

ДЕЗАГРЕГАЦИОННОЕ ДЕЙСТВИЕ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ТЕРРИЛИТИНА

Т. Н. Ковалева, С. В. Андреев, Ю. А. Коробко

Институт морфологии человека (директор — академик АМН СССР А. П. Авцын) АМН СССР

Тромболитические свойства террилитина, полученного из гриба *Aspergillus terricola* [7], при его внутривенном применении у животных с экспериментальными тромбами были показаны в работах С. В. Андреева и сотрудников [4], Я. Д. Мамедова и сотрудников [9, 10]. Имеются сообщения о возможности получения тромболитического эффекта при пероральном применении террилитина [5, 6].

Исследованиями ряда авторов [8, 11] установлено изменение поверхности и формы эритроцитов периферической крови при различных воздействиях на организм. В настоящей работе представлены результаты экспериментального обоснования применения препарата террилитина с помощью электронно-микроскопических исследований поверхности эритроцитов.

Для решения поставленной задачи использовали цитратную кровь кроликов, которую фиксировали 1,25—2,5% глютаральдегидом на фосфатном буфере рН 7,4, обезвоживали по стандартной методике до 70% спирта, лиофилизировали, напыляли углем и золотом и изучали в сканирующем электронном микроскопе.

Поверхность и форму эритроцитов исследовали через 24 ч после экспериментального тромбоза, до и после перорального введения террилитина в дозе 3000—6000 ПЕ/кг живого веса, а также *in vitro* после 20-минутной — трехчасовой экспозиции с препаратом при комнатной температуре в дозе 60 ПЕ/мл.

Экспериментальный тромбоз воспроизвели в изолированном участке бедренной вены кролика путем механической травмы и с помощью введения 10 ед. тромбина, содержащихся в 0,2 мл физиологического раствора [1]. Введение в желудок террилитина в объеме 5 мл водно-масляной эмульсии препарата осуществляли через зонд. Через 2—3 ч отмечали снижение свертывающего потенциала крови по данным тромбозластографии (удлинение показателей R на 40%, K на 44%, суммы R и K на 42%; $P < 0,05$), повышение концентрации ПДФ в 4 раза, снижение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов на 56%.

Электронно-микроскопическое исследование показало, что через 24 ч после моделирования тромба в бедренной вене количество эхиноцитов в периферической крови возрастает до 20% (против 1% в норме),

число деформированных эритроцитов увеличивается на 40% (рис. 1 б). После 20-минутной экспозиции *in vitro* цитратной крови кроликов с суточными тромбами с физиологическим раствором общее количество измененных эритроцитов достигает 80%, из них 50% составляют эхиноциты. Наблюдаются процесс слипания клеток и увеличение адге-

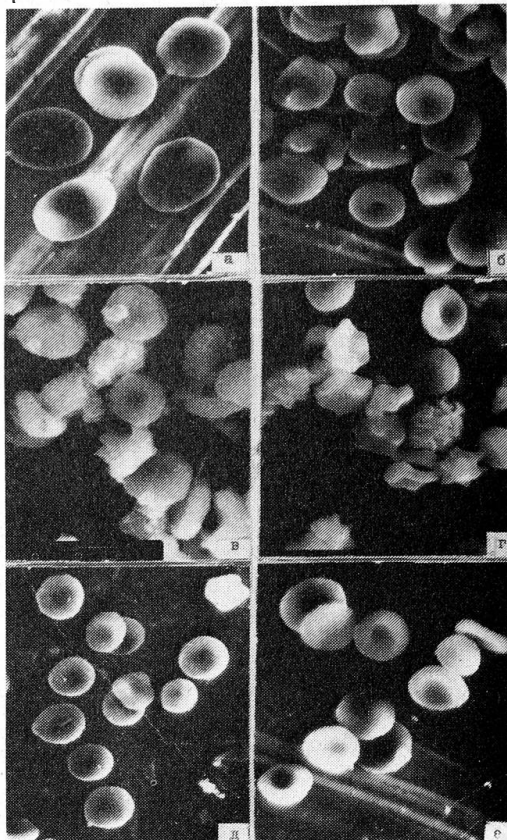


Рис. 1. Изменение поверхности и формы эритроцитов кролика при экспериментальном тромбозе и под действием террилитина. Сканирующий микроскоп. а, в, г, д, е — $\times 4000$; б — $\times 3000$.

Обозначения: цитратная кровь: а) контрольных кроликов; б) через 24 часа после экспериментального тромбоза; в) с суточными тромбами после 20-минутной инкубации *in vitro* с физиологическим раствором; г) с препаратом террилитина в дозе 3 мг в 1 мл; д) с 2-суточными тромбами после однократного введения террилитина в дозе 3000 ПЕ/кг в желудок; е) после двукратного его введения в дозе 6000 ПЕ/кг.

