

11. Dunlop M., Prowse C., Dawes J. // Thromb. Res. — 1987. — Vol. 46. — P. 409—410.
12. Marciniaak E. // Thrombos Diathes. haemorrh. (Stuttg.). — 1975. — Vol. 34. — P. 748.
13. Matthias F. R. // Blood Coagulation Disorders. — 1986.
14. Mims J., Sarji K., Kleinfelder J. // Thromb. Res. — 1977. — Vol. 10. — P. 291—299.
15. Walsmann P., Markwardt F. // Pharmazie. — 1981. — Vol. 36. — P. 653.

Поступила 15.07.88

УДК 615.811.2—02:612.112.3

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА ИЗ МЕДИЦИНСКИХ ПИЯВОК (*HIRUDO MEDICINALIS*) НА ФАГОЦИТОЗ И СИСТЕМУ КОМПЛЕМЕНТА

И. П. Баскова, Г. И. Никонов, Э. Г. Миркамалова, В. В. Зинченко, Л. В. Козлов

Кафедра физиологии человека и животных (зав.—акад. АМН СССР И. П. Ашмарин)
Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова,

Лаборатория клинической иммунологии (зав.—канд. мед. наук Н. И. Гуарий)
Гауcho-исследовательского института эпидемиологии, микробиологии
и инфекционных заболеваний МЗ УзССР

Медицинская пиявка оказывает многостороннее положительное действие при целом ряде заболеваний [14]. Понимание механизма лечебного эффекта гирудотерапии возможно лишь при изучении широкого спектра биологически активных веществ, продуцируемых медицинской пиявкой и содержащихся в секрете ее слюнных желез.

Кроме таких известных ингибиторов протеолитических ферментов, как гирудин [22], бделлины [18] и эглины [19], а также фермент гиалуронидаза [17], нами в секрете слюнных желез медицинских пиявок были обнаружены новый фермент дестабилаза, разрушающий изопептидные связи в стабилизированном фибрине и оказывающий тромболитическое действие [1], ингибитор калликреина плазмы крови и простаноиды [2], по спектру действия подобные простациклину и его стабильным аналогам. Нами показано, что секрет пиявок независимо от наличия в нем гирудина подавляет тромбоцитарно-сосудистый гемостаз, препятствуя адгезии тромбоцитов на поверхности коллагена и агрегации тромбоцитов, стимулированной индукторами различной природы, путем активации аденилатциклазы мембран тромбоцитов [3]. Независимо от наличия гирудина секрет блокирует контактную стадию внутреннего механизма свертывания крови путем ингибирования калликреина плазмы крови и фактора Хагемана [4].

Однако секрет пиявок воздействует не только непосредственно на компоненты, участвующие в процессах гемостаза. Отмечено положительное действие гирудотерапии при ряде заболеваний, непосредственно не связанных с нарушением гемостатического процесса. Так, известно, что гирудотерапия оказывает выраженное противовоспалительное действие [14], повышает фагоцитарную способность крови больных [13], положительно влияет при различных нарушениях функционального состояния организма [9].

В связи с этим целью настоящей работы являлось изучение влияния секрета слюн-

ных желез и экстрактов из медицинских пиявок на фагоцитарную способность нейтрофилов человека, на компоненты системы комплемента, обеспечивающей защитные функции организма.

Секрет слюнных желез получали от медицинских пиявок, голодавших не менее 3 мес. В работе использовали разбавленные физиологическим раствором порции секрета, содержащие около 5 мг белка в 1 мл. Экстракти готовили путем размельчения пиявок в высокоскоростном гомогенизаторе «Политрон» с двойным объемом физиологического раствора при температуре 4°. Надосадочную жидкость отделяли центрифугированием при 4° в течение 30 мин при 2000 об./мин. В работе применяли также лиофилизованный диализат, который получали после диализа гомогената против дистиллированной воды при 4° в течение 48 ч.

Препараты из медицинских пиявок, применявшиеся нами в работе, обладали характерным для них спектром антигемостатических свойств и ингибиравали протеолитическую активность трипсина и химотрипсина [16]. Фагоцитарную активность нейтрофилов человека определяли по известному методу [12]. Антicomплементарную активность (по классическому пути активации) оценивали по снижению гемолитической активности разбавленной сыворотки крови человека после ее инкубации с исследуемым препаратом [6]. В инкубационную смесь вносили 200 мкл супензии сенсибилизованных эритроцитов барана и продолжали инкубацию. Контрольная проба не содержала исследуемого препарата. После инкубации в каждую пробу добавляли раствор NaCl, центрифугировали и определяли гемолиз по поглощению при длине волны 412 нм. Активацию комплемента по альтернативному пути анализировали в соответствии с методом [7]. Степень влияния концентрации добавленного экстракта на фагоцитарную активность показана на рис. 1: с разведением

препарата несколько возрастали и фагоцитарный индекс, и процент фагоцитоза нейтрофилами.

