

Влияние лактоферрина на течение экспериментальной гнойной язвы роговицы

А.В. Колесников¹Е.Р. Немцова²М.М. Шишкин³А.В. Щулькин¹О.И. Баренина¹, И.В. Кирсанова¹

¹ ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Высоковольтная, 9, Рязань, 390026, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
2-й Боткинский проезд, 3, Москва, 125284, Российская Федерация

³ ФГБОУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Нижняя Первомайская, 70, Москва, 105203 Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2023;20(1):128–135

Обоснование исследования: язва роговицы — распространенная, опасная своими осложнениями патология роговицы. Несмотря на применение современных методов лечения, осложнения встречаются в 2,5–37,9 % случаев. Актуальной является разработка новых методов лечения язвенных поражений роговицы. **Цель** исследования: изучить эффективность применения препарата на основе лактоферрина в терапии экспериментальной гнойной язвы роговицы. **Материалы и методы.** Исследование выполнено на кроликах-самцах породы шиншилла. Контролем служили 3 интактных кролика (6 глаз). На обоих глазах 63 животных воспроизвели модель стафилококковой гнойной язвы роговицы. Кроликов рандомизировали на 3 группы. Первая группа — течение язвы роговицы на фоне плацебо-терапии. Вторая группа — лечение гнойной язвы инстилляциями антибактериального препарата. Третья группа — инстилляции лактоферрина. Для оценки эффективности проводимой фармакотерапии определяли площадь язвенного дефекта, проводили гистологическое исследование. Фотофиксацию микропрепаратов осуществляли с помощью цифровой камеры ЛОМО ТС-500 (Россия). **Результаты.** Инстилляции лактоферрина привели к достоверному относительно группы плацебо увеличению процента перехода стадии инфильтрации в стадию эпителизации, уменьшению процента изъязвлений, доли критического истончения роговицы и перфораций. В то же время применение лактоферрина после окончания фазы эпителизации приводило к чрезмерному образованию непрозрачной рубцовой ткани. **Заключение.** Местное применение лактоферрина стимулирует регенерацию эпителия и образование соединительной ткани, предотвращает развитие осложнений гнойной язвы роговицы. Однако отмеченное излишнее образование рубцовой ткани при длительном курсе лактоферрина требует дальнейшей разработки оптимальной схемы его применения.

Ключевые слова: гнойная язва роговицы, ципрофлоксацин, лактоферрин

Для цитирования: Колесников А.В., Немцова Е.Р., Шишкин М.М., Щулькин А.В., Баренина О.И., Кирсанова И.В. Влияние лактоферрина на течение экспериментальной гнойной язвы роговицы. *Офтальмология*. 2023;20(1):128–135. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-1-128-135>

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует



Lactoferrin Influence on the Course of Suppurative Corneal Ulcer

A.V. Kolesnikov¹, E.R. Nemtsova², M.M. Shishkin³, A.V. Shchul'kin¹, O.I. Barenina¹, I.V. Hirsanova¹

¹ Ryazan State Medical University

Vysokovol'tnaya str., 9, Ryazan, 390026, Russian Federation

² National Medical Radiology Research Center

2nd Botkinskiy travel, 3, Moscow, 125284, Russian Federation

³ National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov

Zhizhnyaya Pervomayskaya str., 70, Moscow, 105203, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2023;20(1):128–135

Research justification. Corneal ulcer is a common corneal pathology dangerous because of its complications, which occur in 2.5–37.9 % of cases despite modern treatment. Thus, the development of novel methods improving the results of corneal ulcer treatment is very important. **Research objective** was to evaluate the efficacy of lactoferrin-based therapy for experimental suppurative corneal ulcer. **Material and Methods.** The study was performed in male chinchilla rabbits. Three intact rabbits (6 eyes) were used as control animals. Staphylococcus suppurative corneal ulcer was modeled in both eyes of 63 experimental animals. These rabbits were randomized into three groups. The first group was administered placebo therapy, the second group received antibacterial therapy, and the third group — instillations of lactoferrin. The area of ulcerative lesion was used as the measure of the therapeutic efficacy of the treatment. Then, a histological study was performed, and microsamples were photographed with LOMO TC-500 digital camera (Russia). **Results.** Lactoferrin instillations resulted in reliable increase in the number of transfers from infiltration stage to epithelization stage, decrease in the percentage of ulcerations, and in the proportion of critical thinning of the cornea, as well as decrease in the proportion of perforations. However, it was noticed that lactoferrin treatment when continued after the end of epithelization process resulted in excessive formation of opaque scar tissue. **Conclusion.** Local administration of lactoferrin stimulates the epithelium regeneration and the formation of the connective tissue and thus prevents the development of complications of suppurative corneal ulcer. However, the identified excessive formation of opaque scar tissue in lactoferrin treatment lasting too long has to be taken into consideration when developing the optimal scheme for lactoferrin treatment.

Keywords: suppurative corneal ulcer, ciprofloxacin, lactoferrin

For citation: Kolesnikov A.V., Nemtsova E.R., Shishkin M.M., Shchul'kin A.V., Barenina O.I., Hirsanova I.V. Lactoferrin Influence on the Course of Suppurative Corneal Ulcer. *Ophthalmology in Russia*. 2023;20(1):128–135. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-1-128-135>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания глаз инфекционной природы относятся к числу наиболее распространенных заболеваний человека. В Российской Федерации на долю бактериальной язвы роговицы может приходиться до 47,3 % всей воспалительной патологии фиброзной оболочки глаза [1]. Несмотря на применение современных методов лечения, осложнения встречаются в 2,5–37,9 % случаев [2, 3].

Указанные данные актуализируют поиск новых методов фармакотерапии язвы роговицы.

Учитывая роль окислительного стресса в патогенезе гнойной язвы роговицы, является обоснованным использование антиоксидантов в комплексной терапии гнойной язвы роговицы.

