и др., обосновавшими развитие нового курорта—Анкаван. Г. Д. Шмавонян и С. П. Матинян впервые изучили источники Личк и Налигюх, доказав их эффективность при гастритах, а минеральных вод Бжни и Лори—при хронических гастритах, гепатите и холецистите. Э. Г. Григоряном с сотрудниками показана эффективность применения минеральных вод Джермука при панкреатитах и других заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Эффективность лечения больных с ишемической болезнью сердца на курорте Арзни была обоснована Ж. С. Топчяном с сотрудниками, рекомендовавшими сочетанное применение арзнинских ванн с кислородными ингаляциями, эуфилин электрофорезом и др. Результаты лечения на курорте больных с начальным атеросклерозом позволили Р. А. Чилингарян и Г. Г. Манучаряну лучший эффект выявить у больных с вегетативно-сосудистым синдромом. В дальнейшем Н. Т. Надирова, обследуя больных с ишемической болезнью сердца с функциональными нарушениями центральной нервной системы, определила эффективность их лечения на курорте, расширив показания к направлению больных на курорт Арзни.

Научное развитие курортологии и физиотерапии является показателем творческих исканий и все возрастающего интереса к этой проблеме со стороны врачей, геологов, химиков, климатологов, клиницистов и экспериментаторов, причем подлинное научное изучение и обоснование лечебного использования природных лечебных ресурсов Армении началось и получило развитие после установления Советской власти.

Зав. кафедрой курортологии и физиотерапии
проф. Р. С. ДЖАНЖУТОВА

УДК 616.155.2:612.12:615.273

С. Э. АКОПОВ, Э. С. ГАБРИЕЛЯН

ВЛИЯНИЕ ПРОСТАЦИКЛИНА НА АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ В ПЛАЗМЕ И ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ

Показано, что простациклин подавляет агрегацию тромбоцитов под действием различных индукторов и вызывает распад образовавшихся тромбоцитарных агрегатов. Установлено, что этот его эффект снижается в случае агрегации, индуцированной сочетаниями агрегирующих факторов и в присутствии эритроцитов.

Простациклин ($ПГI_2$) получил широкую известность как один из наиболее активных физиологических регуляторов функционального состояния тромбоцитов, который может быть также использован в качестве лекарственного средства для фармакологической коррекции тромбоэмболических расстройств [1]. Антиагрегантный эффект $ПГI_2$ известен давно, однако до сих пор его анализ проводился в упрощенных ситуациях—на богатой тромбоцитами плазме (БТП), в присутствии только одного агреганта и т. д. Между тем известно, что в цельной крови, в частности под действием эритроцитов, процессы агрегации кровяных пластинок могут в значительной степени отличаться от таковых в БТП [4]. С другой стороны, индукция агрегации в реальных условиях может вызываться сочетанным воздействием различных агрегирующих

агентов, причем известно, что их совместное воздействие отличается по характеру от изолированного [2]. Очевидно, важное значение имеет вопрос, какие изменения в антиагрегантном эффекте $ПГI_2$ появятся в случае развития агрегации в вышеуказанных условиях. Без решения этого вопроса невозможно адекватно оценить значение $ПГI_2$ как физиологического и особенно как фармакологического регулятора тромбоцитарных функций.

Материал и методы

Исследования проведены на цитратстабилизированной крови и БТП здоровых доноров. Агрегация и дезагрегация тромбоцитов исследовалась на агрегометре «Пайтон» (США), совместный анализ агрегации тромбоцитов и секреции из них АТФ—на агрегометре-флуориметре «Хроно-Лог» (Англия). На этом же агрегометре электродинамическим методом определялась агрегация тромбоцитов в цельной крови и в БТП после добавления в нее аутологичных эритроцитов. В качестве агрегирующих агентов использовались АДФ (10^{-5}М), коллаген (2 *мкг/мл*), адреналин ($5 \cdot 10^{-6}$М), арахидоновая кислота (0,5 мМ) и тромбин (0,1 *ед/мл*). В случае использования синергических комбинаций агрегирующих агентов их подбор производился по рекомендациям Huang и соавт. [2]. Данные обработаны статистически с применением непараметрического критерия Вилкоксона-Манна-Уитни и парного критерия Вилкоксона. Расчет $ЕД_{50}$ проводился методом средних квадратов.

