

Показник співвідношення активності ТФ тканинної/ТФ сироваточної при доброякісній проліферації дорівнює 8,8, а при злоякісній – 3,7. Співвідношення АДА тканинної/АДА сироваточної при фіброаденомі дорівнює 3,4, а при РМЗ – 2,2. Зменшення цього відношення спостерігається у пухлинній тканині молочної залози, що можливо свідчить про більшу деструкцію клітинних мембран.

ЛІТЕРАТУРА

1. Борзенко Б.Г., Кульчицкий О.К., Бакурова Е.М. Возрастные аспекты метаболизма тимидинмонофосфата и возможные пути его контроля // Пробл. старения и долголетия. – 2002. – Т.11, №4. – С. 363–369.
2. Dong P., Sakata K et al. The predictive value of p53, Ki-67 and angiogenic factors in primary hypopharyngeal carcinoma// Kurume Med. J. - 2001. -Vol.48, №4. -P.261-266.
3. Ikeda R., Furukawa T., Kitazono M., et al. Molecular basis for the inhibition of hypoxia-induced apoptosis by 2-deoxy-D-ribose // Biochem. Biophys. Res. Commun/-2002/-Vol.8, № 291(4).-P.806-812.
4. R Ikeda R, Xiao-Fang Che, Mina Ushiyama et al. 2-Deoxy-d-ribose inhibits hypoxia-induced apoptosis by suppressing the phosphorylation of p38 MAPK // Biochemical and Biophysical Research Communications. – Vol. 342, Issue 1, 31 March 2006. – P. 280-285.
5. Prevention of Hypoxia-Induced Apoptosis by the Angiogenic Factor Thymidine Phosphorylase //Biochemical and Biophysical Research Communications. – Vol. 253, Issue 3, 30 December 1998. – P. 797-803.
6. Toshiaki Kitabatake, Kuniaki Kojima et al. Correlation of Thymidine Phosphorylase staining and the Ki-67 labeling index to clinicopathologic factors and hepatic metastasis in patients with colorectal cancer// Surgery Today J. – 2002. – Vol.32, №4. – P.322-328. ptosis by 2-deoxy-D-ribose // Biochem. Biophys. Res. Commun/-2002/-Vol.8, № 291(4).-P.806-812.
7. West C.M., Cooper R.A., Loncaster J.A. et al. Tumor vascularity: a histological measure of angiogenesis and hypoxia // Cancer Res. – 2001. – Vol. 61, № 7. – P. 2907– 2910.

SUMMARY

THE ROLE OF THYMINEPHOSPHORYLASE IN PATHOGENESIS OF BENIGN AND CANCER PROLIFERATION IN MAMMARY TISSUES

Shatova O.P.

Thymidinephosphorylase is a indicator of proliferation potential and can be used as criterion of the malignant changes upon mammary cancer. Its activity significant correlates with the low grade tumor size and metastasis presence. The activity of tissue thymidinephosphorylase accompanies with tissue glucose-6-phosphate dehydrogenase, adenosine deaminase that conform to the specific metabolic signs of neoplastic transformation in particular with the lactate production in anaerobic conditions.

Key words: Thymidine Phosphorylase, breast cancer, fibroadenoma, angiogenic factors

УДК:616-092.4+577.115.7+615.217.2+612.014.3+577.171.6

ПОСИЛЕННЯ ЕФЕКТІВ АЛЬФА-АДРЕНОМІМЕТИКІВ ФОСФАТИДИЛХОЛІНОВИМИ ЛІПОСОМАМИ

Шепетько М.В., Соловйов А.І.

Інститут фармакології та токсикології АМН України, м. Київ

РЕЗЮМЕ: ліпосоми модифікують фармакокінетичні параметри вмісних в них речовин, збільшуючи їхню сприйнятність, час циркуляції в кровотоці та ін. Але про самостійність фармакологічно та клінічно вагомих ефектів ліпосом на даний час в літературі існують лише поодинокі дані. Метою даного дослідження було виявлення здатності ліпосом модулювати адренергічні реакції у гладких м'язах судинної стінки. Вимірювалася скоротлива активність ворітної вени щура, обробленої адреналіном (в якості агоніста альфа (1,2)-адренорецепторів), фенілефринином (в якості агоніста альфа(1)-адренорецепторів), клонідином (в якості агоніста альфа (2)-адренорецепторів) в присутності та за відсутності фосфатидилхолінових ліпосом (100 мкг/мл).