В МНИОИ им. П.А. Герцена был разработан новый антиоксидантный препарат на основе лактоферрина женского молока. Его отличительной особенностью является наличие, помимо антиоксидантной, еще и антибактериальной активности [4, 5]. Принято считать, что антиоксидантные свойства лактоферрина обусловлены способностью связывать железо, блокируя таким образом развитие реакций Фентона и Хабера-Вайса [6].

Антибактериальный эффект лактоферрина в высоких концентрациях реализуется путем связывания с бактериальной мембраной и последующего ее разрыва у грамотрицательных бактерий [7], а в более низких концентрациях — путем связывания железа и лишения таким образом бактериальной микрофлоры необходимого для ее роста и жизнедеятельности микроэлемента [8]. Применение лактоферрина в комплексной терапии бактериального кератита на данный момент изучено не было.

Цель настоящего исследования — изучить эффективность применения препарата на основе лактоферрина в терапии экспериментальной гнойной язвы роговицы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все проведенные эксперименты были рассмотрены и одобрены этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, протокол № 12 от 08.04.2016 г. Исследование было выполнено на обоих глазах 63 кроликов-самцов породы шиншилла массой 3300–3700 г. Контролем служили 6 глаз интактных животных. На глазах животных была воспроизведена экспериментальная модель гнойной язвы роговицы по методике

Н.А. Адамовой [9]. После инстилляции 0,5 % раствора проксиметакаина трепаном диаметром 5 мм в центральной оптической зоне роговицы наносили насечку на глубину 150 мкм, в пределах насечки расслаивали и удаляли эпителий и собственное вещество роговицы. В образовавшийся дефект втирали одну стандартную петлю (10^7 – 10^8 КОЕ) чистой культуры *Staphylococcus aureus* (АТСС 25923). Через сутки на всех глазах наблюдалось развитие типичной гнойной язвы. Животных рандомизировали на 3 группы. Первая группа — контроль патологии — экспериментальная гнойная язва роговицы на фоне плацебо-терапии (инстилляцией раствора NaCl 0,9 % по 1 капле 4 раза в день). Вторая группа — стандартное лечение гнойной язвы — инстилляцией антибактериального препарата — 0,3 % раствора цiproфлоксацина («ципролет», Dr.Reddy's, Индия) по 1 капле 4 раза в день. Третья группа — экспериментальное лечение — инстилляцией лактоферрина (раствор 0,5 мг/мл) 4 раза в день по 1 капле. Гистологическое исследование в каждой группе проводили на 1, 3, 5, 7, 14, 21 и 28-е сутки у 3 кроликов (6 глаз) после начала эксперимента.

Для оценки эффективности проводимой фармакотерапии гнойной язвы роговицы рассчитывали площадь язвенного дефекта, которую определяли как отношение площади дефекта роговицы, прокрашенного флюоресцеином, к площади дефекта, формируемого первоначально трепаном.

В конце исследования животных выводили методом обескровливания под золотиловым наркозом.

Роговицу после энуклеации глазного яблока высекали с участком склеры в 1 мм от лимба. Образцы роговицы фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина, обезжизивали, заливали в парафин и из полученных блоков готовили срезы толщиной 6–7 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Фотофиксацию микропрепаратов осуществляли с помощью цифровой камеры ЛОМО ТС-500 (Россия).

Статистическая обработка полученных результатов была выполнена с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.1. Характер распределения данных определяли по критерию Шапиро — Уилка. Различия между группами, имеющими нормальное распределение, оценивали методом однофакторного дисперсионного

анализа (ANOVA), тест Ньюмена — Кейсла. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое значение, m — ошибка среднего арифметического значения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В контрольной группе язвенный дефект формировался в течение 24 часов после начала эксперимента. На протяжении первых трех суток клиническая картина соответствовала стадии инфильтрации, с 3-х по 7-е сутки — изъязвления, с 7-х по 21-е сутки — эпителизации, с 21-х по 28-е сутки — формирования рубца. Из стадии инфильтрации в стадию изъязвления перешли все глаза. В результате репаративных процессов в 16,7 % случаев сформировалось облаковидное помутнение, в 50 % случаев — помутнение средней интенсивности и в 33,3 % случаев — интенсивное помутнение.

Площадь прокрашиваемого дефекта на 3-и сутки у животных этой группы составила $51,9 \pm 1,6$ %. На 7-е сутки площадь дефекта была максимальна и составляла $96,6 \pm 2,1$ %, на 14-е сутки — $78,2 \pm 2,1$ %, а на 21-е сутки — $18,6 \pm 0,9$ % (рис. 1).

На фоне лечения цiproфлоксацином стадия инфильтрации в 16,7 % случаев перешла в стадию эпителизации, в 82,3 % случаев язвенный дефект сформировался. В результате репаративных процессов в 33,3 % случаев сформировалось облаковидное помутнение, в 50 % случаев — помутнение средней интенсивности и в 16,7 % случаев — интенсивное помутнение.

Площадь прокрашиваемого дефекта на 3-и сутки у животных, получавших цiproфлоксацин, составила $56,8 \pm 3,1$ %, на 7-е сутки — $83,3 \pm 2,2$ %, на 14-е сутки — $29,9 \pm 1,4$ %, а на 21-е сутки — $18,5 \pm 1,1$ % (рис. 2).

На фоне лечения лактоферрином (0,5 мг/мл) стадия инфильтрации в 36,7 % случаев перешла в стадию эпителизации, в 63,3 % случаев язвенный дефект сформировался. В результате репаративных процессов помутнения роговицы относились к средней степени (33,3 %) и интенсивным (66,7 %).

