

◆ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.441-008.64-06:616.1-008.11-092.9

Л. М. Лобанок, Л. С. Лукиша, Н. Г. Соловьева, И. И. Крылова

РОЛЬ ЭНДОТЕЛИЯ В РЕГУЛЯЦИИ СОКРАТИТЕЛЬНЫХ И ДИЛАТАТОРНЫХ РЕАКЦИЙ АОРТЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПОТИРЕОЗЕ У КРЫС

Лаборатория физиологии (руководитель — член-корр. НАН Л. М. Лобанок) Института радиобиологии НАН Республика Беларусь, Минск

Изучена роль эндотелия в регуляции функциональной активности сосудов при экспериментальном гипотиреозе в разные периоды онтогенеза. Исследования выполнены на изолированных сегментах аорты крыс-самок двух возрастных групп: неполовозрелых (1 мес) и половозрелых (4–5 мес). Гипотиреоз вызывали введением в рацион экспериментальных животных фармакопейного тиреостатика мерказолила. Сократительные реакции сосудов вызывали норадреналином, дилататорные — карбахолом. Установлено, что механизмы регуляции тонуса артериальных сосудов эутиреоидных крыс в раннем онтогенезе имеют отличительные особенности, которые, с одной стороны, обусловлены более низким базальным уровнем NO, с другой — характерной для данного возраста чувствительностью и (или) плотностью адренергических и холинергических рецепторов. В условиях гипотиреоза реакции артериальных сосудов на норадреналин и карбахол характеризуются особенностями, которые в значительной степени определяются возрастом, модификацией адренергического рецепторного аппарата гладкомышечных клеток и функциональных свойств эндотелия. Характерный для неполовозрелых гипотиреоидных животных более низкий уровень базального синтеза NO может рассматриваться в качестве одной из основных детерминант усиления эффектов вазоконстрикторов при этих состояниях.

The role of endothelium in regulation of the functional activity of vessels in experimental hypothyroidism was studied during different periods of ontogenesis. The study was carried out on isolated segments of the aorta from young (1 month) and adult (4–5 months) female rats. Hypothyroidism was induced by addition of thyrostatic mercasolil to the ration. Vascular stenosis was induced by norepinephrine, dilatation by carbacholine. The specific features in the mechanisms regulating arterial tone of euthyroid rats in the early ontogenesis are explained by a lower basal level of NO and specificity and/or density of adrenergic and cholinergic receptors, characteristic of this age. Reactions of arteries to norepinephrine and carbacholine in hypothyroidism are largely determined by age, modification of adrenergic receptor system of smooth-muscle cells, and endothelial function. A lower level of basal NO synthesis, characteristic of young hypothyroid animals, can be regarded as one of the main determinants of vasoconstrictive effect stimulation in hypothyroidism.

Гормоны щитовидной железы определяют функциональное состояние многих органов и систем. Что касается сосудов, то наиболее характерным проявлением гипотиреоза является диастолическая гипертензия при увеличении общего периферического сопротивления [11]. В то же время в ряде исследований получены результаты, свидетельствующие об уменьшении общего периферического сопротивления и отсутствии каких-либо изменений артериального давления в этих условиях [10]. В экспериментах на изолированных препаратах аорты гипотиреоидных крыс установлено снижение сократительных и дилататорных реакций при действии агонистов α - и β -адренергических рецепторов соответственно [9]. Данные о состоянии эндотелий-зависимой регуляции тонуса сосудов при гипотиреозе также неоднозначны. В исследованиях *in vivo* показано угнетение базального синтеза эндотелием оксида азота (NO) у гипотиреоидных крыс при одновременном увеличении системного ответа на введение эндотелийзависимого вазодилатора ацетилхолина [14]. В исследованиях же *in vitro* дилататорные эффекты ацетилхолина на препаратах аорты гипотиреоидных крыс существенно не отличались от контроля [15]. Весьма важен также возрастной аспект данной проблемы, так как дисфункция щитовидной железы часто встречается и в детском возрасте, особенно в регионах, пострадавших при аварии на Чернобыльской АЭС.

