вариант лекции, прочитанной на I Всесоюзном семинаре «Фибронектин плазмы и клеток крови» (Москва, 1986 г.).

элементов с гуморальными факторами, включающими опсоническую активность фибронектина. Следовательно, восполнение дефицита данного белка в крови должно стимулировать функцию РЭС и повышать резистентность организма к экстремальным воздействиям. Однако возникает вопрос: в какой мере результаты экспериментальных исследований отражают опсоническую роль фибронектина в адапционных реакциях у человека? В экспериментах по изучению поглотительной способности РЭС фибронектин выступает в роли опсонина по отношению к искусственным коллоидам, которые не образуются в кровотоке в реальных клинических условиях. Существуют ли природные частицы, которые, с одной стороны, способны связываться с фибронектином, а с другой — подлежат элиминации клетками РЭС?

Известно, что шоковые состояния всегда сопровождаются внутрисосудистой активацией системы гемостаза вплоть до развития ДВС-синдрома. Функция РЭС является одним из важнейших факторов защиты микроциркуляторного русла от фибриновых и тромбоцитарных агрегатов, поддержания жидкого физиологического состояния крови [1, 2, 20]. В реализации антитромботического действия РЭС важная роль принадлежит фибронектину. Можно предполагать, что данный белок участвует в элиминации из кровотока таких тромбогенных частиц, как фибрин, его растворимые олигомеры и продукты протеолитического расщепления, активированные тромбоциты и тромбопластин. Антитромботическое действие фибронектина было прямо показано в экспериментах с введением экзогенного очищенного фибронектина, который уменьшал летальность от тромбоземболии, вызванной инфузией тромбина и АДФ, и приводил к частичной нормализации показателей гемостаза [21]. Конечно, механизм антитромботического действия данного белка связан не только с функцией РЭС, так как он тормозит агрегацию тромбоцитов [24], ускоряет активацию плазминогена [15], увеличивает чувствительность сгустка к действию плазмина [28], стимулирует секрецию активатора плазминогена макрофагами [22]. Изложенное дает веские основания считать, что лечение экстремальных состояний препаратами фибронектина окажет положительное влияние на состояние системы гемостаза, будет препятствовать микроциркуляторным расстройствам, предупреждая и устраняя последствия внутрисосудистого фибрино- и тромбообразования.

Наряду с патологическими тромбогенными частицами, которые образуются непосредственно в крови, при механической и термической травме в кровоток поступают продукты деструкции тканей, которые также могут служить объектами фибронектин-зависимого фагоцитоза. Поскольку кожа и другие ткани содержат много коллагена, можно считать, что из участков повреждения в кровоток попадают частицы, содержащие нативный или денатурированный коллаген, а также его фрагменты, к которым фибронектин обладает высоким сродством. Сравнительное изучение экстрактов нормальной и обожженной кожи показало, что в обожженной коже есть вещества, способные проникать в кровоток и связываться с данным белком. Продолжительность их циркуляции в комплексе с фибронектином не превышает 8 ч после ожога, что указывает на быструю элиминацию, скорее всего, клетками РЭС [12]. Существуют и другие косвенные доказательства того, что после ожоговой травмы и шока фибронектин некоторое время циркулирует в крови в комплексе с неидентифицированными веществами. Высокое сродство этого белка к актину, входящему в состав цитоскелета и сократительного аппарата мышечной ткани, дает основание полагать, что при повреждении в кровоток поступают фрагменты клеток и мышечных волокон, содержащие нативный или денатурированный актин и являющиеся еще одним потенциальным объектом фибронектин-зависимого фагоцитоза.