Применение лактоферрина (концентрация 0,5 мг/мл) сопровождалось уменьшением площади дефекта роговицы на 7 сутки гнойной язвы на 13,8 % ($p < 0,05$), на 14-е сутки — на 70,7 % ($p < 0,05$), на 21-е сутки — на 54,8 %

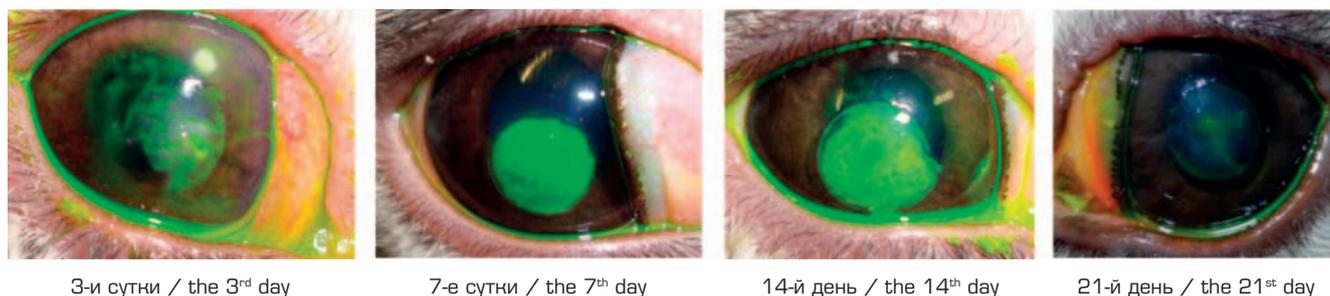


Рис. 1. Язва роговицы на фоне плацебо-терапии

Fig. 1. Corneal ulcer on placebo therapy

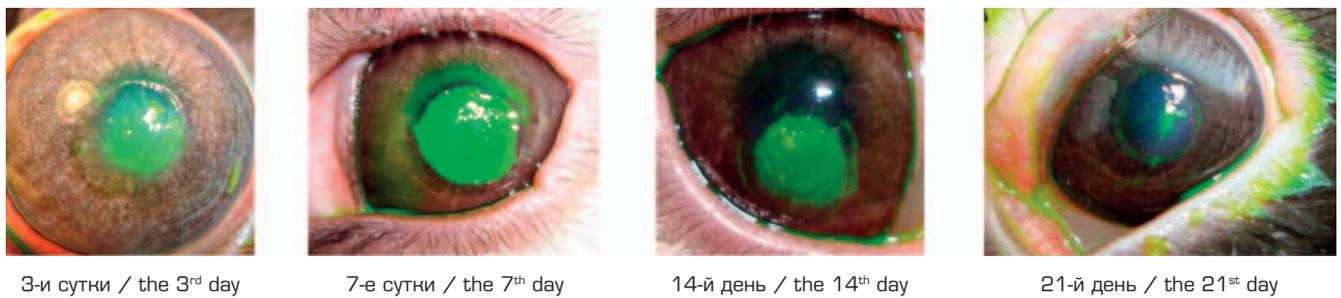


Рис. 2. Язва роговицы лечение ципрофлоксацином

Fig. 2. Corneal ulcer treated with ciprofloxacin

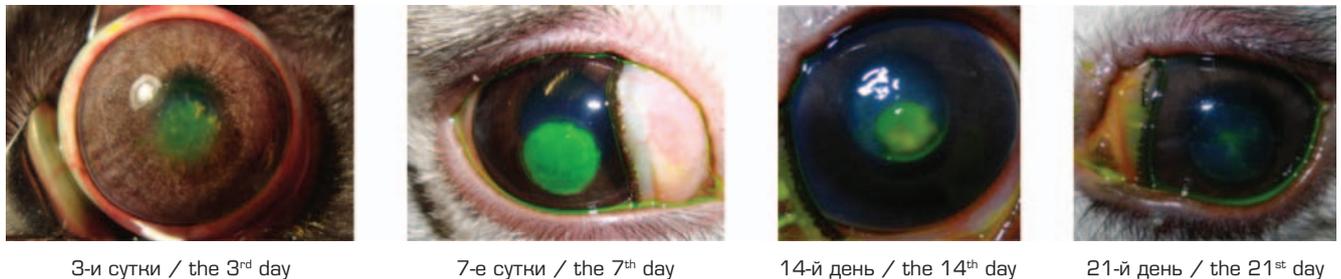


Рис. 3. Язва роговицы, группа лечения лактоферрином, концентрация 0,5 мг/мл

Fig. 3. Corneal ulcer, lactoferrin treatment group, concentration 0.5 mg/ml

($p < 0,05$) по сравнению с показателями животных контрольной группы. На 14-е сутки площадь дефекта роговицы у животных, получавших лактоферрин (концентрация 0,5 мг/мл), была ниже площади дефекта у животных, получавших ципрофлоксацин, на 58,9 % ($p < 0,05$), а на 21-й день была больше ее на 120,2 % ($p < 0,05$) (рис. 3).

При изучении гистологической картины роговицы были получены следующие результаты.

На первые сутки экспериментальной гнойной язвы морфологическая картина соответствовала альтеративному и экссудативному воспалению. Строма роговицы за счет отека выглядела разволокненной, определялась умеренно выраженная, преимущественно нейтрофильно-клеточная инфильтрация. К 3-м суткам наблюдались очаги эпителиальной пролиферации с количеством слоев эпителия от 1 до 4, большое количество групп дистрофичных эпителиальных клеток, вмурованных в строму, выраженная воспалительная инфильтрация с преобладанием клеток лимфоцитарного ряда в области лимба. На 5-е сутки усилилась эпителиальная пролиферация и лейкоцитарная инфильтрация. Встречались группы дистрофичных эпителиальных клеток, вмурованных в собственное вещество. Сохранялся отек стромы, разволокнение ее основного вещества. На 7-е сутки эксперимента гистологическая картина соответствовала началу стадии: формировались акантотические тяжи, строма роговицы становилась разволокненной. Наблюдалась выраженная нейтрофильная инфильтрация оптической и лимбальной зоны, в перифокальной зоне — умеренно выраженная. На 14-е сутки продолжалось дальнейшее развитие репаративных процессов роговицы.

