

1. Аматуни В. Г., Сафарян М. Д. Тер. арх., 1984, 8, с. 81.
2. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М., 1972.
3. Ковалев И. Е., Полевая О. Ю. Биохимические основы иммунитета к низкомолекулярным химическим соединениям М., 1985.
4. Меерсон Ф. З. Адаптация, стресс и профилактика. М., 1981.
5. Меерсон Ф. З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. М., 1984.
6. Саркисов Д. С. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций. М., 1987.
7. Селье Г. На уровне целого организма. М., 1972.
8. Чернова М. И. В кн.: Вопросы физиологии и патологии высокогорья. Душамбе, 1963, с. 76.
9. Duggan D. D.-Arch. Biochem., 1959, 93, 116.
10. Manchini Y., Carbonara A. O. Immunochemistry, 1955, 2, 235.
11. Nibbelimi M., Rao N. A. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1972, 46, 41.
12. Sundstroem E., Mickaels G.-Memor. University California, 1942, 12, 1.
13. Timiras. Amer. J. Physiology, 1957, 191, 598.

УДК 616.13—004.6:616.831.49

С. Э. АКОПОВ

МЕХАНИЗМЫ ТРОМБОЦИТАРНО-СОСУДИСТЫХ ЭФФЕКТОВ ПРОСТАЦИКЛИНА И АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

Показано, что активация гладкомышечных клеток сосудов и тромбоцитов приводит к увеличению концентрации кальция в их цитоплазме. Простаглицлин и нифедипин подавляют этот эффект, причем их воздействие зависит от величины вязкости мембран клеток. При атеросклерозе увеличивается вязкость мембран и поступление в клетки кальция со снижением эффективности воздействия простаглицлина и нифедипина.

Исследование влияния физиологических и фармакологических агентов на гладкую мускулатуру сосудов и тромбоциты показало, что их реакции во многом однонаправлены в связи с общностью их функциональной организации [2]. Общеизвестно, что эта общность во многом определяется процессами трансмембранного транспорта Ca^{2+} . Однако влияние на них большинства агентов пока мало изучено, особенно при анализе вопроса об изменениях их эффективности в патологии. Целью настоящей работы явилось изучение влияния простаглицлина (PGI_2) и одного из антагонистов кальция—нифедипина на процессы транспорта Ca^{2+} в гладкомышечных клетках сосудов (ГМК) и тромбоцитах в норме и при церебральном атеросклерозе. Выбор этих агентов определялся полученными ранее данными о их взаимодействии при влиянии на ГМК и тромбоциты и перспективности их совместного использования в клинической практике [3].

Исследования проведены на тромбоцитах, выделенных из крови 40 здоровых доноров и 35 больных церебральным атеросклерозом. Часть

больных была обследована с применением доплеровского анализатора «Вазоскан» (Англия), позволяющего выявить наличие у больных ангиоспастического синдрома в бассейне сонных артерий. Сегменты мозговых артерий человека получали из трупов лиц, скончавшихся от несчастных случаев и инфаркта мозга, в течение 3 часов после смерти. Степень пораженности сосудов атеросклерозом оценивалась планиметрическим методом. ГМК из сосудистой стенки получали общепринятым способом [6, 8]. Исследование транспорта Ca^{2+} в тромбоцитах и ГМК проводили с использованием флуоресцирующего кальциевого хелатора квин-2 [6, 7]. Состояние мембран исследуемых клеток характеризовали по их микровязкости. Последняя оценивалась по поляризации флуоресценции зонда 1,6-дифенилгексатриена (ДФГТ) и по отношению флуоресценции эксимеров и мономеров (F₃/F_m) зонда пирена [1, 4]. В случае пирена порознь оценивалась микровязкость мембраны в целом (возбуждение при 334 нм) и ее прибрежной зоны (возбуждение при 280 нм) [4]. Все исследования флуоресценции проводили на компьютеризованном спектрофлуориметре РФ-540 «Симадзу» (Япония).

Исследование активации тромбоцитов и ГМК показало, что в обоих случаях имеет место лавинообразное нарастание концентрации Ca^{2+} в цитоплазме клеток, которое можно рассматривать как один из центральных механизмов проявления их функциональной активности [2, 6, 7]. При этом оказалось, что и нифедипин и ПГІ₂ в концентрациях, в которых они проявляют сосудорасширяющую и антиагрегантную активность, снижают прирост Ca^{2+} в цитоплазме исследованных клеток (табл. 1). Интересно отметить, что в отношении тромбоцитов их эффект был неодинаков при стимуляции клеток различными индукторами, он был минимален в случае коллагена и тромбина. По-видимому, этим и объясняется неодинаковое влияние этих агентов на агрегацию, вызванную различными ее индукторами.