Таким образом, к настоящему времени отсутствует единая система представлений о механизмах гипотиреоидного нарушения кровообращения, что и обусловило проведение исследований роли эндотелия в регуляции функциональной активности сосудов при гипотиреозе в разные периоды онтогенеза.

Материалы и методы

Исследования выполнены на изолированных сегментах аорты эутиреоидных и гипотиреоидных крыс-самок двух возрастных групп: неполовозрелых (1 мес) и половозрелых (4–5 мес). Гипотиреоз вызывали введением в рацион экспериментальных живот-

ных фармакопейного тиреостатика мерказолила. Препарат вводили ежедневно из расчета 10 мг/кг массы в течение 3 нед, а в последующем применяли поддерживающую дозу — 5 мг/кг массы [3]. Содержание тиреоидных гормонов определяли радиоиммунным методом с использованием стандартных наборов опытного производства Института биоорганической химии НАН Республики Беларусь. Исследования проводили спустя нед после начала введения в рацион экспериментальных животных мерказолила. Концентрация тироксина в сыворотке крови гипотиреоидных неполовозрелых животных составляла $42,3 \pm 4,3$ нмоль/л против $64,4 \pm 8,7$ нмоль/л у контрольных животных ($p < 0,05$), концентрация трийодтиронина — $0,96 \pm 0,1$ и $1,71 \pm 0,16$ нмоль/л соответственно ($p \leq 0,05$). У половозрелых крыс концентрации тиреоидных гормонов были следующими: тироксина — $10,9 \pm 1,9$ нмоль/л, трийодтиронина — $0,60 \pm 0,03$ нмоль/л в опыте, против $68,4 \pm 11,1$ нмоль/л ($p < 0,05$) и $0,95 \pm 0,13$ нмоль/л ($p \leq 0,05$) соответственно в контроле.

Изучали сократительные и дилататорные реакции изолированных сегментов грудной аорты с интактным эндотелием и деэндотелизованных. Животных наркотизировали тиопентал-натрием (40 мг/кг). При приготовлении препаратов и регистрации сосудистых реакций на действие вазоактивных веществ использовали классический метод работы с изолированными сосудами в нашей модификации [4]. После предварительного сокращения сосудистых сегментов, вызванного норадреналином (НА; 10^{-9} – 10^{-7} М), определяли дилататорные реакции аорты на агонист М-холинорецепторов карбахол (КХ; 10^{-7} – 10^{-4} М). Величину расслабления выражали в процентах от силы сокращения сегментов при действии $5 \cdot 10^{-7}$ М НА. Ингибирующее влияние эндотелия на величину сократительных реакций гладкомышечных клеток (ГМК) при действии НА определяли по разнице силы сокращения интактных и деэндотелизованных сосудистых сегментов, которую выражали в процентах по отношению к силе сокращения деэндотелизованных препаратов. Количественное описание зависимости величины сосудистой реакции от кон-

центрации агониста проводили на ПЭВМ по пакету программ "Enzpack" 3.0. При статистической обработке использовали *t*-критерий Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Возрастные особенности сократительных и дилататорных реакций аорты эутиреоидных крыс. При действии НА на тонус изолированной аорты половозрелых и неполовозрелых крыс установлены следующие особенности сосудистых эффектов. Во-первых, при половом созревании происходит снижение вазоконстрикторных эффектов НА при действии на сегменты аорты с интактным эндотелием. Во-вторых, после дезэндотелизации аорты возрастные особенности сократительных реакций приобретают противоположный характер: эффекты НА у половозрелых особей значительно больше, чем у неполовозрелых (рис. 1).