Поверхностный эпителий роговицы включал в себя до 7 слоев, часть клеток находилась в состоянии дистрофии и дисплазии. Воспалительная инфильтрация наблюдалась на всей площади язвенного дефекта. Собственное вещество роговицы в зоне воспаления было представлено рыхлой волокнистой неоформленной соединительной тканью, на остальном протяжении — зрелыми сформированными волокнами. 21-е сутки язвы характеризовались разрастанием соединительной ткани, пролиферацией эпителия (количество слоев эпителия колебалось от 5 до 7, часть клеток находилась в состоянии дисплазии и дистрофии). В строме отмечалась инфильтрация фибробластами и единичными лейкоцитами. На 28-е сутки эксперимента гистологическое строение роговицы характеризовалось явлениями фиброза и неоваскуляризации (рис. 4).

На 1-е сутки гнойной язвы при применении ципрофлоксацина морфологическая картина соответствовала альтеративному и экссудативному воспалению. Третьи сутки характеризовались выраженной гранулоцитарной инфильтрацией поверхностного слоя стромы роговицы, непосредственно подлежащего под поверхностным эпителием роговицы. На отдельных участках количество слоев многослойного плоского эпителия было увеличено до 9–10. Отмечался отек основного вещества роговицы. На 5-е сутки происходило уменьшение количества слоев эпителия до 1–5, характеризующихся дисплазией и невыраженной дистрофией. Сохранялись инфильтрация гранулоцитами, отек и разволокнение стромы, но выражены они были слабее, чем в контрольной группе. Гистологическая картина соответствовала началу стадии

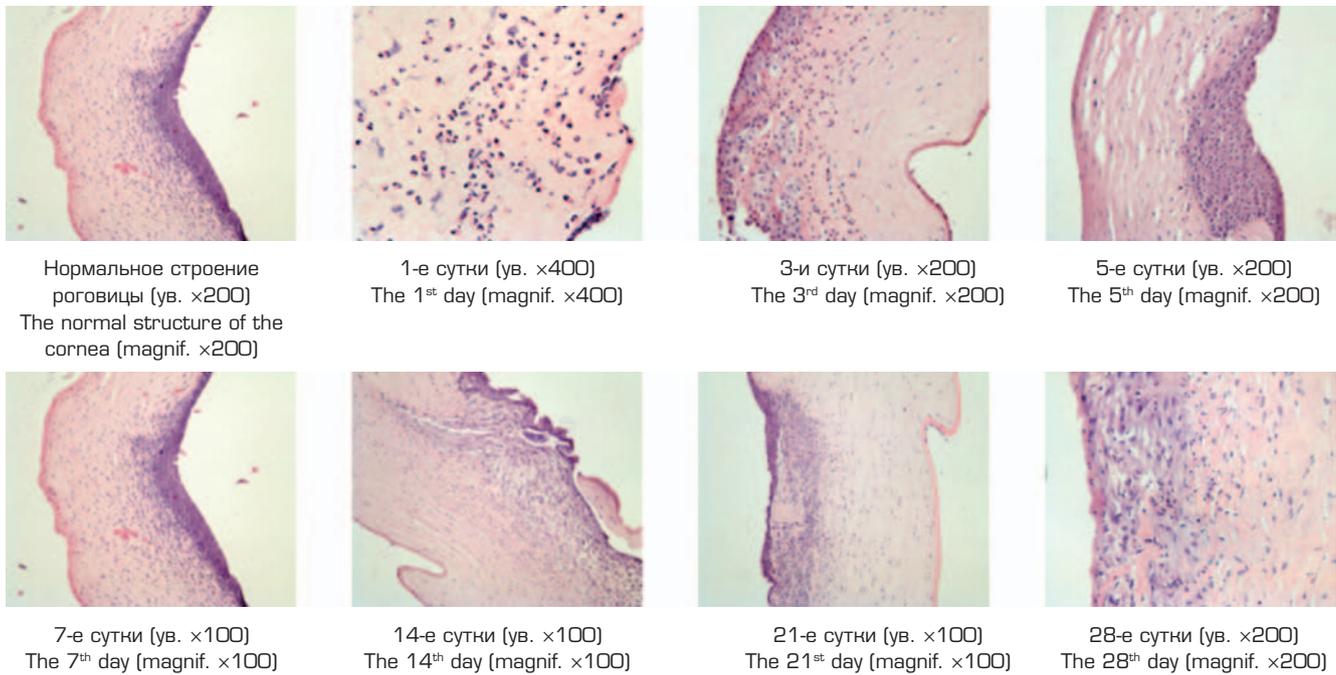


Рис. 4. Гистологическое строение роговицы при экспериментальной язве на фоне плацебо-терапии. Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 4. Histological structure of the cornea with an experimental ulcer against the background of placebo therapy. Stained with hematoxylin and eosin