Представляется важным оценить способность фибронектина элиминировать микроорганизмы и таким образом участвовать в борьбе с септициемией и сепсисом, осложняющими течение многих хирургических заболеваний, в частности травматической и ожоговой болезни. Известно, что он преимущественно связывается с поверхностью грамположительных кокков: золотистого стафилококка, стрептококков групп А, С и G, пиогенного стрептококка и значительно хуже взаимодействует с грамотрицательной микрофлорой, включая *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae*. Поскольку связывание с объектом фагоцитоза является обязательным условием реализации опсонической активности, фибронектин-зависимый фагоцитоз более вероятен для грамположительных микроорганизмов. Тем не менее, данные литературы о способности фибронектина усиливать фагоцитоз *Staph. aureus* и других кокков противоречивы и не позволяют сделать определенных выводов. По-видимому, будет правильным считать, что для микроорганизмов опсоническая активность фибронектина (если она вообще существует *in vivo*) несопоставимо мала по сравнению с активностью иммуноглобулинов и комплемента, которым принадлежит решающая роль в осуществлении противомикробной защиты. В то же время нельзя исключать, что фибронектин может стимулировать обезвреживание микроорганизмов косвенным путем, например в качестве коопсонина в кооперации с IgG и C3-компонентом комплемента [8]. Во всяком случае, пока нет достаточных оснований ожидать, что препараты фибронектина окажутся эффективными в борьбе с инфекцией. Что касается положительных результатов его применения у больных с сепсисом, которые будут изложены ниже, то эти результаты относятся не только к противомикробному действию фибронектина, а в основном к снятию последствий септического шока, сходного в своих основных проявлениях с другими экстремальными состояниями.

Таковы существующие предпосылки для инфузионной терапии препаратами фиб-

ронектина, основанные на экспериментальных данных. Выбор патологических моделей шока обусловлен тем, что критические состояния сопровождаются самой глубокой гипофибронектиемией и при этом наиболее отчетливо прослеживается связь концентрации фибронектина в крови с функциями организма, причем особенно тесно с активностью РЭС. Заместительная инфузионная терапия препаратами фибронектина в эксперименте оказывала благоприятное воздействие на выживаемость животных, погложительную способность РЭС, состояние гемостаза и ряд других систем организма при экстремальных шоковых состояниях. Есть все основания предполагать, что препараты фибронектина могут оказать лечебный эффект и в клинических условиях.

### Клинический опыт инфузионной терапии препаратами фибронектина

Изучение концентрации фибронектина в крови больных людей показало, что его уровень изменяется при самых разных патологических состояниях в сторону как увеличения, так и уменьшения [11, 39]. Во многих случаях содержание его в крови на высоте болезни становится меньше нормы, однако это снижение, как правило, носит умеренный характер и не может служить основанием для заместительной терапии препаратами фибронектина. В полном соответствии с результатами экспериментальных исследований наиболее выраженная гипофибронектиемия выявлена у больных, находящихся в тяжелом состоянии вследствие обширных ожогов [17, 23], особенно осложнившихся сепсисом [9, 13]. Резкое падение уровня фибронектина в крови обнаружено у больных с травматическим, геморрагическим, токсико-инфекционным шоком [31, 40] и ДВС-синдромом различной этиологии [27, 39]. В тяжелых случаях на высоте патологического процесса уровень его в крови уменьшается по сравнению с нормой на 50% и больше, что расценивается как глубокая гипофибронектиемия и служит показанием для заместительной терапии препаратами фибронектина.

Первым препаратом, который был использован в клинических условиях для восполнения дефицита данного белка в крови, стал криопреципитат плазмы, в котором содержание фибронектина в 5—10 раз больше, чем в исходной плазме; по данным Хиллс и соавт. [18], его содержание в криопреципитате колеблется от 1191 до 3480 мкг/мл. Было показано, что введение криопреципитата 6 больным на высоте сепсиса, вызванного обширными хирургическими вмешательствами, травмой или ожогом, приводило к достоверному восстановлению уровня фибронектина в крови, который сохранялся в течение 24 ч после введения [33, 38]. Клинически в этих наблюдениях через 12—48 ч после введения криопреципитата без применения антибиотиков отмечалось исчезновение лихорадки и других проявлений сепсиса параллельно с нормализацией функции внешнего дыхания, снижением лейкоцитоза и улучшением психического состояния. В течение 24—48 ч после инфузии криопреципитата уровень фибронектина в крови повторно снижался, достигая первоначальных значений.

В группе 9 больных с тяжелой травмой и снижением концентрации фибронектина в крови на 50—85% было изучено влияние криопреципитата на функцию легких и состояние периферического кровообращения [36, 37]. Установлено, что в течение 48 ч после инфузии криопреципитата у 7 из 9 больных существенно уменьшились внутрилегочное шунтирование и объем мертвого пространства. Исключение составили 2 больных с диагностированными тромбоэмболическими осложнениями, у которых уровень фибронектина в крови был особенно низким. Спустя 4 ч после введения криопреципитата методом плетизмографии было обнаружено увеличение органного кровотока без возрастания объема сердечного выброса. Уже через 30 мин после введения препарата существенно повышалось потребление кислорода тканями. Все выявленные положительные изменения в состоянии периферического кровообращения и дыхания совпадали с возрастанием уровня фибронектина в крови до нормальных и субнормальных значений.