При действии неспецифического агониста адренергических рецепторов НА сократительный ответ дезэндотелизованных артериальных сосудов является следствием активации α -адренергических рецепторов ГМК. В связи с тем, что сила сокращения дезэндотелизованной аорты неполовозрелых и половозрелых животных статистически различима лишь при действии высоких концентраций НА (см. рис. 1), можно предположить, что по мере полового созревания увеличивается прежде всего плотность, а не чувствительность α -адренергических рецепторов ГМК. Об этом же свидетельствуют результаты количественного описания зависимости величины сосудистой реакции дезэндотелизованных препаратов от концентрации НА: при наличии достоверной разницы в величинах максимальных эффектов (R_{max}) НА не выявлено различий в значениях концентраций, вызывающих полумаксимальный эффект (EC_{50}) у неполовозрелых и половозрелых животных, — $9,4 \pm 0,9$ и $13,2 \pm 2,3$ нмоль соответственно.

Интактный эндотелий имеет α -адренорецепторы, стимуляция которых НА вызывает высвобождение из эндотелиоцитов NO. Эндотелиальный NO свободно диффундирует к низлежащим ГМК и вызывает их расслабление, реализующееся через активацию гуанилатциклазы [5]. Поэтому сосудистые эффекты НА — результат интеграции констрикторной реакции при стимуляции α -адренорецепторов ГМК и эндотелийзависимой дилататорной реакции в ответ на активацию эндотелиальных α_2 -адренорецепторов. Кроме этого, NO высвобождается эндотелиоцитами спонтанно, без стимуляции каких-либо рецепторов [5]. Чувствительность препаратов аорты с интактным эндотелием, в отличие от дезэндотелизованных к НА у неполовозрелых крыс была значительно выше таковой у половозрелых особей — EC_{50} — $38 \pm 8,4$ и $70,5 \pm 13,3$ нмоль соответственно ($p \leq 0,05$),

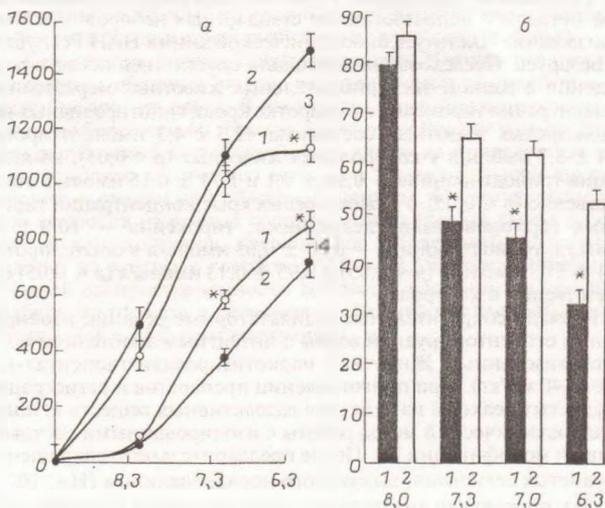


Рис. 1. Возрастные особенности констрикторных реакций изолированной аорты (а) и ингибирующего влияния эндотелия (б) при действии НА.

По осям ординат — сила сокращения сосудистых сегментов (в мг; а) и величина ингибирующего влияния эндотелия (в %; б); по осям абсцисс здесь и на рис. 3 — отрицательный логарифм концентрации НА в растворе (-lg моль). 1 — неполовозрелые; 2 — половозрелые; 3 — дезэндотелизованные препараты; 4 — сегменты с интактным эндотелием. Здесь и на рис. 2: * — различия достоверны по отношению к половозрелым ($p \leq 0,05$).

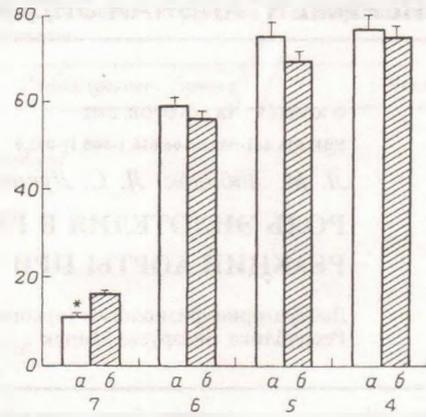


Рис. 2. Дилататорные реакции изолированной аорты неполовозрелых и половозрелых крыс при действии КХ.

