

Показатели дегидрогеназной активности лимфоцитов крови у больных миокардитом Абрамова — Фидлера в процессе лечения и у здоровых лиц ($M \pm m$)

Группы обследованных	Активность фермента, УЕА			
	Г-6-ФДГ	α -ГФДГ	ЛДГ	СДГ
Больные до лечения ($n=32$)	$0,899 \pm 0,047$ $P_1 < 0,001$	$0,495 \pm 0,048$ $P_1 < 0,001$	$0,614 \pm 0,068$	$0,783 \pm 0,055$ $P_2 < 0,001$
Больные основной группы после лечения ($n=20$)	$0,762 \pm 0,061$	$0,715 \pm 0,033$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,01$	$0,945 \pm 0,063$ $P_2 < 0,01$ $P_3 < 0,01$	$0,415 \pm 0,026$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,01$
Больные контрольной группы после лечения ($n=12$)	$0,749 \pm 0,058$	$0,556 \pm 0,037$ $P_1 < 0,01$	$0,702 \pm 0,052$	$0,598 \pm 0,049$ $P_2 < 0,02$
Здоровые лица ($n=20$)	$0,647 \pm 0,043$	$0,808 \pm 0,059$	$0,715 \pm 0,046$	$0,489 \pm 0,035$

Примечание. УЕА — условные единица активности; P_1 — достоверность различия показателей у больных и здоровых лиц, P_2 — достоверность эффекта лечения, P_3 — достоверность преимущества лечения с использованием коферментного лечебного комплекса.

лизации 4 из 10 больных контрольной группы и 3 из 20 больных основной группы.

Таким образом, назначение указанного коферментного лечебного комплекса больным идиопатическим миокардитом Абрамова — Фидлера в определенной мере способствует снижению частоты и тяжести рецидивов заболевания, удлиняет срок терапевтической ремиссии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атаханов Ш. Э., Духова З. Н., Катосова Л. А. // Мед. журн. Узбекистана. — 1982. — № 5. — С. 63—68.
2. Борисова М. А., Овчаренко Н. И., Спатов А. С. // Лабор. дело. — 1975. — № 12. — С. 35—37.
3. Борисова М. А., Овчаренко Н. И., Каид Ф. М., Шпак С. И. // Лабор. дело. — 1983. — № 5. — С. 26—27.
4. Коферменты/под ред. В. А. Яковлева. — М., 1973.
5. Кубышкин В. Ф., Мазурец А. Ф., Колбасин П. Н. // Депонирована во ВНИИМИ

№ Д-13381 (12.05.1987).

6. Мазурец А. Ф., Кубышкин В. Ф. // В кн.: Физиология и патофизиология сердца и коронарного кровообращения. — Тезисы II Всесоюзного симпозиума. — Киев, 1987.

7. Мазурец А. Ф., Кубышкин В. Ф., Дзюба М. В. // В кн.: Применение ферментов в медицине. — Тез. докл. республ.-научной конф. — Симферополь, 1987.

8. Машковский М. Д. // Лекарственные средства. — Изд. 10-е, стереотипное. — М., 1985. — Ч. 2.

9. Нормальное кроветворение и его регуляция/под ред. Н. А. Федорова. — М., 1976.

10. Палеев Н. Р., Одинокова В. А., Гуревич М. А., Найштадт Г. М. // Миокардиты. — М., 1982.

11. Руководство по кардиологии/под ред. Е. И. Чазова. — М., 1982. — Т. 1.

12. Хехт А. // Введение в экспериментальные основы современной патологии сердечной мышцы. — М., 1975.

13. Astaldi G., Verga L. // Acta Haemat. — 1957. — Vol. 17. — P. 129.

14. Barker H. A. // Ann. Rev. Biochem. — 1972. — Vol. 41. — P. 55—59.

Поступила 09.07.87.

УДК 615.273.55.201.4.6:615.451.234—08:616.005.6—08

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛИПОСОМ ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ ТЕРРИЛИТИНА

Т. Н. Ковалева, Г. Д. Кобринский

Научно-исследовательский институт морфологии человека
(директор — академик АМН СССР, проф. Н. К. Пермяков) АМН СССР

Среди различных путей введения лекарственных веществ в организм больного наиболее простым и удобным является их прием внутрь. Однако такой способ приемлем лишь в тех случаях, когда молекулы введенных веществ не разрушаются под воздействием ферментов пищеварительного тракта. В особенности это относится к лекарствам белковой природы, подвергающимся деградации

в результате воздействия различных протеолитических ферментов. Поэтому не удивляют многочисленные попытки экранировать вводимые внутрь вещества от их биодеградации в пищеварительном тракте. Наиболее просто данный вопрос можно было бы решить с помощью какого-либо носителя. Поиски привели исследователей к липосомам — фосфолипидным пузырькам, способ-

ным содержать в себе другие вещества.

