

В отличие от ацетилсалициловой кислоты, которая ингибирует только вторую фазу агрегации тромбоцитов, индуцированную АДФ, клопидогрел ингибирует обе фазы – агрегацию и адгезию, тормозит активацию тромбоцитов, вызванную коллагеном, адреналином, тромбином и серотонином. При этом он не затрагивает метаболизма арахидоновой кислоты и, таким образом, не влияет на синтез простаглицина эндотелием сосудов. В основе эндотелиопротективного действия клопидогреля лежит его способность увеличивать биодоступность оксида азота путем уменьшения оксидативного стресса. Известно, что тромбоциты представляют собой источник кислородных радикалов, которые уменьшают биодоступность сосудистого NO, приводя к ухудшению эндотелиальной функции. Клопидогрел, блокируя АДФ-рецепторы тромбоцитов, ингибирует высвобождение CD40L – важного тромбоцитарного воспалительного медиатора, который увеличивает эндотелиальную продукцию активных радикалов кислорода, уменьшая биодоступность NO. Также блокада данных рецепторов приводит к увеличению продукции NO тромбоцитами [5, 7]. В настоящее время доказана способность клопидогреля увеличивать продукцию оксида азота эндотелием коронарных сосудов, что является важным доказательством его эндотелиопротективных эффектов [8].

Известно, что влияние клопидогреля на агрегацию тромбоцитов носит дозозависимый характер. При этом увеличение дозы усиливает его антиагрегационный эффект не только АДФ-зависимой агрегацией, но и вызванной тромбином и коллагеном [2]. Однако в ходе исследования эндотелиопротективных свойств клопидогреля в дозах 6,5 мг/кг и 3,3 мг/кг мы не получили изменения КЭД. Таким образом, коррекция эндотелиальной дисфункции клопидогрелем возможна в дозах, оказывающих минимальное влияние на агрегацию тромбоцитов и количество побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю. Б. Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротического поражения артерий при артериальной гипертензии: методы коррекции / Ю. Б. Белоусов, Ж. Н. Намсараев // Фарматека. – 2000. – № 6. – С. 62–72.

2. Клопидогрель (плавикс) – современное антиагрегантное средство: доказанная фармакологическая эффективность / Н. Ф. Маслова, Л. Ф. Суховецкая, Т. В. Бомко // Провизор. – 2007. – № 20. – С. 12–14.

3. Методические подходы для количественной оценки развития эндотелиальной дисфункции при L-NAME-индуцированной модели дефицита оксида азота в эксперименте / М. В. Покровский, В. И. Кочкаров, Т. Г. Покровская и др. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2006. – № 10. – С. 72–77.

4. 15-epi-lipoxin A4-mediated induction of nitric oxide explains how aspirin inhibits acute inflammation / M. J. Paul-Clark, T. Van Cao, N. Moradi-Bidhendi // J. Exp. Med. – 2004. – V. 200 (1). – P. 69–78.

5. Clopidogrel improves systemic endothelial nitric oxide bioavailability in patients with coronary artery disease evidence for antioxidant and antiinflammatory effects / T. Heitzer, V. Rudolph, E. Schwedhelm // J. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2006. – V. 26 (7). – P. 1648–1652.

6. Effect of aspirin on constitutive nitric oxide synthase and the bioavailability of NO / M. Madajka, M. Korda, J. White, T. Malinski // J. Thromb. Res. – 2003. – V. 110 (5–6). – P. 317–321.

7. Effect of clopidogrel on the expression of inflammatory markers in rabbit ischemic coronary artery / L. Molero, A. López-Farré, P. J. Mateos-Cáceres // British Journal of Pharmacology. – 2005. – V. 146. – P. 419–424.

8. Endothelial action of thienopyridines and thienopyrimidinones in the isolated guinea pig heart / A. Jakubowski, S. Chlopicki, R. Olszanecki // J. Prostaglandins eukot. Essent. Fatty Acids. – 2005. – V. 72 (2). – P. 139–145.

9. Gilroy D. W. New insights into the anti-inflammatory actions of aspirin-induction of nitric oxide through the generation of epi-lipoxins / D. W. Gilroy // J. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. – 2005. – V. 100. – № 1. – P. 49–54.