живности эритроцитов (рис. 1 в). Добавление к этой крови *in vitro* 60 ПЕ/мл террилита вызывает значительное снижение адгезивности эритроцитов (рис. 1 г), уменьшение общего числа измененных эритроцитов и эхиноцитов. В результате введения 3000—6000 ПЕ/кг террилита в желудок кроликам с суточными и двухсуточными тромбами число эхиноцитов снижается до 60%, деформированных эритроцитов — до 15% (рис. 1 д). Двух- или трехразовое введение террилита тем же способом приводит к дальнейшей стабилизации поверхности и формы эритроцитов (рис. 1 е).

Анализ результатов влияния террилита на изменения поверхности и формы эритроцитов периферической крови показал, что наибольшие изменения возникают при 20—30-минутной экспозиции цитратной крови с физиологическим раствором *in vitro*. Добавление террилита в кровь уменьшает адсорбционную способность оболочек эритроцитов, связанную, как правило, с уровнем ее заряда. Еще более эффективно пероральное введение препарата, так как оно способствует большей стабилизации поверхности и формы эритроцитов, однако действие террилита проявляется при таком способе применения позднее, поскольку в кровь он попадает не сразу, а через стенку желудка.

Таким образом, исследование показало, что террилитин как *in vivo*, так и *in vitro* вызывает стабилизацию поверхности эритроцитов и восстановление их формы. Наряду с тромболитическими свойствами терри-

литин обладает дезагрегационным действием и препятствует оседанию кровяных элементов на стенки сосуда и на уже образовавшийся тромб.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев С. В., Рябова С. С., Денисов Л. А. // Моделирование заболеваний. — М., 1973.
2. Андреев С. В., Кубатиев А. А., Юркин В. А., Кольцова Н. Л. // Бюлл. экспер. биол. — 1976. — № 8. — С. 936.
3. Андреев С. В., Кубатиев А. А., Кобкова И. Д. и др. // В кн.: Актуальные проблемы гемостазиологии. — М., 1979.
4. Андреев С. В., Кубатиев А. А., Кобкова И. Д. и др. // В кн.: Актуальные проблемы гемостазиологии. — М., 1981.
5. Андреев С. В., Ковалева Т. Н., Мищенко А. Л. и др. // В кн.: II Всесоюзный съезд гематологов и трансфузиологов. — Тезисы докладов. — 1985.
6. Андреев С. В., Ковалева Т. Н., Кобринский Г. Д. и др. // Бюлл. экспер. биол. — 1987. — № 1. — С. 40—43.
7. Имшинецкий А. А., Бродская С. З., Коршунов В. В. // ДАН СССР. — 1965. — № 3. — С. 737.
8. Козинец Г. // Поверхностная архитектура клеток крови в норме и при заболевании системы крови. — Таллин, 1984.
9. Мамедов Я. Д., Сафаров Р. Г., Гусейнов А. А. и др. // В кн.: Актуальные проблемы гемостазиологии. — М., 1979.
10. Мамедов Я. Д., Рейш А. В. // В кн.: Актуальные проблемы гемостазиологии. — 1981. — С. 392—400.
11. Черкасов Г. В. // Косм. биол. и авиакосм. мед. — 1983. — № 5. — С. 72—75.

Поступила 09.02.88

УДК 615.361.36+615.811.2]-02:612.111.7

ДЕЙСТВИЕ ГЕПАРИНА И ПИЯВИТА НА РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ И АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ

М. В. Каменева, А. С. Парфенов, Э. Л. Климанова, С. Халиль, Г. И. Никонов, И. П. Баскова

Кафедра физиологии человека и животных (зав.— акад. АМН СССР И. П. Ашмарин). Научно-исследовательский институт механики Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова, Научно-исследовательский институт физико-химической медицины, Москва

Гепарин в клинической практике используется либо с целью профилактики тромбообразования, либо при проведении экстракорпоральной гемоперфузии (гемо- и плазмосорбция, работа аппаратов искусственного кровообращения и фракционаторов крови). В настоящее время показания к назначению гепарина с лечебной целью имеют тенденцию к ограничению. Это связано с тем, что огромный опыт гепаринотерапии выявил не только благоприятные эффекты гепарина, заключающиеся в его гипокоагуляционном действии, но и возможность развития различных осложнений при его при-

менении. К таким неблагоприятным воздействиям гепарина относится прежде всего тромбоцитопения [10], связанная с внутрисосудистой агрегацией тромбоцитов [14]. Кроме того, в определенных ситуациях гепарин способен при выраженной тромбемии и дефиците антитромбинов блокировать действие антитромбина III [12]. В последнее время появились данные об увеличении концентрации фактора 4 тромбоцитов в плазме больных периферическим атеросклерозом при внутривенном введении гепарина [11]. Следовательно, поиск соединений, способных заменить гепарин, весьма