

6. Михайлов А. А. //Клин. мед.—1986.— № 1.— С. 136—144.
7. Оганов Р. Г., Метелица В. Н. //Медицинская профилактика ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии.— М., Медицина, 1985.
8. Перова Н. В., Герасимова Е. Н., Полеский В. А. //Бюлл. ВКНЦ АМН СССР.— 1979.— № 2.— С. 55—60.
9. Титов В. И., Бренер Е. Д., Халтаев Н. Г. и др. //Лаб. дело.— 1979.— № 1.— С. 36—41.
10. Тихонов В. П., Манжосов А. Н. //Тер.

арх.— 1978.— № 12.— С. 28—33.

11. Филагова Н. П., Островская Т. П., Илюшина И. П. и др. //Тер. арх.— 1986.— № 1.— С. 60—65.

12. Эрина Е. В., Чарыев Х. Э. //Бюлл. ВКНЦ АМН СССР.— 1983.— № 2.— С. 26—34.

13. Day I. L., Metcalfe I., Simpson C. N. //Brit. Med. J.—1982.— 6323.— P. 1145—1148.

14. Garroff H., Simon K., Ehnholm C. //Acta path. microbiol. scand.— 1970.— Vol. 78.— P. 253—259.

Поступила 31.05.88.

УДК 617.713—001.4—08:612.112.31

## РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ФИБРОНЕКТИНА И ОБОСНОВАНИЕ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ СТИМУЛЯЦИИ ЗАЖИВЛЕНИЯ РОГОВИЦЫ

Д. М. Зубаиров, И. В. Брикман, О. Д. Зинкевич, Р. И. Литвинов, С. И. Ибадова, Р. Т. Исаева, А. Ф. Харрасов, Н. А. Сафина, Г. А. Ермолин, В. Э. Котелянский, Е. Е. Ефремов, Е. В. Арзамасцев

Кафедра биохимии (зав.— проф. Д. М. Зубаиров) Казанского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института имени С. В. Курашова, Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии (директор — доц. И. З. Мухутдинов) МЗ РСФСР, Московский научно-исследовательский институт глазных болезней имени Гельмгольца (директор — проф. Э. В. Егорова), Институт экспериментальной кардиологии (директор — академик АМН СССР В. Н. Смирнов) ВКНЦ АМН СССР

Актуальность поиска средств, ускоряющих заживление роговицы после ее случайных и операционных повреждений, очевидна. В последние годы, наряду с физическими факторами, некоторыми природными и синтетическими веществами, в числе наиболее перспективных лечебных препаратов оказался фибронектин. Он представляет собой адгезивный белок соединительной ткани, участвующий в прикреплении клеток к фибриллярным субстратам, формированию коллагеновых волокон и межклеточного вещества. Фибронектин и его фрагменты обладают хемотаксической активностью и способны ускорять реакции фагоцитоза макрофагами и нейтрофилами, выступая в качестве неспецифического опсонина по отношению ко многим экзо- и эндогенным патологическим микрочастицам. Одна из форм данного белка, называемая плазменным фибронектином, присутствует в крови и имеет много общих биологических свойств с тканевым фибронектином.

Влияние фибронектина на заживление роговицы является частным случаем стимулирующего действия этого гликопротеина на репарацию тканей. Его участие в заживлении роговицы обеспечивают следующие специфические биологические функции: «сцепление» эпителия роговицы с боуеновой мембраной [3, 4]; адгезия и ускорение миграции эпителия по обнаженной строме [3, 5], свойства фактора роста [2, 9]; контроль дифференцировки роговичного эпителия и нормализация функции эпителиальных клеток [6, 7]. Известно также, что дефицит фибронек-

тина или его разрушение на стромальной поверхности роговицы играют важную роль в патогенезе персистирующих эпителиальных дефектов роговицы [1, 8].

Изложенные выше факты послужили основанием для разработки лекарственного препарата фибронектина в виде глазных капель, не имеющего аналога в мире. Сырьем для выделения фибронектина явилась плазма крови доноров. Препарат был изготовлен по разработанной нами оригинальной технологии, основанной на принципах сорбционной хроматографии. Для получения экспериментально-производственных серий препарата на предприятии по производству вакцин Казанского НИИЭМ была создана технологическая линия для выделения фибронектина, в которой сочетаются элементы реакторной техники и колоночной хроматографии. Лекарственная форма препарата позволяет хранить его в бытовом холодильнике в течение двух лет без потери биологической активности и изменения физико-химических свойств. Разработаны методы серийного контроля качества препарата на промежуточных стадиях производства и на этапе получения конечного продукта. Препарат стерилен, годен к употреблению без каких-либо предварительных манипуляций. По результатам проведенных фармакологических испытаний препарат малотоксичен и не оказывает вредного или побочного действия.

В настоящей работе представлены материалы изучения специфической активности препарата фибронектина при лечении повреждений роговицы в эксперименте.