В работе Аннест и соавт. [6] описано применение криопреципитата для лечения 11 больных (1 — с сочетанной травмой, осложненной пневмотораксом, и 10 — с послеоперационным сепсисом) с одновременным изучением гемодинамических показателей и функции почек. Значения АД и параметры сократительной функции миокарда не изменились, однако было обнаружено существенное увеличение клиренса креатинина к 14—20 ч после инфузии, которое сохранялось в течение всего времени наблюдения вплоть до 66 ч. В этом исследовании подтвердилось преходящее увеличение органного кровотока через 4 ч после введения криопреципитата с возвратом к исходному (до лечения) уровню к 35—44 ч. К сожалению, в работе не приводятся сведения о том, какие медикаменты применялись параллельно с введением криопреципитата. Описан еще один случай применения криопреципитата у больного с ожогом, осложненным пневмонией и сепсисом (pseudomonas), когда после инфузии препарата (на фоне лечения карбенициллином) значительно улучшалась функция легких и уменьшалось содержание молочной кислоты в крови [32]. Доза криопреципитата во всех описанных наблюдениях составляла 10 ЕД в объеме 250 мл однократно.

Приведенные примеры призваны демонстрировать эффективность применения криопреципитата как источника экзогенного фибронектина, с действием которого авторы связывают положительные результаты лечения. Однако научная значимость описанных наблюдений снижается несколькими существенными обстоятельствами. Во-первых, криопреципитат, наряду с фибронектином, содержит в сконцентрированном ви-

де фибриноген, фактор VIII и некоторые другие белки, поэтому вызываемый криопреципитатом эффект, строго говоря, может быть и не связан с фибронектином. В-вторых, в приведенных клинических наблюдениях отсутствовала группа сравнения, в которой бы компенсация дефицита фибронектина не проводилась. В-третьих, как справедливо замечают Мошер и Гроссман [26], интерпретация клинических данных у тяжелобольных на фоне комплексного интенсивного лечения является очень трудной задачей и может носить субъективный характер. Как бы в ответ на эти возражения, Саба и соавт. [34] — авторы описанных выше исследований по лечению криопреципитатом — провели работу, в которой параллельно использовали криопреципитат с высоким ( $2,139 \pm 0,161$  мг/мл) и низким ( $0,116 \pm 0,025$  мг/мл) содержанием фибронектина. Последний препарат был получен из плазмы, обедненной фибронектином, и служил в качестве плацебо. Исследование выполняли двойным слепым методом на больных с тяжелой травмой, осложненной и не осложненной сепсисом. Установлено, что концентрация фибронектина в крови у больных избирательно нормализовалась инфузией криопреципитата с высоким содержанием этого белка, тогда как криопреципитат из плазмы, обедненной фибронектином, не восстанавливал уровень иммуно-реактивного и биологически активного фибронектина в крови. Это исследование в дополнение к предыдущим убедительно показывает, что криопреципитат действительно является препаратом активного фибронектина и его можно использовать для восполнения опсонического дефицита в крови, однако всех вопросов, связанных с доказательством эффективности заместительной терапии препаратами фибронектина, эта работа не решает.

Наряду с криопреципитатом, источником данного белка может быть концентрат фактора VIII, в котором количество фибронектина колеблется от 2376 до 415% от его содержания в плазме крови. У 12 больных гемофилией, которым вводили концентрат фактора VIII, наблюдали подъем уровня фибронектина в крови до 139% от исходного уровня [16]. Самым доступным источником активного фибронектина является плазма крови, с помощью которой также можно поддерживать его концентрацию в крови. 5 больным в течение 48 ч после обширного ожога вводили свежезамороженную плазму по схеме, которая исключала гиперволемию и в то же время обеспечивала поддержание нормального уровня фибронектина в крови на протяжении 7 дней после ожога. Для сравнения 5 больным в таком же количестве вводили белковый препарат без фибронектина, приводя объем жидкости в обеих группах к единице ожоговой поверхности. К сожалению, результаты лечения, о которых авторы судят по летальности (2 случая в контрольной группе и 1 — в основной), не позволяют сделать определенный вывод о связи уровня фибронектина в крови с выживаемостью после обширного термического ожога.