Було показано, що ліпосоми збільшували максимальний ефект ворітної вени для фенілефрину, клонідину та адреналіну на 71,34±10,7%, 44,80±4,7% та 70,85±12,2%, відповідно, у порівнянні з контролем.

Таким чином, можна зробити висновок, що ліпосоми мають здатність посилювати максимальний ефект агоністів альфа-адренорецепторів. Дані літератури підтверджують, що ланка реалізації адренергічного сигналу, яка найбільш вірогідно підлягає впливу фосфатидилхолінових ліпосом, це аденілілциклаза-цАМФ. Дані, отримані в нашій лабораторії, вказують, що ці зміни реалізуються за рахунок зростання ефективності ліганд-рецепторної взаємодії.

Ключові слова: адренорецептори, катехоламіни, фосфоліпіди, ліпосоми

Вступ. У публікаціях останніх років зустрічається значна кількість відомостей про участь периферичних адренорецепторів у патогенезі багатьох широко розповсюджених захворювань, серед яких: глаукома, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда, різні види аритмій, бронхіальна астма, ожиріння, доброякісна гіперплазія передміхурової залози та ін.

Наявні також дані про застосування т.з. «порожніх» ліпосом у лікуванні вищеперерахованих нозологічних форм. Так, при глаукомі ефект ліпосом був пояснений поліпшенням обмінних процесів, зниженням рівня ПОЛ, підвищенням неспецифічної резистентності організму та адаптогенними властивостями фосфатидилхоліну [4]. Гіпотензивна дія була пояснена властивістю фосфатидилхолінових ліпосом стимулювати синтез оксиду азоту ендотеліоцитами [8]. При бронхіальній астмі вплив пояснювався стабілізацією пневмоцитів, та зменшенням запалення [1]. При ожирінні лікувальний вплив, на думку авторів, відбувався за рахунок блокади альфа(2)-адренорецепторів, які відповідають за зниження ліполізу в адипоцитах [25].

Найчастіше ліпосоми використовують в якості носія для введення біологічно активних молекул до органів та клітин мішеней. Але одна з найбільш цікавих властивостей ліпосомального носія полягає в тому, що ліпосоми самі по собі не є біологічно інертним матеріалом. Немає сумнівів у тому, що фосфоліпідні мембрани ліпосом можуть модифікувати фармакокінетичні параметри лікарських речовин, що включені до них, збільшуючи їх доступність, час циркуляції в кровотоці та ін. Але про самостійні фармакологічно та клінічно значимі ефекти ліпосом на даний час в літературі є лише поодинокі та розрізнені дані. Необхідно враховувати, що комплекс ліпосома – біологічно активна речовина може мати зовсім інші механізми дії на функціональні системи організму, або принаймні модулювати ефекти біологічно активної речовини.

Так, наприклад, експериментально показано, що ліпосоми самі по собі можуть впливати на протікання біохімічних реакцій в системі аденіліл циклаза – цАМФ, що поєднана з адренорецепторами. Додавання до зрізів кори мозку щурів ліпосом, викликало значне дозозалежне зниження вмісту цАМФ [16].

Про альфа(2)-адренергічний антагонізм ліпосом повідомляється в роботі [25], такий висновок був зроблений авторами також на підставі зниження рівня цАМФ в адипоцитах людини.

Метою дослідження було виявлення здатності ліпосом модулювати адренергічні реакції в гладких м'язах судинної стінки. Результати даного дослідження допоможуть прогнозувати підсилення чи послаблення цільового ефекту речовини, що включена до ліпосоми, за рахунок впливу на адренорецепторні системи матеріалу носія, тобто фосфоліпідів самих ліпосом.

Матеріал і методи дослідження. Досліди виконані на ізольованих сегментах ворітної вени печінки білих щурів-самців лінії Вістар вагою 250 г. Тварин забивали декапітацією, згідно з вимогами Європейської конвенції з захисту лабораторних тварин, вилучали ворітну вену. Судинні препарати поміщали в термостатуємому проточну камеру, об'ємом 0.75 мл, де вони підлягали натягу початковому пасивному натягненню з силою 400 мг та перфузувалися стандартним розчином Кребса при температурі 37.5° С, та рН 7.4. Швидкість перфузії складала 1,46 мл/хв.

Скоротливу активність реєстрували за допомогою механо-електричного перетворювача. Сигнал з ізометричного механо-електричного перетворювача передавався на двоканальний міографічний підсилювач, потім після обробки на аналого-цифровому перетворювачі, фіксувався за допомогою комп'ютерної програми для запису та аналізу даних DataTrax.

Індивідуальні відповіді ізольованих ворітних вен на фармакологічні впливи при різних концентраціях оцінювали шляхом вимірювання площі під кривою "сила скорочення (F, mN) – час (t, min)". Для цього з оцифрованих даних запису спонтанних скорочень брали ділянки графіку функції F(t) тривалістю 4 хв. і піддавали інтегруванню (AUC₀₋₄). Інтегральну інтенсивність скоротливої активності в присутності ліпосом порівнювали з початковим рівнем активності в відсутності ліпосом шляхом побудови кривих залежності інтегральної інтенсивності (%) від концентрації речовини (log C) за методикою, описаною в [20, 21], які апроксимували S-подібними кривими за рівнянням Хілла $y = A1 + (A2 - A1) / (1 + 10^{((\log(x0) - x) * p)})$. Достовірність отриманих результатів оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента.

Незаповнені, тобто ті, що не містять у внутрішній порожнині діючих речовин, фосфатидилхолінові ліпосоми були отримані шляхом висушування 10 % спиртового розчину лецитину на вакуумному випарувачі з подальшим додаванням ізотонічного розчину NaCl та обробкою отриманої суспензії на ультразвуковому дезінтеграторі при частоті 22 КГц упродовж 3 хв. Концентрація ліпосом в розчині, що перфузував на основі розчину Кребса, була 100 мкг/мл.

В дослідях використовували фенілефрин (як агоніст альфа(1)-адренорецепторів), клонідин (як агоніст альфа(2)-адренорецепторів) та адреналін (як неселективний агоніст альфа-адренорецепторів) фірми «Sigma», США, та лецитин «Биолік», Україна.

Результати дослідження та їх обговорення. Вплив ліпосом на ефекти агоністу альфа(1)-адренорецепторів. Згідно з попередніми спостереженнями [13], у повздовжній гладкій мускулатурі ворітної вени щура, агоніст альфа(1)-адренорецепторів фенілефрин викликає два типи реакцій: у присутності низьких концентрацій агоністу спонтанні фазові скорочення посилюються (рис.1), в той час, як при високих концентраціях рівень базального тону гладкої мускулатури посилюється до тетанусоподібного скорочення [13].

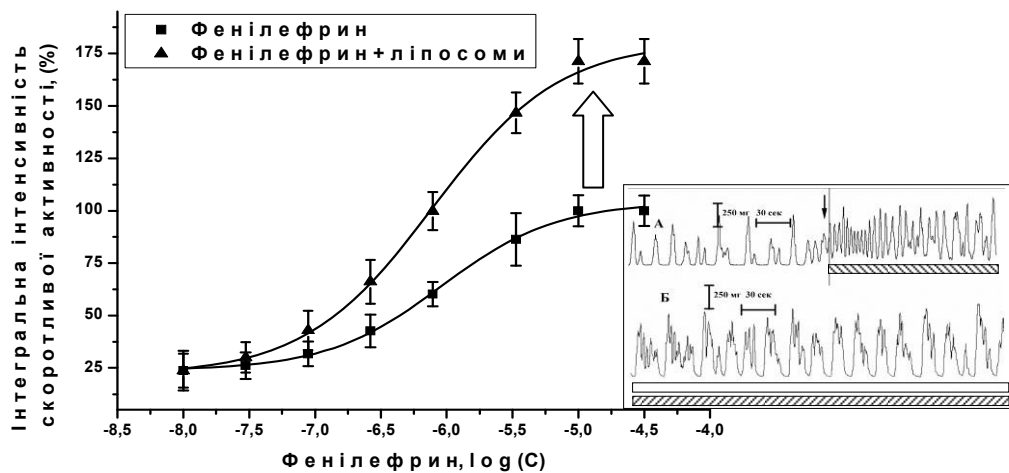


Рис. 1. Вплив ліпосом (100 мкг/мл) на залежність доза-ефект для фенілефрину на гладком'язових клітинах *v. portae*. Стрілкою позначено напрямок зсуву кривих після обробки ліпосомами. На вставці: вплив фенілефрину (10^{-6} ммоль/л) на спонтанну активність м'язових клітин ворітної вени. А- за відсутності ліпосом; Б- ліпосоми у буферному розчині. Позначення: ліпосоми, фенілефрин