По оси ординат — величина расслабления (в %); по осям абсцисс здесь и на рис. 4 — отрицательный логарифм концентрации КХ в растворе (-lg моль). а — неполовозрелые; б — половозрелые.

т. е. возрастные различия в реакции сосудистых сегментов на НА определяются также функциональным состоянием эндотелия. Критерием эндотелийзависимой дилататорной компоненты сосудистых эффектов НА является величина ингибирующего влияния эндотелия на сократительные реакции. Действительно, этот показатель у ювенильных особей был значительно ниже аналогичного у взрослых крыс: на 38% при концентрации НА $5 \cdot 10^{-7}$ М и только на 7% при концентрации НА 10^{-8} М (см. рис. 1, б).

Известно, что сродство α -адренорецепторов к действию их неспецифических агонистов различно: при низких концентрациях преимущественно стимулируются α_2 -адренорецепторы, при более высоких — α_1 -адренорецепторы [2]. Это означает, что при действии низких концентраций НА основная роль принадлежит рецепторопосредованному высвобождению NO (через α_2 -адренорецепторы), при более высоких — базальной секреции NO. Следовательно, полученные данные позволяют полагать, что у ювенильных особей менее интенсивно происходит базальное, а не рецепторстимулируемое высвобождение NO.

Возможная причина выявленных возрастных особенностей эндотелийзависимой регуляции функций сосудов — различия в концентрации половых гормонов у неполовозрелых и половозрелых особей. Установлено, что введение женского полового гормона 17 β -эстрадиола увеличивает количество мРНК для NO-синтазы, соответственно активность этого фермента в результате индукции его синтеза возрастает и, как следствие, увеличивается концентрация NO в различных тканях. Кроме того, 17 β -эстрадиол вызывает эндотелийзависимое расслабление изолированных коронарных артерий и может блокировать как потенциал-, так и рецепторзависимые кальциевые каналы. Возможно, именно в связи с этим терапия эстрадиолом в постменопаузный период снижает риск возникновения коронарной болезни у женщин, а низкая концентрация этого гормона у мужчин объясняет более высокие показатели у них сердечно-сосудистой патологии [12].

Наши представления о том, что рецепторстимулируемое высвобождение NO не изменяется в период полового созревания организма, подтверждаются сопоставимыми величинами дилататорных эффектов КХ у половозрелых и неполовозрелых крыс (рис. 2), которые, как известно, практически полностью определяются высвобождением из эндотелия вазоактивных медиаторов. Большая величина эффекта малых концентраций КХ (10^{-8} М) у половозрелых особей может быть связана с повышением чувствительности М-холиннергических рецепторов в процессе развития. В частности, выявлено возрастное увеличение чувствительности артериальных сосудов крыс к действию метхолина, но не кальциевого ионофора А23187. На основании этого предположили, что возрастные изменения реактивности сосудов при действии агонистов холиннергических рецепторов обусловлены изменением рецепторных структур [7].

Таким образом, механизмы регуляции тонуса артериальных сосудов на ранних стадиях онтогенеза имеют отличительные особенности, которые, с одной стороны, обусловлены более низким базальным уровнем NO, с другой — характерной для

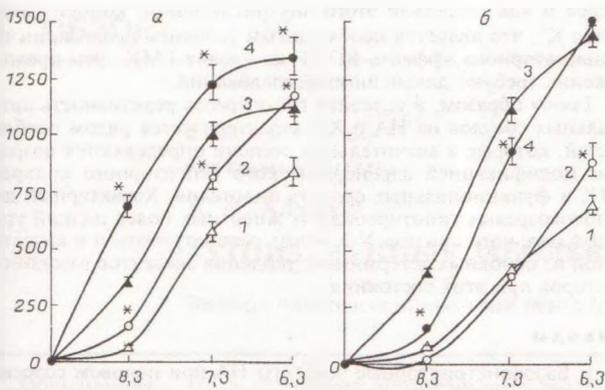


Рис. 3. Констрикторные реакции аорты при действии НА у неполовозрелых (а) и половозрелых (б) крыс в различные периоды гипотиреоза.

По осям ординат — сила сокращения сосудистых сегментов (в мг); 1, 2 — сегменты с интактным эндотелием. 3, 4 — деэндоотелизованные препараты; 1, 3 — контроль, 2, 4 — гипотиреоз. Звездки и на рис. 4: * — различия достоверны по отношению к контролю ($p < 0,05$).

данного возраста чувствительностью и (или) плотностью адренергических и холинергических рецепторов.

Возрастные особенности сократительных и дилататорных реакций аорты гипотиреоидных крыс. У гипотиреоидных животных сократительные реакции аорты существенно изменялись. В частности, эффекты НА на препаратах аорты с интактным эндотелием гипотиреоидных неполовозрелых крыс были усилены; у половозрелых животных эти реакции при действии высоких концентраций агониста также были увеличены (рис. 3).

На деэндоотелизованных препаратах аорты неполовозрелых крыс с гипотиреозом отмечена гиперреактивность к НА, в то время как сократительные реакции деэндоотелизованных препаратов аорты половозрелых животных при действии низких концентраций НА снижались (см. рис. 3). Результаты количественного описания зависимости величины сосудистой реакции деэндоотелизованных сегментов от концентрации НА у ювенильных гипотиреоидных крыс свидетельствуют об увеличении R_{max} и снижении EC_{50} : $1180 \pm 24,9$ мг и $9,4 \pm 0,9$ нмоль в контроле против $1370 \pm 38,1$ мг ($p < 0,05$) и $5,5 \pm 0,8$ нмоль ($p < 0,05$) при гипотиреозе соответственно. У половозрелых гипотиреоидных крыс увеличивались как R_{max} , так и EC_{50} : $1510 \pm 37,5$ мг и $13,3 \pm 1,4$ нмоль в контроле против $1710 \pm 24,9$ мг ($p < 0,05$) и $38,6 \pm 1,9$ нмоль ($p < 0,05$) в опытной группе соответственно. Следовательно, по мере полового созревания гипотиреоидных крыс в отличие от эутиреоидных сократительные реакции деэндоотелизованных препаратов снижались.

Поскольку НА является неселективным агонистом адренергических рецепторов, данные изменения могут быть вызваны структурно-функциональной модификацией как α -, так и β -адренорецепторов. Выполненными к настоящему времени исследованиями установлено, что при гипотиреозе плотность гладкомышечных α_1 -адренорецепторов увеличивается в 1,4 раза при одновременном снижении в 5,7 раза чувствительности аорты к действию селективного α_1 -адреноагониста фенилэфрина. Что

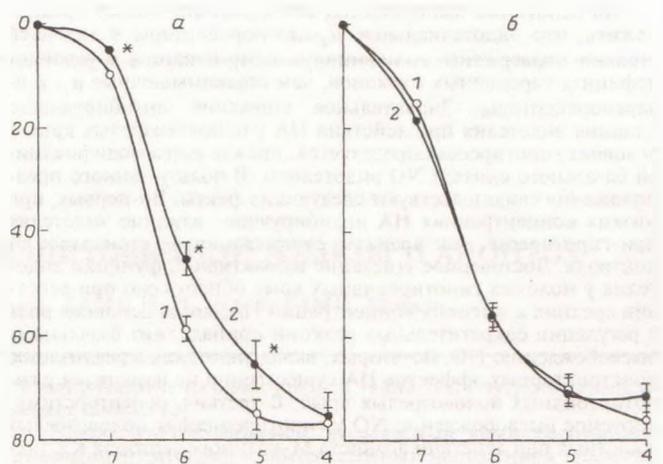


Рис. 4. Эндотелийзависимые дилататорные реакции аорты при действии КХ у неполовозрелых (а) и половозрелых (б) крыс при гипотиреозе.

По осям ординат — величина дилататорного эффекта КХ (в %). 1 — контроль; 2 — гипотиреоз.

касается β -адренорецепторов, то есть данные об уменьшении их плотности на 70%, а чувствительности — приблизительно в 6 раз [9]. Установлено также, что при угнетении обмена веществ, которое является типичным следствием дефицита тиреоидных гормонов, наступает преобладание α -адренергических механизмов регуляции над β -адренергическими [6].

Очевидные различия в реактивности изолированных сегментов аорты с эндотелием и без него при действии НА свидетельствуют о важной роли эндотелиоцитов в модификации констрикторных эффектов адреноагонистов при гипотиреозе. Из данных, представленных в таблице, видно, что ингибирующие влияния эндотелия существенно изменялись у гипотиреоидных неполовозрелых особей и весьма незначительно у половозрелых.

Наряду с исследованием роли эндотелия в регуляции констрикторных эффектов НА изучали дилататорные эндотелийзависимые эффекты КХ. Как видно из рис. 4, под влиянием мерказолила наблюдали отчетливое угнетение дилататорных реакций у неполовозрелых животных. У половозрелых крыс эти эффекты отсутствовали.

В реализации ингибирующего влияния эндотелия при действии НА существенная роль принадлежит α_2 -адренорецепторам. Относительно их структурно-функционального состояния при гипофункции щитовидной железы существуют неоднозначные данные. В клинических исследованиях показано, что при гипотиреозе наряду с модификацией α_1 - и β -адренергической реактивности сосудов наблюдается относительная устойчивость α_2 -адренергической регуляции [8]. С другой стороны, у гипотиреоидных крыс констрикторные эффекты специфических агонистов α_2 -адренорецепторов практически полностью отсутствуют [13]. Что касается эндотелиальных α_2 -адренорецепторов, то в литературе отсутствуют данные об их плотности и средстве к агонистам в условиях гипотиреоза.

Величины ингибирующего влияния эндотелия на силу сокращения изолированных сегментов аорты неполовозрелых и половозрелых гипотиреоидных крыс при действии НА

Группа животных	Концентрация НА, моль/л				
	$5 \cdot 10^{-9}$	10^{-8}	$5 \cdot 10^{-8}$	10^{-7}	$5 \cdot 10^{-7}$
<i>Неполовозрелые</i>					
Контроль	$79,6 \pm 2,9$	$72,3 \pm 3,6$	$48,4 \pm 2,9$	$45,3 \pm 3,1$	$32,3 \pm 2,8$
Гипотиреоз	$71,3 \pm 3,3$	$68,2 \pm 3,5$	$33,1 \pm 2,8^*$	$21,3 \pm 2,4^*$	$13,6 \pm 1,9^*$
<i>Половозрелые</i>					
Контроль	$80,8 \pm 2,9$	$81,4 \pm 3,0$	$60,8 \pm 2,7$	$59,3 \pm 2,6$	$51,7 \pm 2,4$
Гипотиреоз	$84,4 \pm 3,3$	$86,8 \pm 3,2$	$56,5 \pm 3,0$	$56,2 \pm 2,9$	$39,1 \pm 2,6^*$

Примечание. Звездочка — достоверность различий.

На основании выполненных исследований можно предположить, что эндотелиальные α_1 -адренорецепторы в меньшей степени подвержены модифицирующему влиянию в условиях дефицита тиреоидных гормонов, чем гладкомышечные α_1 - и β -адренорецепторы. Значительное снижение ингибирующего влияния эндотелия при действия НА у неполовозрелых крыс в условиях гипотиреоза определяется, прежде всего модификацией базального синтеза NO эндотелием. В пользу данного предположения свидетельствуют следующие факты. Во-первых, при низких концентрациях НА ингибирующее влияние эндотелия при гипотиреозе, как правило, существенно не отличалось от контроля. Достоверное угнетение вазоактивной функции эндотелия у молодых гипотиреоидных крыс обнаружено при действии средних и высоких концентраций НА, когда основная роль в регуляции сократительных реакций принадлежит базальному высвобождению NO. Во-вторых, вклад эндотелия в реализацию констрикторных эффектов НА существенно не изменялся у гипотиреоидных половозрелых крыс. В-третьих, рецепторстимулируемое высвобождение NO у гипотиреоидных половозрелых животных при действии агониста М-холинорецепторов КХ также существенно не отличалось от контрольных значений.