Опыты проводили на кроликах породы «шиншилла» массой тела 2,7—3,0 кг. В первой серии опытов эпителиальные дефекты роговицы диаметром 8 мм наносили путем механического соскабливания. 1-ю контрольную группу составили 10 животных (20 глаз), которых после дозированной эрозии не лечили. 10 животных (20 глаз) 2-й контрольной группы после ранения лечили традиционно: 0,25% раствор левомицетина, 0,5% раствор цитрала, витаминные капли, солкосерил-желе. В 3-ю опытную группу вошли 10 животных (20 глаз), которым после 0,25% раствора левомицетина закапывали фибронектин (3 раза в сутки). Фотобиометрию проводили сразу после ранения и далее каждые 12 ч в течение 6 сут. Контуры изображений эпителиальных дефектов, полученные в виде фотоснимков, обмеряли на полуавтоматическом анализаторе изображений МОР-3 «Райхерт-юнг». Скорость заживления эпителиальной раны на каждом глазу вычисляли методом линейной регрессии и выражали в единицах площади, отнесенных к единице времени ( $\text{мм}^2/\text{ч}$ ).

Средняя скорость заживления эпителиальной раны у животных 1-й группы составила  $1,03 \pm 0,01 \text{ мм}^2/\text{ч}$ , во 2-й —  $1,24 \pm 0,07 \text{ мм}^2/\text{ч}$ , в 3-й —  $1,58 \pm 0,14 \text{ мм}^2/\text{ч}$  ( $P < 0,01$ ), при выражении этих результатов в виде абсолютных сроков заживления — соответственно 115—120 ч, 86 ч, 60 ч. Если в 1-й и 2-й контрольных группах после закрытия дефекта эпителия в некоторых глазах животных наблюдалось легкое диффузное окрашивание флюоресцеином восстановленного эпителия, то у кроликов 3-й группы фоновое свечение отсутствовало. Таким образом, при местном применении препарата фибронектина средняя скорость заживления роговичного эпителия после механического повреждения увеличилась на 53,4% по сравнению с таковой в контроле (без лечения), в то время как при традиционном — лишь на 20,4%.

Во второй серии опытов 18 животным наносили центральное проникающее ранение роговицы. Контрольную группу составили 9 животных (18 глаз), которых после центрального проникающего ранения роговицы длиной 4 мм не лечили. У 9 животных (18 глаз) опытной группы после аналогичного ранения применяли фибронектин в виде инстилляций. Процесс заживления роговичной раны изучали в динамике путем энуклеации через 1, 3, 5 и 7 дней после ранения с последующим использованием гистологических и морфометрических методов исследования. Эксперименты выполняли слепым методом. Полученные результаты (см. рис. 1 и 2) обработаны статистически с использованием критерия Стьюдента.

В первые сутки после нанесения центрального проникающего ранения роговицы морфологическая картина в контрольной и опытной группах была сходной: раневой ка-

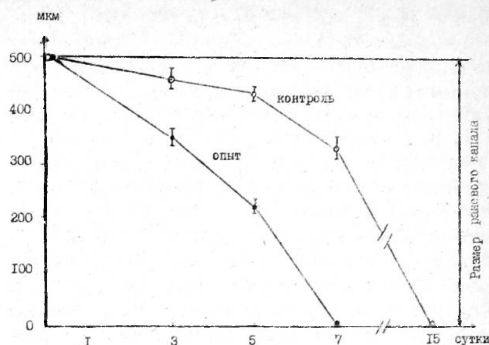


Рис. 1. Влияние экзогенного фибронектина на скорость элиминации фибринозных масс из просвета раневого канала при центральном проникающем повреждении роговицы. По оси абсцисс — время после ранения (сутки), по оси ординат — объем раневого канала, занимаемый фибринозными массами (мкм).

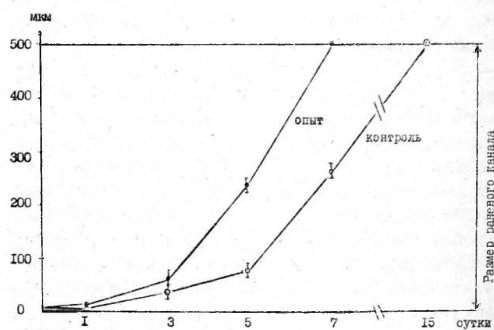


Рис. 2. Влияние экзогенного фибронектина на скорость заполнения раневого канала клеточным пролифератом при центральном проникающем повреждении роговицы. По оси абсцисс — время после ранения (сутки), по оси ординат — объем раневого канала, занимаемый новообразованным клеточным пролифератом (мкм).

нал тампонирован эпителиально-фиброзным комплексом, воспалительные явления выражены умеренно и ограничены узкой зоной вокруг раневого дефекта, в краях стромы определяется скопление незрелых форм кератобластов, у различных концов задней пластинки — признаки активации эндотелиальных клеток. Размер фибринозного выпота в обеих группах одинаков (480—500 мкм). Единственное замеченное отличие состояло в том, что эпителиальный пласт, покрывавший переднюю поверхность раневого канала, в контроле был представлен 1—2 слоями клеток, а в опыте — 4—6 слоями.