Липосомы были открыты в 1965 г. английским исследователем Алемом Бангемом. Долгое время их использовали исключительно для изучения свойств клеточных мембран. Однако в начале 70-х годов Грегори Грегориадис обратил [2] внимание на возможность применения липосом как носителей лекарств. Его идея оказалась чрезвычайно плодотворной и в короткое время породила лавину экспериментов. Действительно, многие свойства липосом выделяют их среди других кандидатов в носители лекарств. К ним относятся, во-первых, сходство липосом по составу с природными мембранами клеток и в связи с этим хорошая переносимость организма; во-вторых, их универсальность. Если первым свойством обладают и некоторые другие носители лекарств, то второе свойство липосом уникально. Благодаря полусинтетической природе их можно широко варьировать по составу, размерам, заряду их поверхности и другим характеристикам. Это позволяет липосомам связывать широкий круг фармакологически активных веществ: противоопухолевые и противомикробные препараты, гормоны, ферменты, вакцины и пр. Липосомы легко биодеградируются в организме. При соответствующем подборе состава они лишаются антигенных свойств или же сохраняют их в чрезвычайно малой, практически незаметной степени. Экранируя находящиеся внутри вещества от влияния окружающей среды, липосомы, в свою очередь, защищают здоровые клетки и ткани организма от токсического воздействия ряда препаратов (например, от тех, которые вводятся для лечения рака или лейшманиоза).

Липосомы позволяют осуществлять направленное введение лекарственных веществ, что дает возможность значительно увеличивать их концентрацию именно в тех местах, где они должны оказывать свое действие. Это, в свою очередь, позволяет снижать дозировку таких веществ, которые обладают токсичностью, то есть уменьшать их неблагоприятное влияние на организм.

К числу наиболее удивительных свойств липосом принадлежит их способность проникать через поверхность клеточных мембран в цитоплазму клеток и вводить внутрь клеток содержащиеся в липосомах вещества. Механизм этого феномена пока не нашел точного объяснения. Названные свойства липосом послужили основой для их использования с целью введения лекарств перорально.

Пионерами в данном направлении стали английские исследователи А. Патель и Б. Риман [9]. В 1976 г. они опубликовали результаты экспериментов введения в организм животных рег ос заключенного в липосомы гормона инсулина. Цель работы заключалась в изменении способа введения препарата больным диабетом. Обычно инсулин

вводят путем подкожных инъекций, весьма неприятных для больных, связанных с риском занесения инфекции и довольно обременительных для тех, кто не может вводить инсулин себе сам и вынужден в связи с этим прибегать к услугам других лиц. Кроме того, способ введения гормона внутрь более физиологичен, чем подкожный.

Опыты авторов прошли успешно и вызвали у крыс снижение уровня сахара в крови. Пероральным введением инсулина занялись и многие другие исследователи. Результаты исследований, проведенных в разных лабораториях ряда стран, в том числе и в СССР, оказались весьма противоречивыми, что до сих пор не позволяет прийти к единому мнению о пользе такого способа введения препарата. Работы в этом направлении продолжаются.

Способ введения в липосомах был апробирован и для других веществ: отмечены и положительный и отрицательный эффекты. Например, Хемкер с коллегами [5] вводили рег ос больному гемофилией А фактор VIII, заключенный в липосомы, и наблюдали увеличение его активности в плазме крови больного.

Нагата и сотр. [7] вводили кроликам с искусственно вызванной гипопротромбинемией заключенный в липосомы витамин K_1 и отмечали затем нормализацию содержания протромбина у этих животных. Введение чистого витамина K_1 тем же путем подобного действия не оказывало.

Яшкеревич и сотр. [6] показали, что введение крысам рег ос радиопротектора цистамина защищало их от действия радиоактивного излучения, тогда как введение свободного препарата такого эффекта не имело. Как было установлено, свободный цистамин подвергался в желудочно-кишечном тракте разрушению пищеварительными ферментами.

Мы изучали возможность получения тромболитического эффекта при введении внутрь в липосомальной форме препарата террилитина, протеолитического фермента, обладающего высокой тромболитической активностью [1, 4]. Липосомы готовили из лицитин-стандарта (фосфатидилхолина) и холестерина. Лицитин смешивали с холестерином в молярном соотношении 7:3, растворяли в хлороформе и выпаривали в роторном испарителе. Террилитин, растворенный в фосфатном буфере (pH 7,0—7,2), вводили в липосомы действием ультразвука [9]. При этом в 1 мл полученной эмульсии содержалось 30 мг липидов и 10 мг террилитина; размер полученных липосом, близкий к 1 мкм, определяли методом электронной микроскопии. Включение террилитина в липосомы оценивали с помощью террилитина, меченного ¹²⁵I. Радиохимическая чистота ¹²⁵I террилитина составляла 96,7%. Включение террилитина в липосомы, по данным

электрофореза, проведенного на ацетатцеллюлозной пленке (рН 8,6) [3], составляло $62 \pm 9\%$.