Несмотря на обнадеживающие результаты, по данным приведенных исследований нельзя считать полностью доказанным, что восстановление уровня фибронектина в крови является единственным компонентом лечебного действия белковых смесей, содержащих этот белок. Доказательства его лечебного эффекта, по-видимому, могут быть получены только при использовании препаратов очищенного фибронектина, когда действие примесей исключается. Такие исследования тоже были проведены, хотя пока они единичны. Так, Хоровиц и соавт. [19] вводили очищенный фибронектин 21 больному с тяжелой травмой, у которых его уровень в крови был резко снижен. Средний объем введенного раствора фибронектина составлял  $2,93 \pm 1,2$  л. При дозе 0,5 г на 70 кг массы тела его уровень в крови поднимался с 65 до 106% от нормы и незначительно снижался до 92% через 24 ч. Никаких побочных эффектов после инфузии фибронектина не наблюдалось. К сожалению, авторы не приводят каких-либо клинических или иных параметров, которые позволили бы оценить эффективность применения очищенного фибронектина. Можно только предполагать, что новый и малоизученный препарат, каким является чистый фибронектин, вводился больным по жизненным показаниям на фоне комплекса лечебных мероприятий, поэтому изучить его эффективность в этих условиях не представлялось возможным. Ценность данной работы состоит в том, что она содержит указание на терапевтическую дозу фибронектина, обеспечивающую поддержание его нормальной концентрации в крови.

Клиническая апробация препарата фибронектина у больных с септическим шоком проведена группой французских авторов [30], которые вводили внутривенно раствор очищенного фибронектина в дозе 17—20 мг/кг. Общее количество введенного фибронектина колебалось от 1072 до 1600 мг, продолжительность инфузии составляла 6 ч. Каждому больному было проведено от 5 до 12 инфузий препарата с отчетливым положительным клиническим эффектом. Эти работы имеют большое значение для обоснования лечебного применения препарата фибронектина. В ближайшие годы следует ожидать новых сообщений о результатах клинического применения очищенного фибронектина, которые должны внести ясность в вопрос об эффективности и целесообразности его использования с заместительной целью.

В связи с лечебным применением фибронектина следует упомянуть о гипотезе Браун [10], согласно которой возможно развитие патологических состояний с высокой активностью протеаз в крови, при которых резко возрастает количество продуктов деградации фибронектина. Фрагменты, обладающие частичной реакционной способностью фибронектина, могут связываться с его лигандами, конкурируя с соответствующими доменами интактных молекул. Не обладая присущей фибронектину

поливалентностью, фрагменты его молекулы ингибируют взаимодействие объектов фибронектин-зависимого фагоцитоза с клетками и таким образом препятствуют реализации опсонических свойств фибронектина. Исходя из этого заместительная терапия препаратами фибронектина на фоне высокой протеолитической активности крови будет неэффективной, если введение препаратов не сочетать с антипротеазными средствами. У этой гипотезы есть еще одно практическое следствие: показания к заместительной терапии препаратами фибронектина следует определять по его уровню, выявляемому в крови с помощью комбинаций методов, которые позволяют дифференцировать продукты деградации и интактный фибронектин.

Следует признать, что в настоящее время клинический и экспериментальный опыт заместительной инфузионной терапии препаратами фибронектина пока еще ограничен. Вместе с тем благодаря проведенным исследованиям определен круг патологических состояний, при которых можно ожидать успеха от его применения, и получены первые весьма обнадеживающие результаты. Дальнейшая работа в указанном направлении оправдана и обещает быть успешной.