Результаты и обсуждение

Величины $ЕД_{50}$ для антиагрегантного эффекта $ПГI_2$ в БТП приведены в табл. 1 и близки к литературным данным. Дезагрегирующий эффект $ПГI_2$ производит в дозах на порядок больших. Напротив, на реакцию высвобождения тромбоцитов $ПГI_2$ действует сильнее, чем на их агрегацию. В дозе, соответствующей $ЕД_{50}$ для агрегации тромбоцитов, $ПГI_2$ подавляет секрецию из них АТФ на 96,4±2,6%. В случае цельной крови величина $ЕД_{50}$ для антиагрегантного эффекта $ПГI_2$ увеличивается

Таблица 1

Величины $ЕД_{50}$ для антиагрегантного и дезагрегирующего эффектов $ПГI_2$ (*нг/мл*)

Индукторы агрегации		БТП	Цельная кровь
Антиагрегантный эфф.	АДФ	1,65±0,21	16,2±1,2
	коллаген	2,80±0,23	11,7±1,8
	адреналин	0,83±0,04	8,1±1,4
	арахидоновая кислота	3,40±0,31	15,4±1,7
	тромбин	15,2±3,0	—
Дезагрегирующий эффект	АДФ	7,8±0,9	32,6±2,0
	коллаген	19,4±2,1	44,9±2,1

в 5—10 раз, в еще большей степени возрастает она для его дезагрегирующего эффекта (табл. 1). Чтобы уточнить причину этого явления было проведено исследование влияния эритроцитов на агрегацию тромбоцитов в БТП. Оказалось, что при добавлении суспензии эритроцитов до гематокрита 20 к БТП агрегация увеличивается на 60,8±4,7% в основном за счет появления фазы медленного нарастания агрегатообразования, возрастает и уровень секреции АТФ (на 37,2±5,2%). Этот эффект, по-видимому, связан с механическим воздействием эритроцитов, приводящим к усилению процессов диффузии кровяных пластинок [4]. Анализ влияния $ПГI_2$ на агрегацию и секрецию тромбоцитов в БТП в присутствии эритроцитов показал, что в этом случае он понижается по сравнению с эффектом в БТП на 67,2±2,4% ($p<0,01$). Аналогичным образом падает эффект и других антиагрегантов—аспирина (10^{-5}М) на 62,5±4,4% и дипиридамола ($2\cdot10^{-5}$М) на 78,9±6,1% ($p<0,01$).

Механическое воздействие эритроцитов может быть одной из причин понижения эффективности антитромбоцитарного эффекта $ПГI_2$ в реальном кровотоке. Кроме того, в нем возможно развитие агрегации не только в присутствии одного из исследованных агрегирующих агентов, но и под действием их сочетаний. Известно, что эффект комбинаций индукторов не сводится к простой суммации, а имеет ряд качественных отличий, в частности в отношении реактивности тромбоцитов к различным воздействиям [2]. Как видно из табл. 2, в случае сочетания

Таблица 2

Изменения тромбоцитарных эффектов $ПГI_2$, аспирина и дипиридамола в случае сочетания агрегирующих агентов

Сочетания индукторов		$ПГI_2$		Аспирин	Дипиридамол
		антиагрегантный эффект	дезагрегирующий эффект		
АДФ	АДФ	100	100	100	100
	АДФ+адреналин	52,1*	23,2**	43,2*	46,2*
	АДФ+вазопрессин	60,7*	—	—	—
	АДФ+коллаген	65,2*	16,3**	—	—
	АДФ+арахидоновая кислота	30,8**	19,8**	109,4	41,5*
Коллаген	Коллаген	100	100	100	100
	Коллаген+адреналин	50,6**	11,2**	39,2**	32,4**
	Коллаген+арахидоновая кис.	32,6**	—	105,8	38,6**

* — $p<0,05$, ** — $p<0,01$

индукторов антиагрегантный и дезагрегирующий эффекты $ПГI_2$ падают в 1,5—2 раза. Это понижение наблюдается при всех исследованных сочетаниях агонистов, но особенно выраженным оно было в присутствии низких концентраций арахидоновой кислоты. Для дипиридамола это понижение антиагрегантного эффекта было наиболее выраженным. В случае же аспирина антиагрегантный эффект в наибольшей степени

уменьшался при комбинации с адреналином, а если стимулирующим фактором являлась арахидоновая кислота, он, напротив, несколько увеличивался (табл. 2). Последнее, по-видимому, связано с особенностями механизма антитромбоцитарного эффекта аспирина, который блокирует образование метаболитов арахидоновой кислоты, ответственных за стимулирующий эффект комбинации [3]. Интересно также отметить, что аналогичный эффект падения тромбоцитов под воздействием $ПГI_2$ наблюдается и в отношении реакции высвобождения кровяных пластинок. Так, в случае сочетания АДФ и коллагена способность $ПГI_2$ подавлять секрецию АТФ из тромбоцитов оказалась на 78% меньшей, чем в случае секреции, стимулированной только коллагеном или АДФ.

Таким образом, антиагрегантный эффект $ПГI_2$ и других тромбоцитоактивных средств может значительно понижаться в цельной крови по сравнению с их воздействием в БТП в силу тромбоцитарно-эритроцитарных взаимодействий, сочетанного воздействия агрегантов, а также, по-видимому, и других причин. Это необходимо учитывать при анализе тромбоцитарных эффектов тромбоцитоактивных фармакологических средств. Особенно важно то обстоятельство, что в патологии возможно усиление потенцирования агрегации кровяных пластинок за счет изменений механических свойств эритроцитов, увеличения вероятности появления в крови сразу нескольких агрегирующих агентов и т. д. По-видимому, этим можно в какой-то мере объяснять уменьшение эффективности антиагрегантной терапии в патологии.