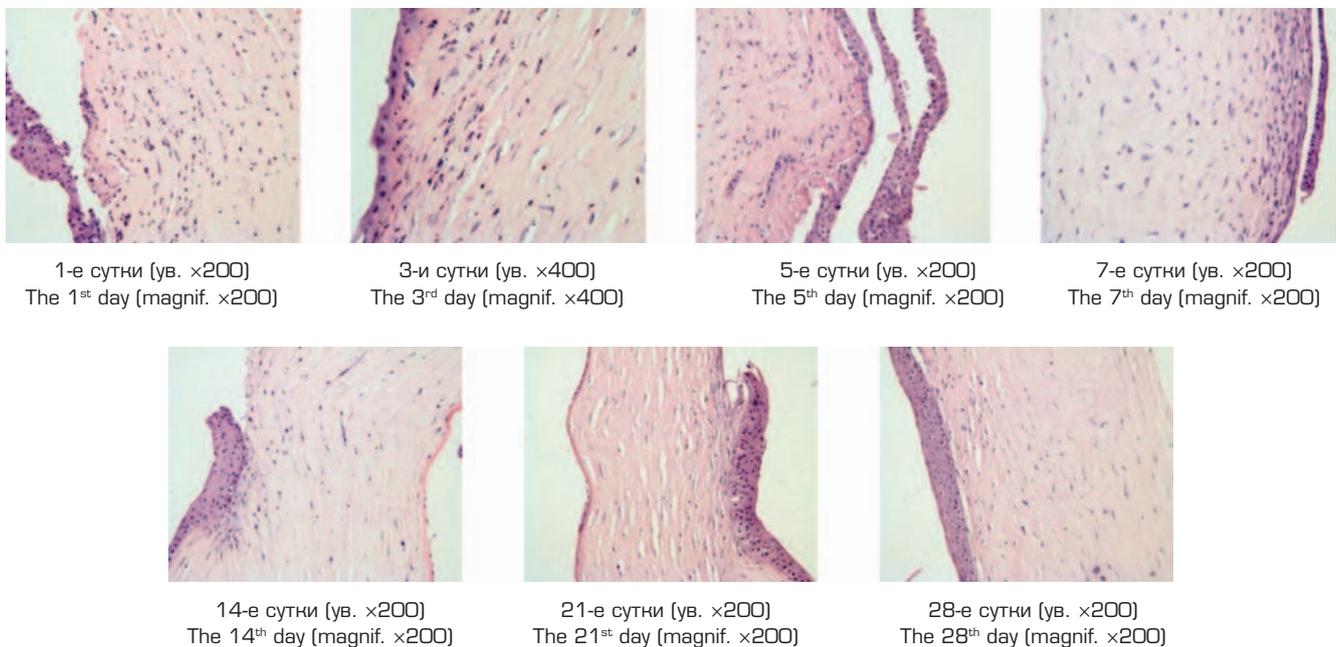


Рис. 5. Гистологическое строение роговицы при экспериментальной язве без лечения. Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 5. Histological structure of the cornea in an experimental purulent ulcer of the ciprofloxacin treatment group. Staining with hematoxylin and eosin

пролиферации. На 7–14-е сутки отмечалась эпителизация роговицы с количеством слоев от 1 до 6, выраженность инфильтрации и отека стромы продолжала постепенно уменьшаться. 21–28-е сутки язвы характеризовались увеличением объема соединительной ткани, пролиферацией эпителия. В строме отмечалась инфильтрация единичными фибробластами и лейкоцитами (рис. 5).

При использовании лактоферрина в концентрации 0,5 мг/мл морфологическая картина роговицы на 1-е сутки имела признаки альтеративного и экссудативного воспаления и характеризовалась наличием участка отслаивания переднего эпителия, отеком и лейкоцитарной инфильтрацией стромы. На 3-и сутки на отдельных участках роговицы количество слоев многослойного плоского эпителия

было увеличено до 9–10, на других участках снижено до 1–2. Отмечалась выраженная гранулоцитарная инфильтрация поверхностного слоя собственного вещества роговицы, непосредственно подлежащего под эпителием, отек стромы. Морфологическая картина отражала сочетание ранних стадий воспаления (альтерации и экссудации) с началом более поздней стадии воспаления — пролиферации. На 5-е сутки в эпителии отмечались признаки гидропической дистрофии (с образованием в цитоплазме вакуолей), дисплазии. Обращали на себя внимание также группы эпителиальных клеток, «вмурованных» в поверхностные слои собственного вещества роговицы. Седьмые сутки гнойной язвы роговицы: морфологическая картина соответствовала регенерации участка эпителия роговицы. На 14-е сутки по ходу роговицы передний эпителий был не нарушен и представлен преимущественно 4–5 слоями клеток, в подлежащем соединительнотканном собственном веществе роговицы обнаруживались участки разрыхления волокон и пролиферации клеток фибробластического ряда, расположение которых было весьма хаотично. На 21-е сутки исследования на передней поверхности роговицы обнаруживался участок эпителия в виде крупного клеточного пролиферата, состоящий из хаотично расположенных эпителиальных клеток (более 8 слоев), который с одной стороны вдавался в собственное вещество роговицы, а с другой, наружной стороны выбухал над эпителиальным слоем обычной толщины. В других участках роговицы обнаруживался эпителий с 2–6 слоями клеток. Морфологическая картина характеризовала эпителий роговицы как имеющий нарушенную (хаотичную) репаративную регенерацию (рис. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

Гнойная язва роговицы — тяжелое септическое воспалительное заболевание светопроводящей и светопреломляющей части наружной оболочки глаза [4]. В ряде случаев неэффективность терапии может приводить к развитию эндоокулярных септических процессов, заканчивающихся функциональной и/или анатомической потерей глаза или формированием рубцов с разной степенью утраты прозрачности и/или преломляющих свойств роговицы, что приводит к полной или частичной утрате предметного зрения [10]. Это определяет высокую степень значимости разработки эффективных методов терапии данной патологии.

В ходе настоящего исследования бактериальную язву роговицы моделировали по методике Н.А. Адамовой [9]. В качестве инфицирующего агента использовали чистую культуру золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus* (ATCC 25923)). Выбор возбудителя был обусловлен этиологией гнойной язвы роговицы в реальной клинической практике. По данным литературы, в 16,4 % случаев бактериальный кератит вызывает *Staphylococcus aureus* [11], а при травме роговицы его удельный вес как возбудителя увеличивается до 42,7 % [10, 12, 13].