Полученную липосомальную форму препарата террилитина в дозе 50—280 ПЕ/кг массы вводили внутрь кроликам с экспериментальными тромбами, моделированными в изолированном участке бедренной вены; наличие или отсутствие тромба контролировали гистологическими методами. Применение террилитина в липосомальной форме в 43,7% случаев приводило к полному лизису суточных тромбов; у 37,5% животных наблюдались пристеночные тромбы на разных стадиях лизиса, и лишь у 18,7% кроликов тромбы сохранялись. В контрольной группе в те же сроки в 75% случаев тромбы оставались и в 25% — имел место спонтанный лизис (на разных стадиях).

Состояние гемостаза оценивали по данным тромбозластографии, агрегационной активности тромбоцитов, концентрации фибриногена и фибринолитической активности плазмы. Исследования гемостаза, проводимые через 1, 2—3 и 24 ч после введения террилитина в липосомальной форме, показали, что свертывающая активность крови снижается уже через 1 ч за счет удлинения времени образования тромбина — удлинения показателя тромбозластограммы (с $4,89 \pm 0,41$ до $6,30 \pm 0,93$ мин; $P < 0,01$), что коррелировало с уменьшением концентрации фибриногена (с $4,79 \pm 0,29$ до $3,97 \pm 0,59$ г/л; $P < 0,05$), снижением агрегационной активности тромбоцитов (с $58,9 \pm 2,0$ до $47,1 \pm 2,7\%$; $P < 0,01$), увеличением фибринолитической активности (с $30,0 \pm 1,4$ до $35,5 \pm 1,9$ мм²; $P < 0,01$). Наибольшее снижение свертывающего потенциала плазмы отмечалось через 2—3 ч после введения липосомальной формы террилитина, при этом показатель Р тромбозластограммы удлинялся до $7,0 \pm 0,8$ мин ($P < 0,05$), агрегация тромбоцитов снижалась до $43,9 \pm 2,6\%$ ($P < 0,01$), концентрация фибриногена — до $3,8 \pm 0,3$ г/л ($P < 0,05$), фибринолитическая активность повышалась до $40,1 \pm 3,8$ мм² ($P < 0,01$); гипокоагуляционные изменения сохранялись и через 24 ч после введения препарата.

Таким образом, применение липосомаль-

ных форм препарата террилитина при его введении внутрь приводит к снижению свертывающей активности, вызывает значительный тромболитический эффект. Свойство липосом проникать через стенки желудочно-кишечного тракта до сих пор не находит объяснения. Существующие данные о механизмах всасывания через стенки кишечника молекул различной природы не позволяют допустить возможность прохождения через них больших доз определенных веществ, заключенных в липосомы. Тем не менее некоторые вещества при их введении в липосомах проникают через стенки кишечника в кровяное русло и вызывают свойственное им действие в организме [8].

Данные наших исследований свидетельствуют, с одной стороны, о способности липосом экранировать заключенный в них террилитин от действия активных соединений, содержащихся в пищеварительном тракте, с другой — о возможности введения заключенного в них террилитина внутрь организма, что открывает перспективы для практического использования введения per os препаратов, влияющих на гемостаз в липосомальной форме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев С. В., Ковалева Т. Н., Мищенко А. Л. и др. // В кн.: Тезисы доклада II Всесоюзного съезда гематологов и трансфизиологов. — 1985.
2. Грегориадис Г., Аллисон А. // Липосомы в биологических системах. — М., Мир, 1983.
3. Кулаков В. Н. // Органические соединения, меченные радиоактивными изотопами. — М., Наука, 1982.
4. Мамедов Я. Д., Рейш А. В. // В кн.: Актуальные проблемы гемостазиологии. — 1981.
5. Hemker H. C., Hermens W. T. et al. // *Lancet*. — 1980. — Vol. 1. — P. 70.
6. Jaskierowicz D., Genissel F. et al. // *Jutern. J. radiat biolohy*. — 1985. — Vol. 47. — P. 615.
7. Nagata M., Yotsuyanagi T., Nonomura M. // *Hemoteraihy*. — 1980. — Vol. 17. — P. 544.
8. Nishida J., Kamatahi N., Miyamoto T. // *Hemoteraihy*. — 1984. — Vol. 36. — P. 60.
9. Patel H., Ryman B. E. // *FEBC Lett*. — 1976. — Vol. 62. — P. 60.

Поступила 01.02.89.

УДК 615.471.03:616.12—073.97—039.57

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КАРДИОКОМПЛЕКСА «ЛЕНТА МТ»

А. С. Галявич, А. И. Нефедова, Р. А. Саитова, Ф. М. Ахметова

Кафедра прпедедвтики внутренних болезней (зав.— проф. Я. М. Милославский)

Казанского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института имени С. В. Курашова, Городской кардиологический диспансер (главврач — В. А. Гапоненко), Казань

Целью данной работы было изучение опыта применения отечественного кардиокомплекса «Лента МТ» для регистрации ЭКГ в течение 16 ч на магнитную ленту в кардио-

логическом диспансере. С июня 1987 г. была проведена 161 регистрация ЭКГ на магнитную ленту при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы.