

de that enterosorption is followed by organism adaptation to new conditions of enteral medium due to changes of intestinal microflora, biochemical and immunological indices which are within the limits of physiological norm.

S. M. Kirov Advanced Training Institute for Doctors,
Ministry of Public Health of the USSR, Leningrad

1. Андрианова И. П., Рыжков В. Е., Лапук Я. И. и др. Специфическое связывание холестерина энтеросорбентами // *Вопр. мед. химии.*— 1986.— № 2.— С. 80—82.
2. Бутылин Ю. П., Сакун Ю. М., Стрелко В. В. и др. Влияние микросферических углеродных сорбентов на некоторые физиологические процессы в организме // *Физиол. журн.*— 1986.— 32, № 3.— С. 314—318.
3. Вирченко С. Б., Повжиткова М. С., Лысенко М. К., Кожикова Т. Н. Адсорбция пепсина желудочного сока активированным углем // Там же.— С. 293—297.
4. Материалы III конференции Украинской ССР «Новые средства и сферы клинического применения сорбционной детоксикации организма».— Днепропетровск: Б. и., 1985.— 278 с.
5. Машковский М. Д. Лекарственные средства.— М.: Медицина, 1985.— Т. 2.— 423 с.
6. Маянский Д. Н. Клетки купфера и патология печени // *Патол. физиология и эксперим. терапия.*— 1985.— № 4.— С. 80—86.
7. Петровский В. Г., Марко О. П. Микрофлора человека в норме и патологии.— М.: Медицина, 1976.— 316 с.
8. Уголев А. М. Мембранное пищеварение и некоторые общие проблемы физиологии // *Физиол. журн. СССР.*— 1986.— № 4.— С. 401—405.
9. Шарков В. И., Леванова В. П., Цобкалло Г. И. Об использовании гидролизного лигнина в медицине // *Гидролиз. и лесотехн. промышленность.*— 1979.— № 2.— С. 11—12.
10. Шиманко И. И., Суздалева В. В., Галкина Г. С. и др. Применение энтеродеза и энтеросорба у больных с различной патологией, сопровождающейся эндотоксикозом // *Гематология и трансфузиология.*— 1984.— № 11.— С. 31—35.

Ленингр. ин-т усоверш. врачей
М-ва здравоохранения СССР

Поступила 03.03.87

УДК 612.115.12—06:612.89.014.46:615.217.24

Влияние комбинации фибринолизина, гепарина и комплекса фибринолизин — гепарин с дигидроэрготоксином на тромболизис

Т. М. Калишевская, М. Г. Голубева, Г. В. Башков, В. Б. Винтер

Эффективность тромболитической терапии препаратами плазмина ограничивается компенсаторными реакциями, возникающими при избыточном образовании или поступлении фермента в кровоток [5, 8]. Развитие компенсаторных реакций, наступающих вслед за кратковременным периодом гипокоагуляции и гиперфибринолиза и проявляющихся в гиперкоагуляции и торможении фибринолиза, в значительной степени связано с активацией α -адренорецепторов сосудов [1—4]. α -Адреноблокаторы подавляют опосредованную катехоламинами реакцию выделения прокоагулянтов и ингибиторов фибринолиза из сосудистой стенки и тем самым пролонгируют фибринолитические эффекты плазмина [3, 4]. Причем профилактический эффект дигидроэрготоксина (ДЭТ) в отношении тромбообразования не ограничивается его способностью тормозить агрегацию тромбоцитов [11] и повышать тонус венных сосудов [13]. ДЭТ вызывает также освобождение сосудистого активатора плазминогена и тем самым усиливает фибринолиз. В проведенных ранее исследованиях мы использовали препараты плазмина, полученные в лабораторных условиях путем активации плазминогена человека стрептокиназой. Исходя из того, что в отечественной клинической практике широко применяется коммерческий препарат плазмина — фибринолизин, получаемый активацией плазминогена человека

трипсином, мы

Методика

Опыты проведены на параты: ДЭТ фирм сывороток им. И. I фирмы «Srofa» (Ч) нолизин — гепарин осаждения. Компле дили в яремную ве ложной яремной ве фицированному на дили атропин (5 м системы и повышен Образовывали тром бы изучали в след инъекции препарат объему ДЭТ, а за опытных групп за стемы гемостаза во Фибринолитическую стабилизированног ческим методом: че ной вены с тромбо последующей зали метное стекло и из ра-микрометра изм ли за 100 %, и плс ты обрабатывали с

Результаты и их

Модифицирован бов позволил вл сопровождался це 1-го часа экс концентрации ф последующим и ляцией. Таким крови на фоне ного тромбообр ниям свертыван го свертывания зывал описанн гемостаза: повн рируемая в теч цией, критическ нием фибринол оказывает, с од вызывает компе цией и торможе трипсина в пре саторной реаки цилсульфате на сина (М₂₄ кД, розе обнаружен коммерческого ривенном введе

трипсином, мы поставили задачу исследовать тромболитическую активность фибринолизина, гепарина и комплекса фибринолизин — гепарин (КФГ) в условиях блокады α -адренорецепторов.

Методика

Опыты проведены на белых беспородных крысах массой 180—200 г. Использованы препараты: ДЭТ фирмы «Srofa» (ЧССР) в дозе 1 мг/кг; фибринолизин (ЦНИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова) активностью 34 ФЕ/мг, в дозе 350 ФЕ/кг; гепарин фирмы «Srofa» (ЧССР) активностью 130 ЕД/мг, в дозе 200 ЕД/кг. Комплекс фибринолизин — гепарин получали по методике, описанной Кудряшовым и соавт. [7], без осаждения. Комплекс обладал активностью 350 ФЕ/мл — 200 ЕД/мл. Препараты вводили в яремную вену в объеме 1 мл. Моделирование венозного тромбоза в противоположной яремной вене проводили по методу Wessler и соавт. [14], незначительно модифицированному нами: за 15 мин до инъекции аутологичной сыворотки животным вводили атропин (5 мг/кг) с целью подавления защитной реакции противосвертывающей системы и повышения тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы [9]. Образовывали тромбы длиной 10 мм. Действие препаратов на экспериментальные тромбы изучали в следующих вариантах: 1) животным контрольных групп за 15 мин до инъекции препаратов вводили 0,9 %-ный раствор NaCl в объеме, соответствующем объему ДЭТ, а затем через 15 мин — гепарин, фибринолизин или КФГ; 2) животным опытных групп за 15 мин до введения препаратов инъецировали ДЭТ. Состояние системы гемостаза во время тромболизиса оценивали методом электрокоагулографии [6]. Фибринолитическую активность эуглобулиновой фракции определяли на пластинах стабилизированного фибрина [8]. Эффективность тромболизиса оценивали гистологическим методом: через 1 и 1,5 ч после введения препаратов изолировали сегмент яремной вены с тромбом, фиксировали его в 10 %-ном растворе нейтрального формалина с последующей заливкой в целлоидин. Срез ткани толщиной 500 мкм помещали на предметное стекло и изучали с помощью микроскопа МБС-9 при ув. 56. С помощью окуляра-микрометра измеряли площадь соответствующего сечения сосуда, которую принимали за 100 %, и площадь, занимаемую тромботическими массами. Полученные результаты обрабатывали статистически.

Результаты и их обсуждение

Модифицированный метод воспроизведения экспериментальных тромбов позволил вызывать их образование в 100 % случаев. Этот процесс сопровождался выраженными изменениями системы гемостаза: в конце 1-го часа эксперимента наблюдалась гиперкоагуляция со снижением концентрации фибриногена и фибринолитической активности крови с последующим компенсаторным усилением фибринолиза и гипокоагуляцией. Таким образом, введение контактно-активированной сыворотки крови на фоне атропина не только создает предпосылки для локального тромбообразования, но и приводит к генерализованным нарушениям свертывания крови по типу диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома). В этих условиях фибринолизин вызывал описанную ранее двухфазную реакцию со стороны системы гемостаза: повышенная фибринолитическая активность крови, регистрируемая в течение 1-го часа эксперимента, сменялась гиперкоагуляцией, критическим снижением концентрации фибриногена и торможением фибринолиза. Следовательно, фибринолизин, подобно плазмину, оказывает, с одной стороны, прямое литическое действие, а с другой — вызывает компенсаторную реакцию, характеризующуюся гиперкоагуляцией и торможением фибринолитической активности (рис. 1). Примесь трипсина в препарате может, вероятно, усугублять проявление компенсаторной реакции. При электрофорезе фибринолизина в ПААГ-додецилсульфате натрия установлено наличие в препарате примеси трипсина ($M_r 24$ кД). Методом хроматографии по средству на лизин-сефарозе обнаружено нарушение структуры лизинсвязывающих участков коммерческого препарата в отличие от нативного плазмينا. При внутривенном введении фибринолизина интактным животным вследствие