У всех животных первой группы через 12–24 часа после внесения культуры сформировалась язва роговицы. В течение первых трех суток наблюдалась стадия инфильтрации, с 3-х по 7-е сутки — изъязвления, с 7 по 21 сутки — эпителизации, с 21-х по 28-е сутки — рубцевание.

Стандартная терапия гнойной язвы проводилась антибактериальным препаратом ципрофлоксацином.

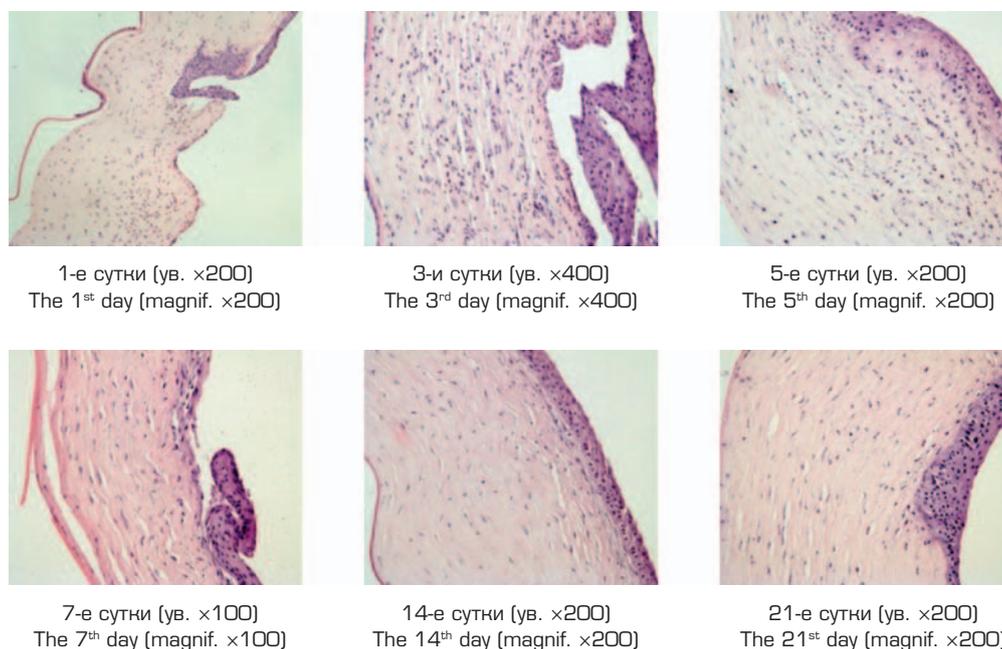


Рис. 6. Гистологическое строение роговицы при экспериментальной гнойной язве группы лечения лактоферрином в концентрации 0,5 мг/мл. Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 6. Histological structure of the cornea in an experimental purulent ulcer of the lactoferrin treatment group at a concentration of 0.5 mg/ml. Staining with hematoxylin and eosin

Ципрофлоксацин — фторхинолон 2-го поколения — противомикробный препарат широкого спектра действия, который подавляет бактериальную ДНК-гиразу (топоизомеразы II и IV), что приводит к нарушению синтеза ДНК, роста и деления бактерий, вызывает выраженные морфологические изменения и гибель бактериальной клетки [14].

В нашем исследовании терапия ципрофлоксацином в некоторых случаях способствовала переходу стадии инфильтрации в стадию эпителизации, уменьшила перифокальные воспалительные изменения и количество интенсивных помутнений роговицы.

На 1-е сутки гнойной язвы гистологическая картина роговицы животных, получавших ципрофлоксацин, существенно не отличалась от контрольной группы. На 3-и сутки лечения ципрофлоксацином гистологическая картина роговицы соответствовала альтеративному и экссудативному воспалению с выраженной эпителиальной пролиферацией. На 5-е сутки выраженность лейкоцитарной инфильтрации была значительно ниже, чем у животных контрольной группы. На 7–14-е сутки отмечалась эпителизация роговицы, выраженность инфильтрации и отека стромы продолжала постепенно уменьшаться. На 14-е сутки происходило значительное уменьшение площади язвенного дефекта ($55,8 \pm 2,4$ % против $78,2 \pm 2,1$ % в группе плацебо-терапии). С 14-х суток также отмечалась уменьшение площади дефекта роговицы. 21–28-е сутки язвы характеризовались увеличением объема соединительной ткани, пролиферацией эпителия, полным восстановлением целостности поверхности роговицы.

Инстилляцией лактоферрина в концентрации 0,5 мг/мл привели к достоверному относительно группы плацебо-терапии увеличению процента перехода стадии инфильтрации в стадию эпителизации, уменьшению процента изъязвлений, доли критического истончения роговицы и перфораций. По критериям начала эпителизации и полной эпителизации данная группа достоверно превосходила группу плацебо-терапии и по всем характеристикам репаративных процессов — группу лечения ципрофлоксацином.

Гистологическая картина роговицы на 1-е сутки существенно не отличалась от группы контрольных животных и животных, получавших ципрофлоксацин. На 3-и сутки морфологическая картина отражала сочетание стадии альтерации и экссудации с началом более поздней стадии воспаления — пролиферацией. 5–7-е сутки соответствовали картине регенерации участка эпителия роговицы. В строме роговицы отмечалась инфильтрация лейкоцитами и фибробластами.

На 14–21-е сутки эксперимента продолжалась регенерация эпителия роговицы. В строме наблюдались участки разрыхления волокон и пролиферации клеток фибробластического ряда. На 14-е сутки площадь язвенного дефекта у животных данной группы была значительно меньше показателей контрольных животных ($22,9 \pm 1,4$ против $78,2 \pm 2,1$ %). На 21-й день морфологическая картина отражала участок эпителия роговицы с нарушенной (хаотичной) ре-

паративной регенерацией. Однако исходы репаративных процессов по прозрачности роговицы были значимо хуже, чем при терапии ципрофлоксацином и плацебо.