Как в случае тромбоцитов, так и ГМК нифедипин и ПГІ₂ во влиянии на прирост уровня Ca^{2+} были синергистами. Анализ показал, что это связано с различиями в их влиянии на кальцийтранспортирующие процессы. ПГІ₂ в отличие от нифедипина усиливает откачку Ca^{2+} из клеток. При его добавлении в момент достижения наибольшей концентрации Ca^{2+} наблюдается быстрый спад, превосходящий контрольный уровень на $47,8 \pm 7,6$ и $63,2 \pm 5,9\%$ для тромбоцитов и ГМК соответственно. Нифедипин же, не обладая подобным воздействием, в основном препятствует поступлению Ca^{2+} в клетки извне.

На втором этапе исследований был изучен вопрос о конформационной перестройке мембран ГМК и тромбоцитов при их активации. Оказалось, что в обоих случаях при активации наблюдается увеличение микровязкости мембран клеток, проявляющееся в возрастании поляризации ДФГТ и уменьшении отношения F₃/F_m пирена (табл. 2). Однако мембранная перестройка для ГМК и тромбоцитов имела и различия. Если для тромбоцитов изменения микровязкости преобладали в прибрежных областях мембраны, т. е. больше изменялось отношение

Влияние ПГІ₂ и нифедипина на уровень Са²⁺ в стимулированных ГМК и тромбоцитах

Тип клеток	Активатор	Контрольный уровень повыш. концентрации Са ²⁺ (нМоль)	Концентр. Са ²⁺ в присутствии нифедипина 10 ⁻⁵ М	Концентр. Са ²⁺ в присутст. ПГІ ₂ 5·10 ⁻⁶ М
ГМК	норэдреналин	278,0 ± 17,6	82,8** ± 4,0	97,2** ± 4,2
	ПГF _{2α}	346,6 ± 41,0	106,7** ± 4,7	121,6** ± 7,9
	АДФ	715,8 ± 116,2	241,4** ± 45,2	215,6** ± 52,0
	адреналин	527,4 ± 95,4	109,2** ± 21,8	127,6** ± 11,8
Тромбоциты	арахидонат	699,7 ± 76,4	201,4** ± 42,5	156,7** ± 21,0
	ФАТ	1042,2 ± 19,4	612,8* ± 114,2	691,9* ± 92,8
	коллаген	1361,0 ± 205,2	1067,1 ± 144,7	991,7* ± 83,6
	тромбин	1456,9 ± 242,4	920,8* ± 88,9	875,9* ± 92,5

Примечание. Приведены средние результаты 3 независимых экспериментов. Здесь и в табл. 2 и 3 звездочкой отмечены варианты, достоверно отличающиеся от контрольных цифр. Одна звездочка— $p < 0,05$, две— $p < 0,01$.

Fe/Fm пирена при возбуждении 280 нм, то для ГМК этого не наблюдалось (табл. 2). Анализ миграции энергии стриптофанилов мембранных белков на пирен в тромбоцитах показал, что в них имеет место выдвижение белковых глобул из глубины мембраны и увеличение среднего расстояния между ними и липидным бислоем. Это, вероятно, отражает механизм развития первичной агрегации [2]. В ГМК этого не отмечалось, здесь мембранная перестройка сохраняет лишь свой неспецифический компонент.

Конформационная перестройка мембран имеет большое значение в механизмах их активации. Корреляционный анализ показал, что от нее зависит и транспорт Са²⁺ в исследованных клетках, причем по мере повышения их микровязкости возрастает и степень увеличения поступления Са²⁺ в цитоплазму (коэффициент корреляции составлял для ГМК и тромбоцитов 0,72 и 0,86 соответственно). Напротив, способность нифедипина и ПГІ₂ подавлять прирост Са²⁺ снижалась по мере увеличения микровязкости: для нифедипина коэффициент корреляции был равен—0,69 и—0,81, для ПГІ₂—0,72 и—0,85 в случае ГМК и тромбоцитов соответственно.

Таким образом, нифедипин и ПГІ₂ способны подавлять прирост концентрации Са²⁺ в ГМК и тромбоцитах, причем их эффект зависит от состояния мембран клеток. Представляет интерес вопрос, как меняются

Изменение флуоресценции ДФГТ и пирена в тромбоцитах и ГМК при их активации

Тип клеток	Условия эксперимен.	Поляризац. флуоресценции ДФГТ	F ₃ /F _m пирена	
			возб. 334нм	возб. 280нм
ГМК, n=7	контроль	0,204 ±0,012	0,331 ±0,025	0,940 ±0,060
	активация	0,271* ±0,086	0,701* ±0,040	0,850* ±0,052
Тромбоциты, n=10	контроль	0,260 ±0,041	0,792 ±0,035	0,943 ±0,040
	активация	0,350* ±0,082	0,711* ±0,030	0,790** ±0,042

Примечание. Активация ГМК производилась ПГФ₂, тромбоцитов—АДФ.