Диализат также обладает способностью повышать фагоцитоз нейтрофилов (см. табл.).

Как видно из результатов, представленных в таблице, диализат имеет более выраженную фагоцитарную активность по сравнению с исходным экстрактом. Недиализуемые примеси, содержащиеся в экстракте, по-видимому, экранируют проявление его влияния на фагоцитарную способность. Этим же обстоятельством, вероятно, следует объяснять повышение активности цельного экстракта при его разведении (рис. 1).

Антикомплектарная активность секрета пиявок по классическому пути весьма велика (рис. 2A). Ингибирование альтернативного пути активации комплемента секретом пиявок несколько ниже и является дозозависимым как с инкубацией, так и без предварительной инкубации с сывороткой крови (рис. 2Б).

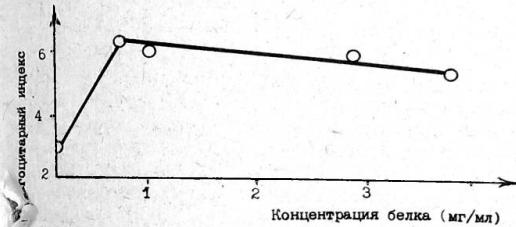


Рис. 1. Изменение фагоцитарной активности нейтрофилов в присутствии экстракта из гомогената пиявок различной концентрации.

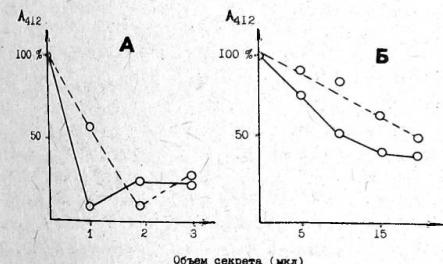


Рис. 2. Действие секрета слюнных желез пиявок на активацию системы комплемента по классическому (А) и альтернативному (Б) путям. Сплошная линия — инкубация с сывороткой в течение 30 мин, пунктируя — без инкубации. Активность (A_{412}) выражена в % (ось ординат).

Представленные результаты свидетельствуют о том, что секрет пиявок взаимодействует с компонентами системы комплемента. Инактивация комплемента в крови, вероятно, является защитной функцией пиявки, предохраняющей клетки ее организма от литического воздействия комплемента при насасывании крови.

В настоящей работе сделана первая попытка раскрыть механизмы негемостатического эффекта гирудотерапии на основе изучения свойств секрета слюнных желез медицинских пиявок и препаратов, его содержащих. Из данных литературы известно, что кровь кишечного канала медицинских пиявок обладает повышенной фагоцитарной активностью [13]. У больных, подвергшихся гирудотерапии, фагоцитарная активность увеличивается в 2—3 раза [13]. Нами показано, что экстракты из гомогената пиявок, добавленные к крови здоровых людей, *in vitro* повышают фагоцитарную активность нейтрофилов. Эта активность экстрактов связана с относительно низкомолекулярной фракцией, способной проникать через поры целлофана при диализе.

Показатель фагоцитоза лейкоцитов является одним из критериев оценки уровня сопротивляемости организма инфекциям [10]. Фагоцитоз — важнейшая составная часть иммунологической защиты организма. В последние годы фагоциты, прежде всего нейтрофилы, рассматривают как узел связи, своего рода стратегическую мишень в каскадных реакциях соединительной ткани [8]. Полагают, что свойства нейтрофилов определяются в первую очередь специфической (молекулярной) рецепцией, позволяющей воспринимать физико-химические свойства окружающей среды и той поверхности, с которой они взаимодействуют [8]. Главные доводы в пользу такой рецепции получены при изучении стимуляции нейтрофилов факторами системы комплемента, иммуноглобулинами и хемотаксически активными пептидами [20]. Фагоцитарная активность нейтрофилов определяется рецепцией C3b компонента комплемента. Поглощение бактерий коррелирует с количеством связанного C3b компонента и подавляется при его истощении [21].

Компоненты системы комплемента являются не только медиаторами острого воспаления [11], но и иммунопотенцирующими модуляторами, осуществляющими связь между активацией комплемента и по-

Влияние препаратов из медицинских пиявок на фагоцитарную активность нейтрофилов

Препарат	п	Фагоцитарный индекс	Процент фагоцитоза
Физиологический раствор	11	$2,9 \pm 0,8$	$54,2 \pm 10,8$
Экстракт (концентрация белка — 12 мг/мл) Р	25	$5,5 \pm 1,6$ $<0,001$	$75,9 \pm 7,7$ $<0,001$
Диализат (концентрация белка — 5 мг/мл) Р	14	$6,2 \pm 2,2$ $<0,001$	$79,5 \pm 4,6$ $<0,001$

следующим иммунным ответом [16]. Причиной иммунной стимуляции организма может быть освобождение фрагментов при активации системы комплемента [5].