Указанные положительные эффекты лактоферрина можно объяснить сочетанием его антиоксидантных и антибактериальных свойств. Принято считать, что в низких концентрациях лактоферрин оказывает бактериостатическое действие за счет связывания железа — микроэлемента, необходимого для роста и жизнедеятельности бактериальной микрофлоры [15]. В высоких концентрациях лактоферрин оказывает бактерицидное действие, реализующееся путем связывания положительно заряженного белка с анионными молекулами бактериальной поверхности [16]. В результате происходит уменьшение отрицательного заряда клеточной стенки, что способствует взаимодействию лизоцима с пептидогликаном и расщеплению последнего.

Принято считать, что прямая антиоксидантная активность обусловлена его способностью связывать железо, блокируя таким образом развитие реакций Фентона и Хабер-Вайса [17], кроме того, исследования последних лет показали, что антиоксидантное действие лактоферрина может включать в себя и активацию ферментов антиоксидантной системы [18, 19].

Из данных литературы известно, что лактоферрин принимает активное участие в процессе ранозаживления, способствуя физиологическому протеканию различных фаз заживления: воспаления, грануляции и эпителизации [20]. Y. Takayama и соавт. показали в системе *in vitro*, что лактоферрин способствует фибробласт-опосредованному уплотнению коллагена посредством стимулирующего влияния на фибробласты. Лактоферрин индуцирует пролиферативную активность фибробластов и консолидацию коллагена [21]. Вероятно, это действие лактоферрина обусловило отмеченное в настоящем исследовании активное развитие рубцовой ткани в области язвенного дефекта.

ВЫВОДЫ

1. Применение ципрофлоксацина (инстиляция по 1 капле 4 раза в день) для лечения гнойной язвы роговицы предотвращает развитие осложнений, ускоряет заживление язвенного дефекта.

2. Местное применение лактоферрина в концентрации 0,5 мг/мл по 1 капле 4 раза в день стимулирует регенерацию эпителия и образование соединительной ткани, а также предотвращает развитие осложнений. Однако отмеченное излишнее образование рубцовой ткани при длительном курсе лактоферрина требует дальнейшей разработки оптимальной схемы его применения.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Колесников А.В. — концепция и дизайн исследования; сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста, подготовка иллюстраций;
Немцова Е.Р. — концепция и дизайн исследования;
Шишкин М.М. — концепция и дизайн исследования;
Шулькин А.В. — сбор и обработка материала; статистическая обработка, написание текста, подготовка иллюстраций;
Баренина О.И. — сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста, подготовка иллюстраций;
Кирсанова И.В. — написание текста, подготовка иллюстраций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Каспарова Е.А., Гнойные язвы роговицы: этиология, патогенез, классификация. *Вестник офтальмологии*. 2015;5:87–97. [Kasparova E.A. Purulent corneal ulcers: etiology, pathogenesis. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2015;5:87–97 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2015131587-97
2. Дроздова Е.А., Марачева Н.М., Пухова О.В., Тимошевская Е.И. Бактериальные поражения роговицы: особенности клинического течения и исходы. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2017;12.2(68):29–32. [Drozдова E.A., Maracheva N.M., Pukhova O.V., Timoshevskaya E.I. Bacterial corneal diseases: characteristic features and outcomes. *Bashkortostan Medical Journal = Meditsinskiy vestnik Bashkortostan*. 2017;12.2(68):29–32 (In Russ.)].
3. Austin A, Lietman T, Rose-Nussbaumer J. Update of the management of infectious keratitis. *Ophthalmology*. 2017;124(11):1678–1689. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.05.012
4. Vogel HJ. Lactoferrin, a bird's eye view. *Biochem Cell Biol*. 2012;90:233–244. DOI: 10.1139/O2012-016
5. Bruni N, Capucchio MT, Biasibetti E, Pessione E, Cirrincione S, Giraudo L, Corona A, Dosio F. Antimicrobial activity of Lactoferrin-related peptides and applications in human and veterinary medicine. *Molecules*. 2016;21:752–777. DOI: 10.3390/molecules21060752
6. Kruzel M, Zimecki M, Actor J.K. Lactoferrin in a Context of Inflammation-Induced Pathology. *Frontiers in Immunology*. 2017;8:1438. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01438
7. Fine D.H., Toruner G.A., Vellyagounder K.A. Lactotransferrin single nucleotide polymorphism demonstrates biological activity that can reduce susceptibility to caries. *Infection and Immunity*. 2013;81:1596–605. DOI: 10.1128/IAI.01063-12
8. Legrand D. Overview of Lactoferrin as a natural immune modulator. *J Pediatr*. 2016;173 Suppl:S10–15. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.02.071
9. Адамова Н.А., Горгиладзе Т.У., Артемов А.В. Эффективность лечения язвенных поражений роговицы фибронектином. *Российский офтальмологический журнал*. 1990;1:245–248. [Adamova N.A., Gorgiladze T.U., Artemov A.V. The effectiveness of the treatment of corneal ulcers with fibronectin. *Russian ophthalmological journal = Rossiyskiy oftal'mogicheskiy zhurnal*. 1990;1:245–248 (In Russ.)].
10. Ting D.S.J., Ho Ch. Sh., Deshmukh R., Said D.G., Dua H.S. Infectious keratitis: an update on epidemiology, causative microorganisms, risk factors, and antimicrobial resistance. *Eye*. 2021;35:1084–1101.
11. Teweldemedhin M., Gebreyesus H., Atsbaha A.H., Asgedom S.W., Saravanan M. Bacterial profile of ocular infections: a systematic review. *BMC Ophthalmology*. 2017;17(1):212. DOI: 10.1186/s12886-017-0612-2
12. Das S., Samantaray R., Mallick A., Sahu S.K., Sharma S. Types of organisms and *in vitro* susceptibility of bacterial isolates from patients with microbial keratitis: A trend analysis of 8 years. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2019;67(1):49–53. DOI: 10.4103/ijo.IJO_500_18
13. Яни Е.В., Голикова В.А. Особенности противовоспалительной терапии бактериальных язв роговицы. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(6):207–212. [Yani E.V., Golikova V.A. Features of anti-inflammatory therapy of bacterial corneal ulcers. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2020;136(6):207–212 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftama2020136062207
14. Шаймова В.А. Клинико-этиологические особенности различных типов течения гнойной язвы роговицы. *Вестник офтальмологии*. 2002;118(1):39–41. [Shaimova V.A. Clinical and etiological features of various types of purulent corneal ulcers. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2002;118(1):39–41 (On Russ.)].
15. Farnaud S., Evans R.W. Lactoferrin — a multifunctional protein with antimicrobial properties. *Molecular Immunology*. 2003;40(7):395–405. DOI: 10.1016/S0161-5890(03)00152-4
16. Грамматикова Н.Э., Немцова Е.Р., Якубовская Р.И. Изучение *in vitro* антимикробной активности глазных капель Лактофтал на основе лактоферрина человека. *Разработка и регистрация лекарственных средств* 2015;1(10):152–158. [Grammatikova N.E., Nemtsova E.R., Yakubovskaya R.I. In Vitro Study of Antimicrobial Activity of Lactoferrins from Various Sources. Drug development & registration = *Razrabotka i registraciya lekarstvennykh sredstv*. 2015;1(10):152–158 (In Russ.)].
17. Борзенкова Н.В., Балабушевич Н.Г., Ларионова Н.И. Лактоферрин: физико-химические свойства, биологические функции, системы доставки, лекарственные препараты и биологически активные добавки (обзор). *Российский биофармацевтический журнал*. 2010;2(3):3–19. [Borzenkova N.V., Balabushevich N.G., Larionova N.I. Lactoferrin: physicochemical properties, biological functions, delivery systems, drugs and biologically active additives (review). *Russian Journal of Biopharmaceuticals = Biofarmaceuticheskiy zhurnal*. 2010;2(3):3–19 (In Russ.)].
18. Gutteridge J.M.C., Paterson S.K., Segal A.W., Halliwell B. Inhibition of lipid peroxidation by the iron-binding protein lactoferrin. *Biochemical Journal*. 1981;199:259–261.
19. Осипова Н.А., Эделева Н.В., Якубовская Р.И., Немцова Е.Р., Чиссов В.И. Окислительный стресс при критических состояниях и его коррекция. *Общая реаниматология* 2008;4(2):98–102. [Osipova N.A., Edeleva N.V., Yakubovskaya R.I., Nemtsova Ye.R., Chissov V.I. Oxidative Stress in Critical Conditions and its Correction. *General Reanimatology = Obshhaya reanimatologiya*. 2008;4(2):98–102 (In Russ.)].
20. Чиссов В.И., Якубовская Р.И., Немцова Е.Р., Осипова Н.А., Эделева Н.В., Уткин М.М., Звягин А.А. Лечение тяжелых послеоперационных гнойно-воспалительных и септических осложнений с использованием антиоксидантных препаратов. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2008;11:14–19. [Chissov V.I., Yakubovskaya R.I., Nemtsova E.R., Osipova N.A., Edeleva N.V., Utkin M.M., Zvyagin A.A. Antioxidants treatment of severe post-operative pyoinflammatory and septic complications. *Surgery. Journal named N.I. Pirogov = Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova*. 2008;11:14–19 (In Russ.)].
21. Takayama Y., Takezawa T. Lactoferrin promotes collagen gel contractile activity of fibroblasts mediated by lipoprotein receptors. *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology* 2006;84(3):268–274. DOI: 10.1139/ijbc-06-041