### **Возможность местного применения фибронектина для стимуляции репаративных процессов**

Многочисленными исследованиями показано, что фибронектин играет важную роль в воспалительных и восстановительных реакциях, которые протекают в тканях в ответ на их повреждение. Наиболее полно изучено его участие в заживлении кожных ран, которые сравнительно просто моделируются и легкодоступны для изучения. Нормальная кожа состоит из эпидермиса, отделенного базальной мембраной от подлежащей соединительной ткани, образующей дерму. Сразу после повреждения кожного дефект заполняется сгустком крови, содержащим фибрин и тромбocyты. Вскоре после образования сгустка в рану выходят нейтрофилы, которые предназначены прежде всего для борьбы с раневой инфекцией. Позднее в рану мигрируют моноциты, которые очищают рану от тканевого детрита и секретируют вещества, стимулирующие миграцию и биосинтетическую активность фибробластов. Моноциты вытесняются фибробластами и эндотелиальными клетками, выходящими в рану из субдермального слоя. Фибробласты синтезируют строму грануляционной ткани, которая васкуляризуется эндотелиальными клетками и перичитами. Наконец, грануляционная ткань замещается рубцом и покрывается неоэпидермисом, образуемым кератиноцитами, которые мигрируют от краев раны. Весь процесс протекает в течение 1—2 нед и завершается перестройкой рубца, в ходе которой уменьшается содержание фибробластов в ране и происходит ее полноценная эпителизация. В приведенном описании процесса репарации кожи, хотя и упрощенном, выделены основные стадии, которые протекают при участии фибронектина.

При образовании сгустка крови фибронектин включается в его состав под действием фактора XIIIa, обеспечивая полноценную адгезию и распадывание клеток на волокна фибрина. Наличие фибронектина и особенно его фрагментов в ране служит хемотактическим сигналом для миграции нейтрофилов, макрофагов и фибробластов. Важную роль в заживлении играет опсоническая активность фибронектина, в частности в кооперации с иммуноглобулинами и комплекментом. Фибронектин стимулирует секрецию фагоцитами фактора роста фибробластов и обеспечивает ориентированную адгезию и распадывание фибробластов на фибрине и коллагене, необходимую для пространственной организации коллагеновых волокон и всего интерстициального матрикса. Хемотактические и адгезивные свойства данного белка распространяются и на эндотелиальные клетки, а также на кератиноциты. Особенно отчетливо положительная связь фибронектина с процессом эпителизации поверхностных дефектов показана на роговице глаза [7].

Косвенным доказательством специфического участия фибронектина в заживлении ран служит закономерный характер изменения концентрации фибронектина в раневом отделяемом в динамике раневого процесса [3].

Приведенные данные послужили основанием для изучения влияния экзогенного фибронектина на заживление кожных ран в эксперименте. Процесс заживления контролировали гистологически, а также по данным тензиометрии, то есть по прочности сращения краев раны, определяемой силой разрыва. Показано, что заживление ран протекало значительно более благоприятно под влиянием фибронектина, чем альбумина, который использовали в качестве плацебо. Уже на 3-й день после операции прочность сращения краев раны была заметно выше в опыте по сравнению с контролем. Эта разница сохранялась до 7-го дня после операции, а затем значения выравнивались, отражая переход процесса из стадии очищения раны в стадию формирования рубца. Результаты тензиометрии подтверждают гистологическими данными, согласно которым фибронектин стимулирует процесс коллагенообразования в области раны на ранних стадиях заживления. Можно заключить, что экзогенный фибронектин при местном применении оказывает специфическое стимулирующее влияние на заживление кожных ран, особенно в фазе очищения раны и перехода в стадию пролиферации.

Известна еще одна работа по изучению влияния местного применения фибронектина на заживление кожных ран в эксперименте [14]. В отличие от наших данных, обнаружено увеличение прочности склеивания краев раны под влиянием фибронектина



на поздних сроках заживления, начиная с 7-го вплоть до 21-го дня после операции. Это различие объясняется тем, что в указанной работе фибронектин вводился в рану в виде суспензии белкового осадка, тогда как в наших опытах — в виде раствора. Очевидно, механизм действия экзогенного фибронектина и характер его влияния на заживление ран при местном применении зависят от того, в какой лекарственной форме он используется. Раствор фибронектина, обладающий хемотактической и опсонической активностью, стимулирует заживление ран в фазе воспаления и начинающейся пролиферации, а его осадок, имитирующий свойства нерастворимого тканевого фибронектина, способствует формированию соединительнотканного матрикса на поздних стадиях образования рубца, его перестройки и эпителизации. Стимулирующее влияние экзогенного фибронектина на репарацию было показано также при лечении трофических язв роговицы [29]. Есть основания предполагать, что он будет оказывать положительное влияние на процессы заживления и эпителизации поверхностных дефектов кожи и слизистых оболочек различной локализации.

Таким образом, существует экспериментальное обоснование возможности местного применения фибронектина, которое, наряду с инфузионной заместительной терапией, образует еще одно перспективное направление исследований по проблеме создания и лечебного применения препаратов этого белка.