На 3-й день после травмы в контрольной группе размер фибринозных масс оставался без статистически достоверной динамики ( $460 \pm 16 \text{ мкм}$ ), а в опытной группе наблюдалась положительная динамика рассасывания фибринозных масс ( $350 \pm 15 \text{ мкм}$ ). Толщина эпителиального пласта в контрольной и опытной группах составляла соответ-

ственно  $34 \pm 2$  и  $57 \pm 4$  мкм ( $P < 0,05$ ). Важно подчеркнуть, что начальное проникновение кератобластов между эпителиальными и фибринозными массами отмечалось только в опытной группе, причем уже к 3-му дню после ранения.

На 5-й день после травмы толщина эпителиального пласта была такой же, как в контроле и в опыте ( $35 \pm 3$  и  $40 \pm 5$  мкм). Регрессия фибринозного выпота в контрольной группе к указанному сроку была незначительной, тогда как в опытной группе имелись явные признаки положительной динамики рассасывания фибрина, заполнявшего раневой канал: переднезадний размер фибринозных масс в контроле и в опыте составлял соответственно  $430 \pm 12$  и  $220 \pm 10$  мкм ( $P < 0,01$ ). Кроме того, у животных контрольной группы установлено значительно менее интенсивное заполнение раневого канала клеточным пролифератом ( $75 \pm 15$  мкм), чем в опытной группе ( $235 \pm 18$  мкм), что соответствовало примерно половине просвета раневого канала.

На 7-й день в контроле значительная часть просвета раневого канала оставалась заполненной фибринозными массами размером  $330 \pm 18$  мкм при размерах клеточного пролиферата  $260 \pm 11$  мкм и явлениях регрессии эпителиальной пробки. В опытной группе наряду с закономерной регрессией эпителиальной пробки отмечались полное рассасывание фибринозных масс и заполнение раневого канала клеточным пролифератом (рис. 1 и 2).

Сравнительное исследование морфологической картины роговичной раны на поздних сроках (15 и 30 дней после травмы) показало, что процессы ремодуляции и созревания новообразованной ткани, заполнявшей раневой канал, наступают раньше, чем в контроле.

Таким образом, по данным гистологического и морфометрического исследования, препарат фибронектин ускоряет рассасывание фибринозных масс, стимулирует эпителизацию раневого дефекта. Действие экзогенного фибронектина сокращает стадию травматического воспаления и создает благо-

приятные условия для более раннего заполнения канала клеточным пролифератом.

## ВЫВОДЫ

1. Разработана технология крупномасштабного выделения фибронектина из плазмы донорской крови, на основе которой создан новый фармакологический препарат в виде глазных капель.

2. Препарат фибронектин значительно ускоряет эпителизацию поверхностных дефектов роговицы.

3. Под влиянием препарата фибронектина центральные проникающие ранения роговицы заживают намного быстрее. В основе лечебного действия препарата лежит стимуляция пролиферативной активности клеточных элементов ткани роговицы в сочетании с ускоренным рассасыванием фибринозных масс, что приводит к более раннему заполнению раневого канала новообразованной тканью.

4. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности лечебного применения препарата фибронектина для стимуляции заживления роговицы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Berman M., Manseau E., Law M., Aiken D. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.— 1983.— Vol. 24.— P. 1358—1366.
2. Kawaba T., Nakanasu K., Kanai A. // Acta Soc. Ophthalmol. Jpn.— 1984.— Vol. 88.— P. 1237—1249.
3. Nishida T., Nakagawa S., Ohashi Y. // Jap. J. Ophthalmol.— 1982.— Vol. 26.— P. 410—415.
4. Nishida T., Nakagawa S., Awata T. et al. // J. Cell Biol.— 1983.— Vol. 97.— Part. 1.— P. 1653—1657.
5. Nishida T., Nakagawa S., Nishibauashi C. et al. // Arch. Ophthalmol.— 1984.— Vol. 102.— P. 455—456.
6. Surgue S. P., Hay E. D. // J. Cell Biol.— 1981.— Vol. 91.— P. 459—564.
7. Surgue S. P., Hay E. D. // J. Cell Biol.— 1981.— Vol. 91.— Part. 2.— P. 159a.
8. Utito V. J., Schwartz D., Veis A. // Eur. J. Biochem.— 1980.— Vol. 105.— P. 409—417.
9. Watanabe T. // Acta Soc. Ophthalmol. Jpn.— 1984.— Vol. 86.— P. 298—306.

Поступила 19.04.88.

УДК 616.27—002.683—07—08

## СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ САРКОИДОЗА БЕКА

Р. И. Слепова, Э. Р. Галиаскарова, О. В. Домрачева

Республиканский противотуберкулезный диспансер (главврач — Ш. Ш. Арсланов) МЗ ТАССР

Несмотря на многолетнюю историю изучения саркоидоза, многие вопросы этиологии и патогенеза, диагностики и лечения этого заболевания еще не выяснены. В последние годы частота саркоидоза заметно увеличи-

лась. По данным диагностического отделения Республиканского противотуберкулезного диспансера, в 1970—1975 гг. было зарегистрировано лишь 6 случаев заболевания саркоидозом, за 1976—1980 и 1981—1987 гг.