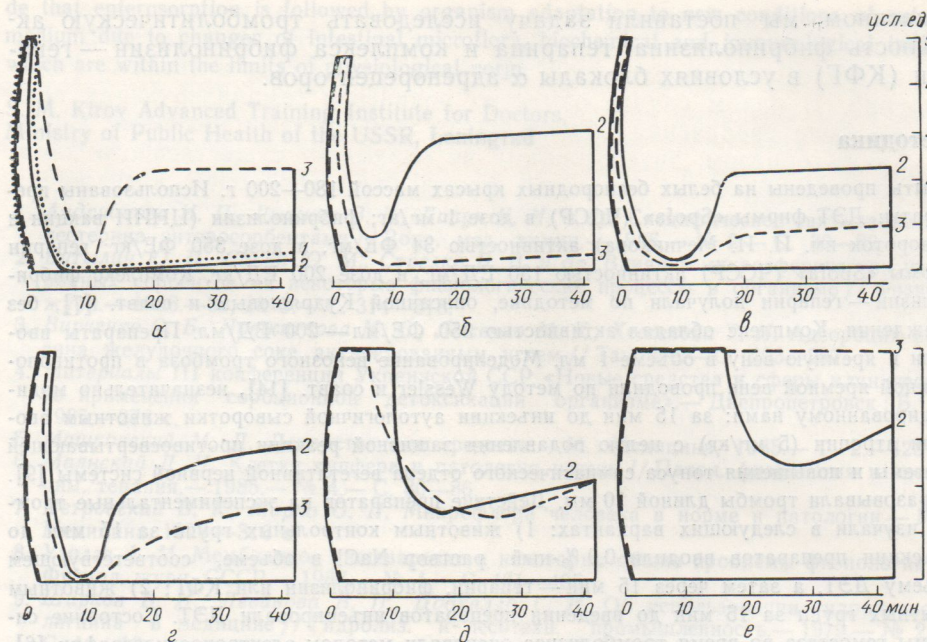


Рис. 1. Электрокоагулограмма (ЭЛКГ) при тромбообразовании и тромболитическими препаратами на фоне физиологического раствора и дигидроэрготоксина: а — при тромбообразовании (1 — до образования тромба, 2 — через 1 ч, 3 — через 1,5 ч после образования тромба); б — при тромболитическом дигидроэрготоксином; в — при тромболитическом фибринолизин на фоне физиологического раствора; г — при тромболитическом фибринолизин на фоне дигидроэрготоксина; д — при тромболитическом комплексом фибринолизин — гепарин на фоне физиологического раствора; е — при тромболитическом комплексом фибринолизин — гепарин на фоне дигидроэрготоксина (2 — через 1 ч, 3 — через 1,5 ч после введения препарата).