Обсуждение перспектив лечебного применения препаратов фибронектина подразумевает два вопроса: нужен ли он как лекарственный препарат и, если да, то возможно ли в ближайшем будущем создание такого препарата? Основываясь на всем, что сегодня известно, и не преуменьшая имеющиеся сложности и неясности, мы утвердительно отвечаем на оба вопроса. Пока трудно сказать, в какой лекарственной форме и по каким показаниям препараты фибронектина будут применяться в качестве лекарственных средств, однако думается, что это дело не очень далекого будущего.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Балуда В. П., Мельников А. П., Лукоянова Т. И. Казанский мед. ж., 1984, 3, 213.—2. Зубаиров Д. М., Андрушко И. А., Ахметшина М. К. и др. Физiol. журн. СССР, 1978, 4, 524.—3. Кочнев О. С., Измаилов С. Г., Литвинов Р. И. и др. Казанский мед. ж., 1986, 3, 178.—4. Литвинов Р. И. Там же, 1984, 3, 203.—5. Харин Г. М., Литвинов Р. И. Патол. физиол. эксперим. терапия, 1985, 2, 93.—6. Annett S. J., Scovill W. A., Blumenstock F. A. et al. J. Trauma, 1980, 20, 726.—7. Berman M., Manseau E., Law M., Aiken D. Invest. Ophthalmol., 1983, 101, 1046.—8. Bevilacqua M. P., Amrani D., Moseson M. W., Bianco C. J. Exp. Med., 1981, 153, 42.—9. Brodin B., Schneek H., Schildt B., Liljedahl S.-O. Acta Chir. Scand., 1984, 150, 5.—10. Brown R. A. Lancet, 1983, 2, 1058.—11. Coulaud J. M., Tenaillon A., Beyne P. et al. La Ricerca Clin. Lab., 1982, 12, 137.—12. Deno D. C., McCafferty M. H., Saba T. M., Blumenstock F. A. J. Clin. Invest., 1984, 73, 20.—13. Ekindjian O. G., Marien M., Wassermann D. et al. J. Trauma, 1984, 24, 214.—14. Falcone P. A., Bonaventura M., Turner D. C., Fromm D. Plast. Reconstr. Surg., 1984, 74, 809.—15. Gilboa N., Kaplan J. E. Thrombos. Haemostas., 1985, 54, 639.—16. Gomperts E. D., Izadi P., Berg D. Jbid., 1981, 46, 55.—17. Grossman J. E., Demling R. H., Duy N. D., Mosher D. F. J. Trauma, 1980, 20, 967.—18. Hills L. P., Collazo J. T., Steele B. W. et al. Clin. Chem., 1982, 28, 1634.—19. Horowitz M. S., Horowitz B., May J. R. et al. Thrombos. Haemostas., 1985, 54, 248.—20. Kaplan J. E. In: Physiology of the reticuloendothelial system. Saba T. M., Altura B. (eds.), Raven Press, New York, 1980, 111.—21. Kaplan J. E., Snedeker P. W., Baum S. H. et al. Thrombos. Haemostas., 1983, 49, 217.—22. Karnovsky M. L., Lardins J. K. J. Immunol., 1978, 121, 809.—23. Lanzer M. E., Saba T. M., Scovill W. A. Ann. Surg., 1980, 192, 776.—24. Moon D. G., Kaplan J. E. Thrombos. Haemostas., 1981, 46, 84.—25. Moseson M. W., Umfleet R. A. J. Biol. Chem., 1970, 245, 5728.—26. Mosher D. F., Grossman J. E. La Ricerca Clin. Lab., 1983, 13, 43.—27. Mosher D. F., Williams E. M. J. Lab. Clin. Med., 1978, 91, 729.—28. Niewarowska J., Cierniewski C. S. Thrombos. Haemostas., 1983, 50, 28.—29. Nishida T., Ohashi Y., Awata T., Manabe R. Arch. Ophthalmol., 1983, 101, 1046.—30. Pierrot M., Habbit B., Allain J. P. et al. Presse Med., 1985, 14, 79.—31. Pott G., Lohmann J., Zündorf P., Gerlach U. Dtsch. med. Wschr., 1981, 106, 532.—32. Robbins A. B., Doran J. E., Reese A. C., Mansberger A. K. Am. J. Surg., 1981, 142, 636.—33. Saba T. M., Blumenstock F. A., Scovill W. A., Bernard H. Science, 1978, 201, 622.—34. Saba T. M., Blumenstock F. A., Shah D. M. et al. Ann. Surg., 1984, 199, 87.—35. Saba T. M., Cho E. J. Reticuloendothel. Soc., 1979, 16, 171.—36. Saba T. M., Jaffe E. Am. J. Med., 1980, 68, 577.—37. Scovill W. A., Annett S. J., Saba T. M. et al. Surgery, 1979, 86, 284.—38. Scovill W. A., Saba T. M., Blumenstock F. A. et al. Ann. Surg., 1978, 188, 521.—39. Stat-