10. Heme oxygenase-1 induction may explain the antioxidant profile of aspirin / N. Grosser, A. Abate, S. Oberle // J. Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2003. – V. 308 (4). – P. 956–960.

11. Inhibition of human blood platelet aggregation and the stimulation of nitric oxide synthesis by aspirin / K. Chakraborty, G. A. Khan, P. Banerjee et al. // J. Platelets. – 2003. – V. 14 (7–8). – P. 421–427.

12. Oberle S. Aspirin increases ferritin synthesis in endothelial cells. A novel antioxidant pathway // Circ. Res. – 1998. – V. 82. – P. 1016–1020.

Поступила 26.05.2009

Н. Н. ЦЫБИКОВ¹, А. А. ЗУЕВА^{1,3}, Е. Б. ЖИГЖИТОВА², Е. В. ПРУТКИНА¹

УРОВЕНЬ ЭНДОТЕЛИНА-1 И АУТОАНТИТЕЛ К НЕМУ ПРИ АУТОИММУННЫХ ТИРЕОПАТИЯХ

¹ Кафедра патофизиологии ГОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 672090, г. Чита, ул. Горького, 39а;

² кафедра терапии ФПК и ППС, Россия, 672038, г. Чита, ул. Коханского, 7;

³ ГУЗ ККБ г. Читы, Россия, 672038, г. Чита, ул. Коханского, 7. E-mail: zuevaaa@yandex.ru

У больных аутоиммунным тиреодитом (АИТ) с различным функциональным состоянием щитовидной железы и диффузным токсическим зобом (ДТЗ) с манифестным тиреотоксикозом исследовали уровень эндотелина и аутоантител к нему. В результате исследования выявлено значительное увеличение концентрации эндотелина у больных АИТ с субклиническим гипотиреозом, при этом уровень эндотелина в остальных исследуемых группах не претерпел изменений. Содержание аутоантител к эндотелину не менялось в группе пациентов с АИТ субклиническим гипотиреозом и снижалось в группах больных ДТЗ с манифестным тиреотоксикозом, АИТ с эутиреозом и манифестным гипотиреозом.

Ключевые слова: эндотелин, аутоантитела к эндотелину, аутоиммунный тиреодит, диффузный токсический зоб.

THE LEVEL OF ENDOTELINE-1 AND ITS AUTOANTIBODIES
OF PATIENTS HAVING AUTOIMMUNE THYREPATIES

¹Department pathophysiology, Russia, 672090, Chita, Gorkogo 39a;

²Department therapy FPK and PPS, Russia, 672038, Chita, Kochanskogo, 7;

³Region Clinical Hospital, Russia, 672038, Chita, Kochanskogo, 7. E-mail: zuevaaa@yandex.ru

The patients having autoimmune thyroiditis (AIT) with various conditions of the thyroid gland and diffuse toxic goiter (DTG) were explored to find out the presence of endoteline and its autoantibodies. Consequently rallying extension of the endoteline's concentration which AIT subclinical thyroid hypofunction patients have was detected; hereby in the other groups explored the endoteline level was not changed. The content of the endoteline's autoantibodies in the groups of AIT with subclinical thyroid hypofunction patients was not changed and it's decreased in the groups of AIT with euthyrosis and manifestic thyroid hypofunction, DTG with manifestic thyrotoxicosis.

Key words: endoteline, endoteline's autoantibodies, autoimmune thyroiditis, diffuse toxic goiter.