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Колесников Александр Вячеславович
кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой глазных болезней
ул. Высоковольная, 9, Рязань, 390026, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-9025-5258>

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Немцова Елена Романовна
доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отделения экспериментальной фармакологии и токсикологии
125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3
<https://orcid.org/0000-0002-3579-1733>

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Шулькин Алексей Владимирович
доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры фармакологии с курсом фармации
ул. Высоковольная, 9, Рязань, 390026, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Шинкин Михаил Михайлович
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой глазных болезней
ул. Нижняя Первомайская, 70, Москва, 105203 Российская Федерация

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Баренина Ольга Игоревна
аспирант кафедры глазных болезней
ул. Высоковольная, 9, Рязань, 390026, Российская Федерация

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кирсанова Ирина Владимировна
аспирант кафедры глазных болезней.
ул. Высоковольная, 9, Рязань, 390026, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-2851-0972>

ABOUT THE AUTHORS

Ryazan State Medical University
Kolesnikov Alexander V.
PhD, head of the Eye diseases department
Vysokovol'naya str., 9, Ryazan, 390026, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-9025-5258>

National Medical Radiology Research Center of Ministry of Health of the Russian Federation
Nemtsova Elena R.
MD (Biol.), leading researcher, Department of experimental pharmacology and toxicology
2nd Botkinskiy travel, 3, Moscow, 125284, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-3579-1733>

Ryazan State Medical University
Shchul'kin Alexey V.
MD, Associate Professor, Professor of the Department of pharmacology with a pharmacy course
Vysokovol'naya str., 9, Ryazan, 390026, Russian Federation

National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov
Shishkin Mikhail M.
MD, Professor, head of the Eye diseases department
Nizhnyaya Pervomayskaya str., 70, Moscow, 105203, Russian Federation

Ryazan State Medical University
Barenina Olga I.
postgraduate of the Eye diseases department
Vysokovol'naya str., 9, Ryazan, 390026, Russian Federation

Ryazan State Medical University
Kirsanova Irina V.
postgraduate of the Eye diseases department
Vysokovol'naya str., 9, Ryazan, 390026, Russian Federation