эти параметры в патологии. Исследование, проведенное на ГМК, выделенных из нормального и атеросклерозированного сосуда, показало, что в последнем случае эффективность изучаемых препаратов падает. Это может быть связано с выявленным увеличением микровязкости мембран ГМК из зоны атерогенеза (табл. 3). Аналогичное явление наблюдалось при сравнении эффектов нифедипина и ПГФ₂ на транспорт Ca²⁺ в тромбоцитах здоровых лиц и больных атеросклерозом (табл. 3). И здесь тромбоциты больных отличались увеличенной микровязкостью мембран, что проявлялось в усилении поляризации ДФГТ и уменьшении отношения F₃/F_m пирена.

Таблица 3

Исследование изменений функционального состояния ГМК и тромбоцитов при атеросклерозе

Исследуемый параметр	ГМК		Тромбоциты	
	ГМК из нормального сосуда, n=7	ГМК из атеросклерозированного сосуда, n=7	здоровых лиц, n=20	больных с атеросклерозом, n=22
Базальный уровень Ca ²⁺ (нмоль)	78,8 ±4,8	95,0 ±6,3	72,3 ±3,0	75,1 ±2,9
Уровень Ca ²⁺ после активации (нмоль)	342,6 ±41,0	923,0* ±69,8	115,7 ±97,0	867,4* ±106,6
Уровень Ca ²⁺ после активации на фоне нифедипина (нмоль)	106,7 ±7,9	276,8* ±40,8	92,4 ±5,3	393,6* ±56,5
Уровень Ca ²⁺ после активации на фоне ПГФ ₂ (нмоль)	121,6 ±7,9	447,7** ±51,7	110,9 ±8,5	355,9** ±56,5
Поляризация ДФГТ	0,204 ±0,012	0,245* ±0,012	0,231 ±0,006	0,310* ±0,013
Отношение F ₃ /F _m пирена при возб. 334нм	—	—	1,30 ±0,030	1,91 ±0,070

Следует отметить, что изменения уровня прироста Ca²⁺ в тромбоцитах наблюдались не у всех обследованных больных. Е. П. Панченко

и соавт. [5] у больных коронарным атеросклерозом также обнаружили увеличение степени прироста Ca^{2+} не во всех случаях, наиболее часто это, по их данным, наблюдается у больных с вазоспастической стенокардией. Можно предположить, что и в случае церебральной дисциркуляции имеет место аналогичное явление. Для проверки этого предположения было проведено сравнение прироста Ca^{2+} в стимулированных тромбоцитах у 6 больных, у которых наблюдались выраженные признаки спазма мозговых сосудов и у 7 больных без таковых. Оказалось, что в первой подгруппе прирост Ca^{2+} в 2—3 раза больше, чем во второй. Это позволяет допустить, что увеличение поступления Ca^{2+} в тромбоциты отражает аналогичный процесс и в ГМК сосудов, т. е. изменения тромбоцитарно-сосудистого гомеостаза параллельны. Очевидно, что эти случаи особенно опасны в плане возможности развития сосудистых катастроф, причем эффективность воздействия на сосуды и тромбоциты ПГІ₂ и нифедипина будет особенно низкой.

Кафедра фармакологии
Ереванского медицинского института

Поступила 2/V 1988 г.

Ա. Է. ՀԱԿՈՊՈՎ

**ՊՐՈՍՏԱՑԻԿԼԻՆԻ ԵՎ ԿԱԼՑԻՈՒՄԻ ԱՆՏԱԳՈՆԻՍՏՆԵՐԻ ԹՐՈՄԲՈՑԻՏ-
ԱՆՈԹՐՈՑԻՆ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՄԵԽԱՆԻԶՄՆԵՐԸ ՑԵՐԵԲՐԱԼ
ԱԹԵՐՈՍԿԼԵՐՈԶԻ ԴԵՊԵՆԴԵՆՏ**

Ցույց է տրված, որ թրոմբոցիտների և անոթների հարթ մկանների բերանների ակտիվացիան բերում է կալցիումի քանակի ավելացման նրանց ցիտոպլազմայում: Պրոստացիկլինը և նիֆեդիպինը ճնշում են այդ էֆեկտը՝ ի դեպ նրանց ազդեցությունը կախված է բերանի թաղանթի միկրոկալցինությունից:

Աթերոսկլերոզի դեպքում ավելանում է թաղանթի միկրոկալցինությունը և կալցիումի ներթափանցումը բերանի մեջ: Միևնույն ժամանակ իջնում է պրոստացիկլինի և նիֆեդիպինի ազդեցության արդյունավետությունը:

S. E. AKOPOV

MECHANISMS OF PLATELET-VASCULAR EFFECTS OF PROSTACYCLINE AND CALCIUM ANTAGONISTS IN CEREBRAL ARTERIOSCLEROSIS

It was shown that activation of vascular smooth muscle cells and platelet caused increase of calcium concentration in their cytoplasm. Prostacycline and nifedipine reduced this effect. Their influence depended on cell membranes, microviscosity. Microviscosity and calcium flow to cells increased in cerebral arteriosclerosis and effectivity of prostacycline and nifedipine decreased.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Владимиров Ю. А., Добрецов Г. Е. Флуоресцентные зонды в исследовании биологических мембран. М., 1980.
2. Габриелян Э. С., Акопов С. Э. Клетки крови и кровообращение. Ереван, 1985.
3. Габриелян Э. С., Акопов С. Э. ДАН АрмССР, 1987, 5, с. 223.

4. Окунь И. М., Калер Г. В., Волновец Т. М. и др. Биохимия, 1986, 7, с. 1132.
5. Панченко Е. П., Шалаев С. В., Грацианский Н. А. и др. Кардиол., 1987, 10, с. 27.
6. Samimoto K., Kurlyama S., Pilüg. Arch., 1986, 406, 173.
7. Tslen R., Pozzar T., Rink T. J. Cell. Biol., 1982, 94, 325.
8. Ueno H. J. Physiol., 1985, 363, 103.

УДК 615.36+615.38]:618.19—006.6

Л. С. КАЗАРЯН, А. М. ГАЛСТЯН

ТИРЕОИДНЫЙ СТАТУС ПРИ ДИСГОРМОНАЛЬНЫХ ГИПЕРПЛАЗИЯХ И РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Изучен тиреоидный статус у больных с дисгормональными гиперплазиями и раком молочной железы. Выявленные изменения могут служить дополнительным критерием в дифференциальной диагностике рака молочной железы.

В настоящее время проблеме взаимосвязи гормонального статуса и опухолевого роста в организме придается большое значение, особенно при гормонообусловленных и гормонозависимых опухолях, к числу которых относится рак молочной железы [1, 4]. Тиреоидные гормоны, как известно, влияют на скорость метаболизма, рост, развитие и дифференцировку клеток в норме и при злокачественном росте [5]. В связи с этим большой научно-практический интерес представляет изучение уровня тиреоидных гормонов при дисгормональных гиперплазиях и раке молочной железы. Однако по этому вопросу в литературе нет единого мнения. Имеются сообщения как о снижении функции щитовидной железы при раке молочной железы [3, 8], так и о нормальных или повышенных показателях уровня тиреоидных гормонов [6].

Исходя из этого, мы поставили перед собой задачу изучить тиреоидный статус у больных с дисгормональными гиперплазиями и раком молочной железы.

Обследовано 63 больных раком молочной железы в возрасте от 24 до 75 лет, 39 больных с дисгормональными гиперплазиями в возрасте от 19 до 68 лет и 20 здоровых женщин в возрасте от 26 до 53 лет.

Содержание тироксина (T_4), трийодтиронина (T_3) и тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови определяли радиоиммунологическими методами с использованием стандартных тест-наборов (РИО- T_3 -ПК, РИО- T_4 -ПК, СССР, Ria-mat, TSH, ФРГ). Результаты подвергнуты статистической обработке.

Данные, полученные при обследовании больных с дисгормональными гиперплазиями, свидетельствуют о достоверном повышении уровня тиреоидных гормонов ($p > 0,001$, табл. 1).

Как видно из табл. 1, уровень T_3 при дисгормональных гиперплазиях более чем в 2 раза превышает нормальный показатель. Аналогичные сдвиги выявлены при изучении ТТГ. Менее всего изменяется показатель T_4 . При дисгормональных гиперплазиях указанные нарушения более выражены при наличии пролиферативных изменений эпителия.

Положительная коррекция между уровнями T_3 и T_4 , с одной стороны, и ТТГ, с другой, указывает на то, что в системе обратной связи превалирует стимулирующее воздействие ТТГ на щитовидную железу.