Гормоны щитовидной железы индуцируют синтез белка путем активации механизма геной транскрипции и таким образом обеспечивают положительный азотный баланс. Аналогичные свойства характерны и для половых гормонов. Гипотиреоз у ювенильных животных, у которых концентрация половых гормонов низка, очевидно, существенно ограничивает синтез белка, в том числе и эндотелиальной NO-синтазы. У половозрелых крыс гипотиреоз инициируется на фоне изначально более высокого, чем у неполовозрелых животных, уровня базального синтеза NO за счет активирующего влияния половых гормонов на синтез эндотелиальной NO-синтазы. Возможно, поэтому в наших исследованиях ингибирующее влияние эндотелия на сократительные реакции изолированной аорты половозрелых крыс существенно не отличалось от контроля.

Определение конкретных механизмов угнетения холинергических эндотелийзависимых реакций аорты при гипотиреозе требует дальнейших исследований, однако, очевидно, что рецепторстимулируемое высвобождение вазодилаторных веществ эндотелиального происхождения существенно не изменялось. Кроме того, поскольку известно, что при действии КХ расслабление ГМК аорты происходит за счет высвобождения не только NO, но и других вазодилаторов, можно предположить, что угнетение дилаторных влияний эндотелия при гипотиреозе может быть обусловлено ингибированием синтеза эндотелиального гиперполяризующего фактора (endothelium-derived hyperpolarizing factor, EDHF).

Имеются отдельные сообщения о том, что EDHF играет определенную роль в развитии эндотелийзависимого расслабления магистральных сосудов крысы. Кроме того, установлено, что EDHF гиперполяризует мембрану ГМК, активируя Na^+ , K^+ -АТФазу и открывая АТФ-чувствительные калиевые каналы [5]. Этот факт имеет важное значение для интерпретации полученных результатов, поскольку известно, что гормоны щитовидной железы повышают эффективность Na^+ , K^+ -АТФазного насоса за счет увеличения количества составляющих его единиц [1]. В связи с этим можно предположить, что при дефиците тиреоидных гормонов эффективность Na^+ , K^+ -АТФазного насоса, напротив, понижается. Поэтому, при гипотиреозе снижение дилаторных эффектов КХ может быть объяснено снижением эффектов EDHF. При этом прежде всего уменьшается не количество EDHF, а эффективность его действия за счет тироксин-стимулируемого снижения числа единиц Na^+ , K^+ -АТФазного

насоса и как следствие этого внутриклеточной концентрации ионов K^+ , что является необходимым условием реализации вазодилаторного эффекта EDHF на уровне ГМК. Эти предположения требуют дальнейших исследований.

Таким образом, в условиях гипотиреоза реактивность артериальных сосудов на НА и КХ характеризуется рядом особенностей, которые в значительной степени определяются возрастом, модификацией адренергического рецепторного аппарата ГМК и функциональных свойств эндотелия. Характерный для неполовозрелых гипотиреоидных животных более низкий уровень базального синтеза NO может рассматриваться в качестве одной из основных детерминант усиления эффектов вазоконстрикторов при этих состояниях.

Выводы

1. Вазоконстрикторные эффекты НА при половом созревании уменьшаются, что наряду с изменением чувствительности и плотности адренорецепторов сосудов обусловлено усилением их NO-опосредованной регуляции.

2. В условиях экспериментального гипотиреоза функциональный ответ сосудов на НА увеличивается, что в значительной степени связано с уменьшением ингибирующих влияний эндотелия на сократительные реакции. Выраженность наступающих изменений значительно больше у неполовозрелых крыс.