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

3 ДК 615.28

### ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОГО ПОДБОРА И ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

*Ш. Б. Файзуллин, М. С. Мусин*

*Кафедра фармакологии (зав.— проф. И. В. Заиконникова), кафедра патологии с курсом фармакотерапии (зав.— проф. М. М. Миннебаев) Казанского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института имени С. В. Курашова*

Достижения фармации, фармакологии последних лет и бурное развитие химико-фармацевтической промышленности значительно расширили арсенал применяемых лекарственных средств, число которых продолжает увеличиваться. С внедрением в практику новых лекарственных препаратов возросли возможности этиотропной и патогенетической терапии. Однако одновременно с увеличением эффективности лекарственной терапии она стала менее безопасной. В последние годы участились случаи побочных эффектов, вызванных лекарственными средствами, которые по тяжести нередко превосходят основное заболевание. Часть ятрогенных осложнений вызвана стремлением врача к комплексному воздействию на причину и основные звенья патогенеза болезни путем комбинированного применения лекарственных препаратов.

Как показали наблюдения, в современной клинике больной получает в среднем одновременно 4—8 лекарств, а иногда их число доходит до 10—12 [4, 7, 12]. Не акцентируя внимания на положительных сторонах комбинированной фармакотерапии, остановимся на ее трудностях и недостатках.

Одной из особенностей комбинированной фармакотерапии является взаимодействие различных лекарств, которое подчас имеет нежелательные и непредвиденные последствия и служит причиной более 20% осложнений [4, 7, 12]. Иными словами, существует проблема несовместимости лекарственных средств.

Реакция организма на вводимое лекарственное вещество или комбинацию представляет собой интегральный результат взаимодействия веществ с организмом, при этом процесс взаимодействия лекарственных веществ с клетками, тканями, органами, физиологическими системами целого организма включает длинную цепь причинно-следственных переходов, при которых индивидуальные врожденные или приобретенные свойства организма оказывают определенное, иногда решающее влияние как на судьбу введенных лекарственных средств, так и на их фармакодинамику [2]. Поступление препарата в кровь и его терапевтический эффект зависят от физических, химических, биохимических и физиологических процессов, которые обеспечивают всасывание химических соединений, их взаимодействие с белками и ферментами элементами крови, распределение по органам и тканям, биотрансформацию и выведение из организма [1]. Чем больше веществ входит в комбинированный препарат или смесь, назначаемую врачом, тем сложнее между ними взаимоотношения, возникающие в организме. Все многообразие типов взаимодействия сводится в конечном счете либо к синергизму, либо к антагонизму лекарственных препаратов.

Синергизм — это однонаправленное действие двух и более лекарственных веществ, которое может проявляться в двух вариантах: в виде суммирования или потенцирования фармакологических эффектов. Если конечный эффект двух сочетаемых препаратов складывается из их индивидуального воздействия, то такое явление носит название аддитивного действия, или суммирования. При потенцировании общий эффект от действия комбинации превышает сумму эффектов индивидуальных компонентов смеси.

Различают прямой синергизм, когда вещества действуют на одни и те же структурно-функциональные образования клеток и тканей, и косвенный синергизм при воздействии препаратов на разные органы или их отдельные участки. Усиление диуреза при совместном применении сердечных гликозидов и диуретиков может быть примером косвенного синергизма. Явление синергизма представляет большой практический интерес. При желании получить лечебный эффект определенной силы врач может достичь его назначением малых доз нескольких препаратов, действующих в одном направлении. В таких случаях уменьшается токсическое влияние применяемых соединений с одновременным возрастанием лечебного эффекта комбинации.

Антагонизм — это устранение или ослабление всех или некоторых фармакологических эффектов сочетаемых препаратов. Если лекарственные вещества проявляют разнонаправленное действие на одни и те же структуры и функции организма, то раз-