Известно, что эндотелий секретирует так называемый «большой» проэндотелин и под влиянием эндотелинпревращающего фермента из него образуется три изомера [1]. Наиболее активен изомер эндотелин-1. Причем вазоактивный эффект эндотелина-1 определяется его концентрацией. Так, при низком уровне пептида проявляется его вазодилатирующее действие, связанное с возбуждением эндотелиновых рецепторов типа В, а при высоком содержании возникает вазоконстрикция вследствие возбуждения рецепторов типа А [4]. Основным эффектом эндотелина-1 заключается в высвобождении кальция, что сопровождается сокращением гладких мышц сосудов, что в итоге может привести к их гиперплазии. Вместе с тем синтез эндотелинов резко усиливается при действии тромбина и других сериновых протеаз, ИЛ-1, а также при адгезии активированных тромбоцитов к эндотелию [1, 4]. В свою очередь, помимо вазоконстрикторного эффекта эндотелин усиливает адгезию и агрегацию тромбоцитов, а также активирует внешний и внутренний пути коагуляции. Считаются установленными факты участия эндотелина-1 в инициации коронарного атеросклероза, а следовательно, инфаркта миокарда [2, 6], ишемических повреждений мозга, дисциркуляторной энцефалопатии [7], сахарного диабета [5] и т. д. Наряду со сказанным имеется указание на то, что при экспериментальной патологии щитовидной железы, в частности развитии зоба, вызванного тиоурацилом и диетой с низким содержанием йода, происходит экспрессия генов, контролирующих синтез эндотелина-1, рецепторов к эндотелину, а также эндотелинпревращающего фермента [8]. В связи со сказанным представляется интересным оценка уровня эндотелина-1 и аутоантител к нему в сыворотке крови у больных диффузным токсическим зобом (ДТЗ) манифестным тиреотоксикозом и аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) с различным функциональным состоянием щитовидной железы.

Материалы и методы исследования

Нами обследовано 30 больных АИТ (3 мужчин и 27 женщин) в возрасте от 28 до 58 лет ($47,42 \pm 1,29$) и 10 больных ДТЗ (10 женщин) в возрасте от 28 до 58 лет ($44,45 \pm 1,63$), проходивших стационарное лечение в условиях эндокринологического центра краевой клинической больницы г. Читы. Среди пациентов с АИТ было 10 человек в состоянии эутиреоза, 10 – с субклиничес-

ким гипотиреозом и 10 – с манифестным гипотиреозом. В группу ДТЗ входили пациенты с манифестным тиреотоксикозом.

Контрольную группу составили 20 практически здоровых доноров в возрасте от 26 до 58 лет ($45,64 \pm 2,43$) с доказанным в результате клинико-лабораторного исследования отсутствием тиреоидной патологии.

Уровень эндотелина-1 определяли методом твердофазного ИФА наборами фирмы «BIOMEDICA GROUP» (Германия).

Уровень аутоантител к эндотелину оценивали оригинальной методикой. Лунки полистероловых планшетов сенсibilизировали эндотелином-1 («BIOMEDICA GROUP», Германия) в количестве 100 мкг в 200 мкл забуференного физиологического раствора. После 30-минутной инкубации при комнатной температуре планшет трижды отмывали дистиллированной водой, затем вводили 200 мкл исследуемой сыворотки, разведенной в соотношении 1:100 забуференным физиологическим раствором, и после инкубации вновь трижды отмывали. Аутоантитела к эндотелину выявляли анти-IgG-человеческими антителами («Вектор-Бест», г. Новосибирск) по стандартной методике. Полученные результаты выражали в единицах оптической плотности (ext.).

Статистическая обработка проводилась при помощи пакета программ BIOSTAT. При сравнении групп использовался критерий Манна-Уитни (Z), различия считали значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены в виде: Me – медиана, ДИ – интерквартильный (процентильный) интервал (указан в скобках).

Результаты и обсуждение

Оказалось, что у больных ДТЗ манифестным тиреотоксикозом и АИТ с эутиреоидной функцией уровень эндотелина-1 не отличался от исходных показателей. Вместе с тем у пациентов с АИТ с субклиническим гипотиреозом концентрация эндотелина возрастала в 3,4 раза и не изменялась при манифестном гипотиреозе (таблица).

Уровень аутоантител к эндотелину не менялся в группе больных АИТ с эутиреоидной функцией, но уменьшался при ДТЗ с манифестным тиреотоксикозом ($Z=2,852$; $p=0,004$), АИТ с субклиническим ($Z=2,759$; $p=0,035$) и манифестным гипотиреозом ($Z=2,852$; $p=0,004$).