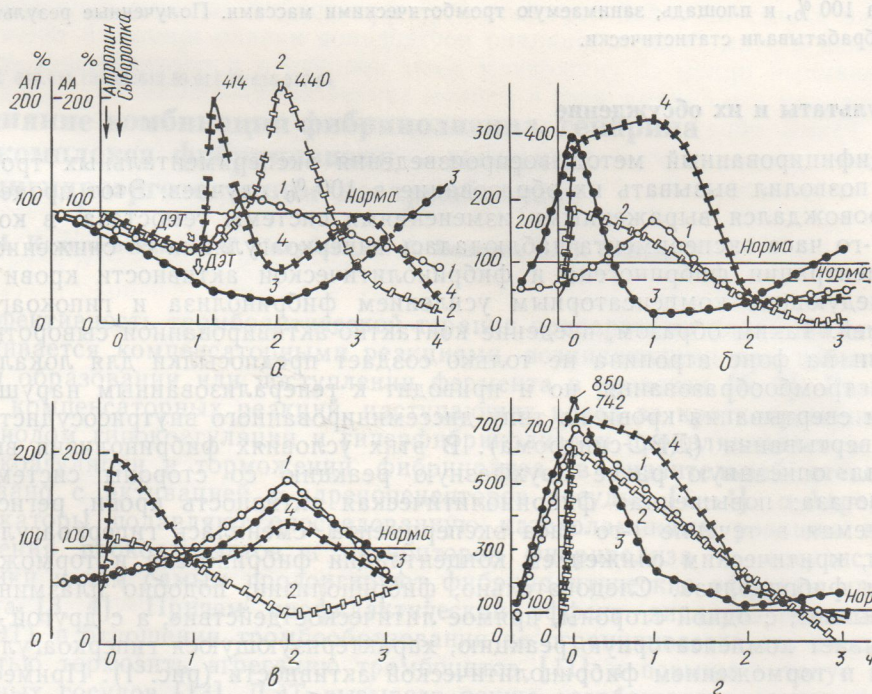


Рис. 2. Фибринолитическая активность плазмينا (АП) и активаторов плазминогена (АА) крови при тромбообразовании и тромболитическими препаратами на фоне физиологического раствора и дигидроэрготоксина: а — тромболитический дигидроэрготоксином (1, 2 — до введения препарата; 3, 4 — после введения препарата; стрелкой указан момент введения препарата); б — тромболитический фибринолизин; в — тромболитический гепарин; г — тромболитический комплексом фибринолизин — гепарин (1, 2 — введение препаратов на фоне физиологического раствора, 3, 4 — на фоне дигидроэрготоксина); ДЭТ — дигидроэрготоксин.

протеолиза про-
в 2—3 раза (Е
маркеров тром-
Под влияни
1-й ч эксперим
литическая акт
активности акт
тем снижалас

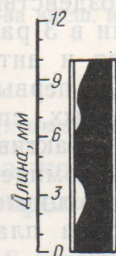
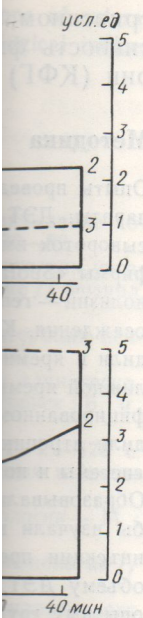
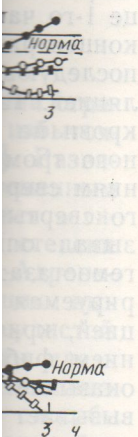


Рис. 3. Тромболит дигидроэрготоксин 1 — спонтанный лизис фибрина на фоне физиологического раствора; 2 — на фоне физиологического раствора; 3 — на фоне физиологического раствора; 4 — на фоне физиологического раствора; часть столбика — пр массы.

оказываемым
лонгировала л
коагуляцию),
резкого сниже
пенсаторной р
паратов фибри
ля (фибриноли
фибринолизина
эффекты ферм
вследствие дис
жено незначи
шение концент
и в случае с в
довательно, вв
ных реакций с
свойств КФГ
комплекса три
ской активнос
трипсин, расщ
не ДЭТ приво
мального уров
нии более чем
обусловленная
компенсаторно
син — гепарин,
сосуда под дей



изме различ-
ч после обра-
фибринолиз-
фоне дигидро-
иологического
розгготоксина



тазминогена
ми на фоне
ведения пре-
м; в — тром-
ление препа-
Т — дигидро-

протеолиза протромбина трипсином [12], содержащимся в препарате, в 2—3 раза ($P < 0,001$) увеличивалась концентрация молекулярных маркеров тромбинемии — растворимых комплексов фибрин-мономера.

Под влиянием ДЭТ происходило замедление свертывания крови в 1-й ч эксперимента с последующим его ускорением (рис. 2). Фибринолитическая активность крови была повышена вследствие увеличения активности активаторов плазминогена в течение 1-го часа опыта, а затем снижалась до контрольного уровня. По сравнению с действием,