Кафедра фармакологии Ереванского
медицинского института

Поступила 13/VI 1986 г.

Ս. Է. ՀԱԿՈԲՈՎ, Է. Ս. ԳԱԲՐԻԵԼՅԱՆ

ԱՐՅԱՆ ՇԻՃՈՒԿԻ ՄԵՋ ԹՐՈՄԲՈՑԻՏՆԵՐԻ ԱԳՐԵԳԱՑԻԱՅԻ ՎՐԱ ՊՐՈՍՏԱՑԻԿԼԻՆԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ

Բացահայտված է, որ պրոստացիկլինը ճնշում է թրոմբոցիտների ագրեգացիան, որն առաջացել է զանազան գործոնների ազդեցության տակ, և բերում է առաջացած ագրեգատների քայքայմանը։

Հաստատվում է, որ այդ ազդեցությունը նվազում է ագրեգացիա առաջացնող նյութերի համակցված կիրառման դեպքում, ինչպես նաև էրիթրոցիտների առկայության պայմաններում։

S. E. AKOPOV, E. S. GABRIELIAN

EFFECT OF PROSTACYCLIN ON AGREGGATION OF THROMBOCYTES IN THE PLASMA AND WHOLE BLOOD

It is shown that prostacyclin inhibits the agreggation of thrombocyes under the influence of different inductors and causes the decay of the developed thrombocytic agreg gates. It is established that this effect is decreased in case of agreggation induced by combinations of agreggating agents and in the presence of erythrocytes.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Gryglewski R.* Acta cardiol., 1984, 23, 67.
2. *Huang E., Detwiller T.* Blood, 1981, 57, 685.
3. *Kinlough-Rathbone R., Pakham M., Mustard J.* Thromb. Res., 1977, 11, 567.
4. *Richardson P. D.* Phil. Trans. Roy. Soc. London, 1981, 294, 251.

УДК 616.839—089.5—06:616.45

С. Л. МКРТЧЯН, К. А. АЛЕКСАНЯН, Э. А. АРАРАТЯН,
В. Г. МХИТАРЯН

АДРЕНЕРГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПРИ ИММОБИЛИЗАЦИОННОМ СТРЕССЕ. II. ВЛИЯНИЕ МОДИФИКАЦИИ АКТИВНОСТИ АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ НА ЛИПОПЕРЕОКИСЛЕНИЕ В ИЗОЛИРОВАННЫХ ГЕПАТОЦИТАХ КРЫС

Исследовано влияние различных модификаторов адренорецепции, а также ионов фтора, глюкагона и дибутирил цАМФ на процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) в изолированных гепатоцитах крыс. Показано усиление ПОЛ при действии всех указанных соединений, кроме адреналина. Обсуждается роль цАМФ в запуске ПОЛ.

В предыдущем сообщении [3] исследованиями in vivo было установлено стимулирующее влияние β-адреноагонистов на процессы ПОЛ в микросомах печени крыс при иммобилизационном стрессе (ИМО) и ингибирование их при предварительном введении β-адреноблокатора—обзидана. Однако вопрос об уровне, на котором реализуется подобное действие модификаторов адренорецепции, пока остается открытым. С этой целью нами было предпринято изучение действия этих соединений на ПОЛ в изолированных гепатоцитах крыс, результаты которого представлены в настоящей работе.

Материал и методы

Эксперименты проводили на белых беспородных крысах-самцах массой 150—200 *г*. Суспензию гепатоцитов получали по методу Ontko [9]. Крыс декапитировали, вскрывали брюшную и грудную полость, после чего последовательно через портальную и нижнюю полую вену в течение 10 минут печень перфузировали холодным бескальциевым раствором Рингера-Локка (pH 7,4), содержащим 0,011 М ЭДТА. Печень извлекали, пропускали через рычажный пресс, суспендировали в 100 *мл* среды выделения и фильтровали через 4 слоя нейлона. Суспензию центрифугировали при 50g в течение 5 *мин* с последующим отмыванием в растворе Кребса-Хензелайта (pH 7,4) в тех же условиях. Осадок ресуспендировали в том же растворе. Степень интактности гепатоцитов контролировали окрашиванием 0,1% раствором трипанового синего и подсчетом их в камере Горяева. Выживаемость клеток составляла 80—90%

В различных сериях экспериментов суспензию гепатоцитов (10^7 клеток) инкубировали в водяной бане при 37°С при постоянном встряхивании в течение 15 *мин* с адреналином (10^{-4}, 10^{-6} М), изопротеренолом