3. У гипотиреоидных неполовозрелых животных в отличие от половозрелых эндотелийзависимые дилаторные реакции аорты на карбахолин уменьшаются.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биохимия человека // Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Пер. с англ. М., 1993. — Кн. 2.
2. Габриелян Э. С., Амроян Э. А., Акопов С. Э. Физиология и фармакология сосудистой стенки. — Ереван, 1987.
3. Конопля Е. Ф., Багель Н. М., Маркова А. Г. // Эксперим. и клин. фармакол. — 1993. — № 4. — С. 39—41.
4. Лобанок Л. М., Лукша Л. С. // Радиационная биология. Радиозкол. — 1995. — Т. 35, № 2. — С. 269—273.
5. Лукша Л. С., Лобанок Л. М. // Международные обзоры по медицинским технологиям и лечебной практике, — Минск, 1999. — С. 3—10.
6. Шуба М. Ф., Кочемасова Н. Г. Физиология сосудистых гладких мышц. — Киев, 1988.
7. Abman S. H., Chatfield B. A., Rodman D. M. et al. // Am. J. Physiol. — 1991. — Vol. 260, N 4, — P. L280—L285.
8. Del Rio G., Zizzo G., Marrama P. et al. // Clin. Endocrinol. — 1994. — Vol. 40. — P. 235—239.
9. Gunasekera R. D., Kuriyama H. // Br. J. Pharmacol. — 1990. — Vol. 99, N 3. — P. 541—547.
10. Kienle R. D., Bruyette D., Pion P. D. // Vet. Clin. N. Am. Small Animal Pract. — 1994. — Vol. 24, N 3. — P. 495—507.
11. Klein M., Pascal V., Aubert V. et al. // Ann. Endocrinol. — 1995. — Vol. 56, N 5. — P. 473—486.
12. Nathan L., Chaudhuri G. // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. — 1997. — Vol. 37. — P. 477—515.
13. Rahmani M. A., Cheema I. R., Sen S. et al. // Artery. — 1987. — Vol. 14, N 6. — P. 362—383.
14. Vargas F., Montes R., Sabio J. M., Garcia-Estan J. // Gen. Pharmacol. — 1994. — Vol. 25, N 5. — P. 887—891.
15. Vargas F., Fernandez-Rivas A., Garcia-Estan J., Garcia del Rio C. // Pharmacology. — 1995. — Vol. 51, N 5. — P. 308—314.

Поступила 24.01.01

Информационное сообщение: Применение Ксеникала при лечении больных сахарным диабетом типа 2

В рамках III Международной ассамблеи "Новые медицинские технологии" 30 октября 2001 г. в гостинице "Ренессанс" состоялась пресс-конференция "Избыточная масса тела и сахарный диабет. Новые сведения по эффективности применения препарата Ксеникал для лечения больных сахарным диабетом и ожирением", в которой приняли участие доктор мед. наук, проф. кафедры эндокринологии и диабетологии ММА им. И. М. Сеченова А. М. Мкртумян и канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии ФУВ МОНИКИ им. Владимирского Е. Г. Старостина

Существуют убедительные доказательства того, что уменьшение массы тела может предотвратить или замедлить развитие диабета у лиц с ожирением. В результате многолетних исследований и испытаний фармацевтическая компания F. Hoffmann—La Roche разработала препарат Ксеникал (орлистат) — ингибитор желудочно-кишечной и панкреатической липазы, ограничивающий всасывание съеденных с пищей жиров и при этом практически не всасывающийся в кровь, применение которого в составе комплексной противодиабетической терапии является новой стратегией в лечении сахарного диабета типа 2 у больных с избыточной массой тела.

Более подробно этот вопрос освещен в статье: А. М. Мкртумян "Новый подход к терапии сахарного диабета типа 2 при избыточной массе тела", "Проблемы эндокринологии", № 2, 2002.