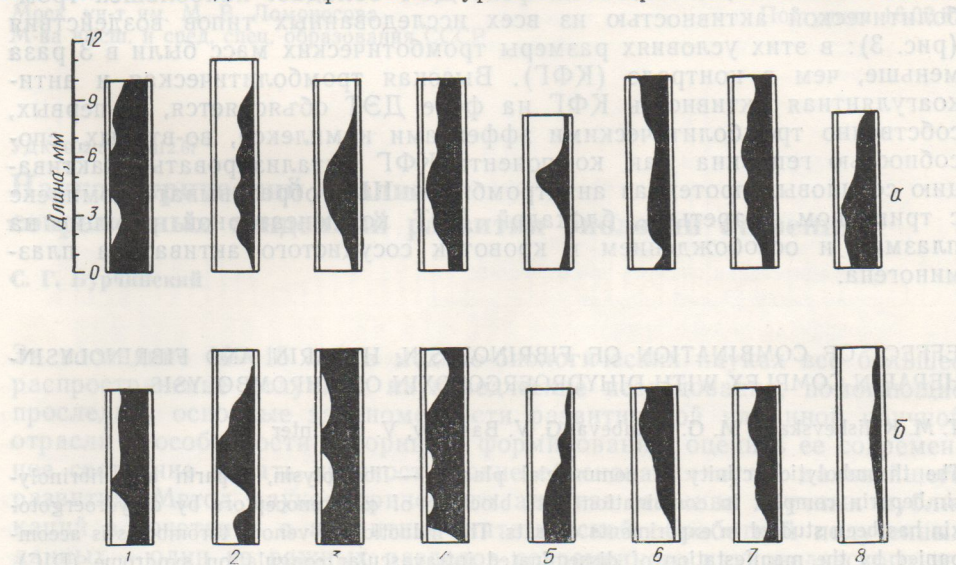


Рис. 3. Тромболитическая активность препаратов на фоне физиологического раствора и дигидроэрготоксина через 1 ч (а) и 1,5 ч (б) после введения:

1 — спонтанный лизис на фоне физиологического раствора; 2 — дигидроэрготоксин (ДЭТ); 3 — фибринолизин на фоне физиологического раствора; 4 — фибринолизин на фоне ДЭТ; 5 — гепарин на фоне физиологического раствора; 6 — гепарин на фоне ДЭТ; 7 — комплекс фибринолизин — гепарин на фоне физиологического раствора; 8 — комплекс фибринолизин — гепарин на фоне ДЭТ. Светлая часть столбика — просвет сосуда, свободный от тромботических масс, темная — тромботические массы.

оказываемым фибринолизин, его комбинация с ДЭТ не только пролонгировала литические эффекты препарата (гиперфибринолиз, гипокоагуляцию), но и усиливала фибринолиз. При этом не наблюдалось резкого снижения концентрации фибриногена, характерного для компенсаторной реакции на плазмин. Через 1,5—2 ч после введения препаратов фибринолитическая активность крови была на уровне контроля (фибринолизин) и повышалась свертываемость крови. Комбинация фибринолизина с гепарином пролонгировала и усиливала литические эффекты фермента. Однако через 1,5 ч после введения КФГ, вероятно, вследствие диссоциации комплекса на составные компоненты обнаружено незначительное ускорение гемокоагуляции, значительное уменьшение концентрации фибриногена, а к 3-му часу опыта наступало, как и в случае с введением фибринолизина, торможение фибринолиза. Следовательно, введение КФГ не исключает развития отсроченных защитных реакций организма на избыток плазмينا. Увеличение литических свойств КФГ по сравнению с фибринолизин связано с образованием комплекса трипсин — гепарин, обладающего высокой фибринолитической активностью [7] и не способного в такой степени, как нативный трипсин, расщеплять протромбин. Показано, что введение КФГ на фоне ДЭТ приводит к стойкости гипокоагуляции, достигающей максимального уровня через 1,5 ч после введения препаратов. На протяжении более чем 3 ч сохраняется высокая фибринолитическая активность, обусловленная как литическими эффектами КФГ, блокадой ДЭТ компенсаторной реакции на плазмин, образованием комплекса трипсин — гепарин, так и выделением активатора плазминогена из стенки сосуда под действием α -адреноблокатора.

В серии опытов по изучению влияния гепарина и гепарина в сочетании с ДЭТ не удалось провести электрокоагулографического исследования гемостатических реакций вследствие стойкой гипокоагуляции. Не обнаружено существенных изменений ферментативной фибринолитической активности крови под влиянием гепарина. ДЭТ в сочетании с гепарином усиливал фибринолиз на протяжении 2 ч эксперимента за счет освобождения сосудистого активатора плазминогена в кровоток. Установлено, что КФГ на фоне ДЭТ обладает наибольшей тромболитической активностью из всех исследованных типов воздействия (рис. 3): в этих условиях размеры тромботических масс были в 3 раза меньше, чем в контроле (КФГ). Высокая тромболитическая и антикоагулянтная активность КФГ на фоне ДЭТ объясняется, во-первых, собственно тромболитическими эффектами комплекса, во-вторых, способностью гепарина как компонента КФГ катализировать инактивацию сериновых протеиназ антитромбином III и образовывать комплекс с трипсином, в-третьих, блокадой ДЭТ компенсаторной реакции на плазмин и освобождением в кровоток сосудистого активатора плазминогена.