Можно предположить, что генерализованное действие сокрета слюнных желез медицинских пиявок при гирудотерапии, выражающееся в повышении фагоцитарной способности лейкоцитов, объясняется взаимодействием попадающего в капиллярный кровоток сокрета с компонентами системы комплемента. Однако нельзя исключать также возможность непосредственного взаимодействия сокрета пиявок с нейтрофилами путем связывания со специфическими рецепторами, которые обуславливают реактивность клеток к определенному набору функциональных модуляторов [20].

Проведенные нами эксперименты подтвердили, что сокрет слюнных желез пиявок обладает антикомплементарной активностью по классическому и альтернативному путям активации, то есть способен связываться с компонентами обоих путей активации комплемента. При этом могут происходить активация и потребление других компонентов системы комплемента, обеспечивающих иммуностимулирующее действие [5].

ЛИТЕРАТУРА

1. Баскова И. П., Никонов Г. И.//Биохимия.—1985.—Т. 50.—С. 424—431.
2. Баскова И. П., Никонов Г. И.//ДАН СССР.—1987.—№ 6.—С. 1492—1493.
3. Баскова И. П., Никонов Г. И., Мазуров А. В. и др./Биохимия.—1987.—Т. 52.—№ 9.—С. 1461—1467.
4. Баскова И. П., Халиль С., Никонов Г. И.//Бюлл. экспер. биол.—1984.—№ 6.—С. 142—143.
5. Козлов Л. В., Зинченко А. А., Соляков Л. С. и др./Биохимия.—1983.—Т. 9.—С. 1047—1055.
6. Козлов Л. В., Крылова Ю. И., Чих В. П., Молчанова Н. Н./Биохимия.—1982.—Т. 8.—С. 652—659.
7. Козлов Л. В., Соляков Л. С./Биохимия.—1982.—Т. 8.—С. 342—348.
8. Маянский А. Н., Маянский Д. Н./Очерки о нейтрофиле и макрофаге.—Новосибирск, 1983.
9. Никонов Г. И., Баскова И. П./Успехи совр. биол.—1986.—№ 1.—С. 141—154.
10. Фагоцитоз и иммунитет//Всесоюзный симпозиум, посвященный 100-летию создания И. И. Мечниковым фагоцитарной теории иммунитета.—М., 1983.
11. Хорст А./Молекулярные основы патогенеза болезней.—М., Медицина, 1982.
12. Чернушенко Е. Ф., Колосова Л. С./Иммунологические исследования в клинике.—Киев, 1978.
13. Шишкова И. Д./Влияние медицинских пиявок на микроорганизмы и на организм человека.—Автореф. канд. дисс.—Рязань, 1953.
14. Щеголев Г. Г., Федорова М. С./Медицинская пиявка и ее применение.—М., Медгиз, 1955.
15. Baskova I. P., Nikonorov G. I., Cherkesova D. U.//Folia Haematol.—1984.—Vol. 111.—P. 831—837.
16. Chenoweth D. E., Goodman M. G., Weigle W. O.//J. Exptl. Med.—1982.—Vol. 156.—P. 68—78.
17. Claude A./J. Exptl. Med.—1937.—Vol. 66.—P. 353—356.
18. Fritz H., Gerhart M., Meister R., Fink E.//In: Proc. Int. Research on Proteinase Inhibitors.—Munich, 1971.
19. Fritz H., Krejci K./Methods in Enzymology.—N.-Y.—1976.—Vol. 45.—P. 797.
20. Hemson P. M.//Immunol. Commun.—1976.—Vol. 5.—P. 757—774.
21. Stossel T. P.//In: Neutrophil Physiol. Pathol. (Eds.: Humbert J. R. et al.).—London, 1975.
22. Walsmann P., Markwardt F./Pharmazie.—1981.—Vol. 36.—P. 653—660.

Поступила 15.07.88.

УДК 616.12—008.331.1—085.225.2:612.146

ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ КОРИНФАРОМ

Б. М. Щепотин, Я. М. Ена, В. Н. Зарицкая

Кафедра пропедевтики внутренних болезней (зав.—проф. Б. М. Щепотин)
Киевского медицинского института имени А. А. Богомольца

Антагонисты кальция, в частности коринфар, являются мощными артериодилатирующими препаратами, которые успешно применяются в последнее время в лечении артериальной гипертензии. Известно, что изменение реологических свойств крови ведет к нарушениям кровообращения в мельчайших кровеносных сосудах. Имеются отдельные сообщения о действии коринфара на показатели реологии крови у больных стенокар-

дией напряжения [1, 5]. Работ о влиянии коринфара на реологические параметры крови у больных гипертонической болезнью в доступной литературе мы не встретили.

В связи с этим в настоящем исследовании предпринята попытка изучить влияние препарата на гемореологические показатели у больных гипертонической болезнью II стадии при проведении курсового лечения.

Обследовано 40 больных в возрасте от 39