Уровень эндотелина-1 и аутоантител к нему при аутоиммунном тиреоидите с различным функциональным состоянием и диффузном токсическом зобе с манифестным тиреотоксикозом (Ме [25-й; 75-й])

| Параметры | Здоровые n=12 | ДТЗ, манифестный тиреотоксикоз n=10 | АИТ Эутиреоз n=10 | АИТ субклинический гипотиреоз n=10 | АИТ манифестный гипотиреоз n=10 |
|--|---------------------|--|---|---|--|
| Эндотелин-1 мг/мл | 0,53 (0,16;1,74) | 0,70 (0,00; 0,79) Z=1,527; p=0,127 | 0,39 (0,3; 1,39) Z=0,326; p=0,744 | 1,84 (1,43; 2,01) Z=2,126; p=0,034 | 0,70 (0,00; 0,79) Z=1,527; p=0,127 |
| Ауто- антитела к эндотелин-1, ext. | 0,2 (0,18;0,31) | 0,15 (0,15; 0,15) Z=2,852; p=0,004 | 0,19 (0,19; 0,2) Z=0,366; p=0,714 | 0,18 (0,16; 0,19) Z=2,759; p=0,035 | 0,15 (0,15; 0,15) Z=2,852; p=0,004 |

Примечание: Z – коэффициент Манна-Уитни;
p – достоверность различий по сравнению с контролем.

Известно, что при тиреопатиях наблюдается инфильтрация щитовидной железы лимфоцитами (Т-хелперы 1-го типа) и макрофагами, продуцирующими широкий спектр провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-1, который стимулирует продукцию эндотелина-1 эндотелиоцитами. Также ИЛ-1 продуцируется самими тиреоцитами [1].

Уменьшение концентрации аутоантител у больных ДТЗ манифестным тиреотоксикозом и АИТ субклиническим и манифестным гипотиреозом, возможно, связано с формированием иммунных комплексов, что укладывается в рамки традиционных представлений [3].

Таким образом, нами показано, что уровень эндотелина-1 возрастает у больных АИТ с субклиническим гипотиреозом. Вместе с тем ожидаемого увеличения содержания эндотелина-1 при АИТ с манифестным гипотиреозом не отмечено.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гомазков О. А. Эндотелий – «эндокринное дерево» // Природа. – 2000. – № 5. – С. 5–7.

2. Журавлева Н. В., Леворинская О. А. Инфаркт миокарда: Клиника, диагностика, лечение // Лечащий доктор. – № 2. – 2009. – С. 10–12.
3. Кульберг А. Я. Молекулярная иммунология. – М., 1985. – 130 с.
4. Лупинская З. А. Эндотелий сосудов – основной регулятор местного кровотока // Вестник КРСУ. – 2003. – № 7. – С. 23–24.
5. Панфилова В. В. Вазоконстрикторный пептид эндотелин-1 у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа // Проблемы эндокринологии. – 2008. – № 5. – С. 12–16.
6. Пивовар С. Н. Динамика уровня эндотелина-1 и параметров функционального состояния сердца у больных с осложненным течением инфаркта миокарда // Украинский медицинский журнал. – № 4. – 2000. – С. 78–79.
7. Хорева М. А. Диагностическое значение определения маркеров эндотелиальной дисфункции у больных с дисциркуляторной энцефалопатией I, II стадий // Бюллетень СО РАМН. – № 5 (133). – С. 153–157.
8. Colin I. M., Nava E. et al. Expression of nitric oxide synthase isoforms in the thyroid gland: evidence for a role of nitric oxide in vascular control during goiter formation // Endocrinology. – 1995. – Vol. 136. – P. 9860–9869.

Поступила 05.05.2009

**Е. С. ЧЕРНОМОРЦЕВА, М. В. ПОКРОВСКИЙ, Т. В. ПОКРОВСКАЯ,
А. В. ДЕМИН, Е. И. ЛИТВЯКОВА, М. И. ЛИТВЯКОВА, Е. Б. АРТЮШКОВА**

ПРИМЕНЕНИЕ МАКРОЛИДНОГО АНТИБИОТИКА АЗИТРОМИЦИНА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

*Кафедра анатомии человека НИИ ЭМ Курского государственного медицинского университета,
Россия, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3. E-mail: cheses11@rambler.ru*

Изучение состояния сосудистой стенки и поиск возможностей целенаправленного лечения ЭД являются важной клинико-экспериментальной задачей. Проведено исследование эндотелиопротективных свойств макролидного антибиотика азитромицина в условиях L-NAME-индуцированного экспериментального дефицита оксида азота, а также при моделировании поствакцинального реактивного васкулита.

Исследуемый препарат эффективно предотвращает развитие эндотелиальной дисфункции в обеих экспериментальных моделях.

Ключевые слова: азитромицин, эндотелиопротективные эффекты, эндотелиальная дисфункция, оксид азота.