EFFECT OF COMBINATION OF FIBRINOLYSIN, HEPARIN AND FIBRINOLYSIN-HEPARIN COMPLEX WITH DIHYDROERGOTOXIN ON THROMBOLYSIS

T. M. Kalishevskaya, M. G. Golubeva, G. V. Bashkov, V. B. Vinter

The thrombolytic activity of commercial plasmin—fibrinolysin, heparin and fibrinolysin-heparin complex in combination with blocking of α -adrenoceptors by dihydroergotoxin has been studied in experiments on rats. The induction of venous thrombosis is accompanied by the manifestation of disseminated intravascular coagulation syndrome (DIC). Fibrinolysin-heparin complex in combination with dihydroergotoxin had most efficient thrombolytic action at the hypercoagulable stage of DIC. The α -adrenoblocking agent intensified and prolonged thrombo- and fibrinolytic effects of the preparation blocking compensatory reaction on plasmin and releasing vascular plasminogen activator into blood flow. Stable hypocoagulation and hyperfibrinolysis followed no sharp decrease of fibrinogen level were observed in this case.

M. V. Lomonosov University,

Ministry of Higher and Secondary Special Education of the USSR, Moscow

1. Голубева М. Г., Калишевская Т. М. Влияние плазмина на эфферентную симпатическую активность у крыс и кроликов // Биол. науки.— 1983.— № 12.— С. 55—58.
2. Калишевская Т. М., Голубева М. Г., Власенко В. В. Роль адренореактивных структур гипоталамуса в регуляции защитной реакции на плазмин // Вестн. Моск. ун-та. Сер. Биология.— 1983.— № 4.— С. 36—39.
3. Калишевская Т. М., Голубева М. Г., Кирзон М. В. Влияние плазмина на эфферентную симпатическую активность у лягушек и крыс // Там же.— 1982.— № 2.— С. 25—29.
4. Калишевская Т. М., Голубева М. Г. Роль адренореактивных структур гипоталамуса в регуляции защитной реакции на плазмин // Физиол. журн. СССР.— 1985.— № 4.— С. 418—421.
5. Калишевская Т. М., Ляпина Л. А., Базазьян Г. Г. Усиление эффективности лизирующих препаратов при экспериментальном тромбозе в условиях угнетения функции симпатического отдела вегетативной нервной системы // Вестн. Моск. ун-та.— 1971.— № 6.— С. 27—34.
6. Коблов Л. Ф. Методы и приборы для клинических и лабораторных исследований.— М.: Медицина.— 1979.— 319 с.
7. Кудряшов Б. А., Калишевская Т. М., Базазьян Г. Г., Полякова Л. А. Комплекс гепарин—трипсин и его влияние на фибринолитические свойства крови *in vitro* и *in vivo* // Вопр. мед. химии.— 1965.— 11, вып. 3.— С. 45—52.
8. Методы исследования фибринолитической системы крови.— М.: Изд-во Моск. ун-та.— 1981.— 132 с.
9. Никольская М. Г., Калишевская Т. М., Удельнов М. Г., Самонина Г. Е. Механизм повышения свертываемости крови при атропинизации // Биол. науки.— 1975.— № 5.— С. 34—40.
10. Проблемы и гипотезы в учении о свертывании крови.— М.: Медицина, 1981.— 415 с.
11. Kouyouzov S., Vernoux L. C., Dausse J. R., Marche P. Influence of adrenoceptors on thrombin-induced phosphoinoside metabolism in rat platelets // Biochem. and Biophys. Res. Commun.— 1985.— 132.— P. 1051—1058.

12. Magnusson S., Petre of prothrombin: iso residues and regula logical control / Eds
13. Mellander S., Nord naline on resistance on // Clin. Sci.— 197
14. Wessler S., Reimer vity in human seru

Моск. ун-т им. М. В. Ломоносова
М-ва высш. и сред. спе

УДК 002:51—7:612.67

Научометрические современных те

С. Г. Бурчинский

За последние 10— распространение п проследить основн отрасли и особенн ное состояние и да развития. Метод н каций в сочетании данных — один из следования, напра развития изучаемо равлений, активны. Изучение дина широко распростр этом одним из наи возрастает при изу щих использовать тематической стати метода при анализ профильных област геронтологию [2, 3 кометрических дан сти формирования. Только сопоставл с историко-логичес позволяет объекти спективы.

Цель настоящей работы — развитие биологич основе анализа д 1985 гг).

Методика

В качестве объекта ис отраженный в «Ехсегр лом в 5 лет, т. е. попе намику развития отрас дований, мы проанализ направлениям, выделен ной геронтологической нарно-методологически

Физиол. журн. 1988, т.