Рис. 1. демонструє зміни кривої доза-ефект для фенілефрину під впливом ліпосом. Додавання фенілефрину 10^{-8} - 10^{-4} моль/л викликало дозозалежне посилення скоротливої активності. Достовірних змін ефекту фенілефрину на скоротливу активність під впливом ліпосом не відбувалося. Максимальна реакція контролю, що була взята за 100%, під впливом ліпосом збільшилася до $171,34 \pm 10,7\%$ ($n=6$). EC_{50} контролю з $9,12 \times 10^{-7} \pm 9,07 \times 10^{-8}$ моль/л зменшилася до $7,76 \times 10^{-7} \pm 8,12 \times 10^{-8}$ моль/л. (див. таб.1). Аналіз кривих показує, що вплив ліпосом призводить до достовірного збільшення максимального скорочення, а також до зсуву кривої вліво, в область менших концентрацій фенілефрину (Рис.1). Вплив ліпосом на ефекти агоністу альфа(2)-адренорецепторів. Клонідин викликає збільшення амплітуди спонтанних скорочень та підйом базального тонузу ворітної вени печінки [23]. Ефект клонідину на скоротливу активність ворітної вени суттєво не змінився під впливом ліпосом.

Як і у випадку з альфа(1)-агоністом максимальна реакція підвищилася до $144,80 \pm 4,7\%$ ($n=6$). EC_{50} з $9,26 \times 10^{-7} \pm 0,31 \times 10^{-7}$ зменшився до $6,16 \times 10^{-7} \pm 0,27 \times 10^{-7}$. Зсув залежності вліво, в ділянку менших концентрацій, як у попередньо-

му випадку, можна характеризувати збільшенням чутливості до клонідину (рис. 2).

Вплив ліпосом на ефекти неселективного агоністу альфа-(1,2)-адренорецепторів. Екзогенний адреналін викликає підвищення базального тонузу та збільшення частоти спонтанних скорочень (рис. 3.) ізольованої ворітної вени печінки [22].

Після відмиву препарату відбувається відновлення базального тонузу, частоти та амплітуди скорочень. Дія норадреналіну та адреналіну на міоцити ворітної вени опосередкована саме альфа-адренорецепторами, оскільки стимульована норадреналіном активність блокується альфа-блокатором празозином [2].

Додавання ліпосом спричинило значно більший вплив на реакцію адреналіну на скоротливу активність ворітної вени, ніж на ефекти фенілефрину чи клонідину. Так, максимальна реакція підвищилася до $170,85 \pm 12,2\%$ ($n=6$). EC_{50} з $8,34 \times 10^{-7} \pm 3,45 \times 10^{-8}$ моль/л збільшилася до $1,13 \times 10^{-6} \pm 2,33 \times 10^{-7}$ моль/л (таблиця 1). Таким чином, можна констатувати відсутність зсуву залежності, незначне пригнічення в ділянці малих концентрацій, та більше ніж у двох попередніх випадках підсилення величини максимальної реакції.

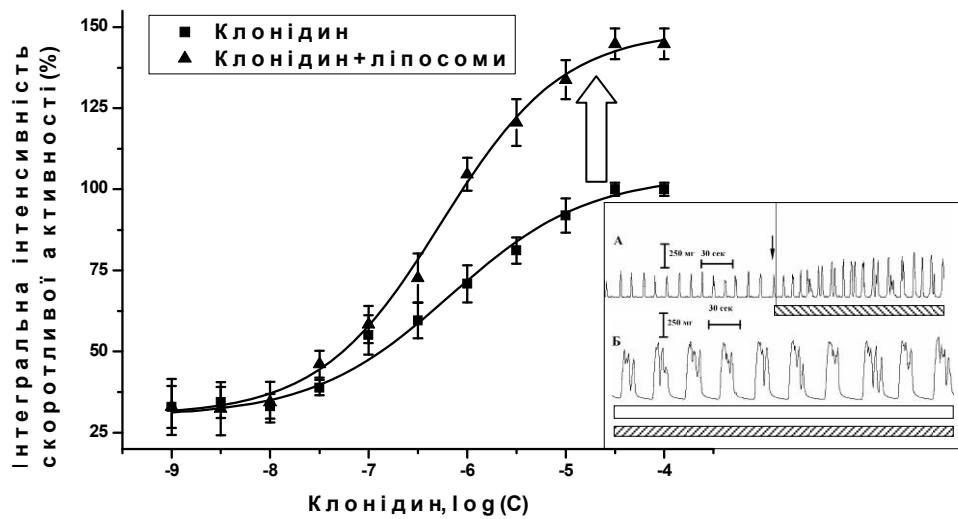


Рис. 2. Вплив ліпосом (100 мкг/мл) на залежність доза-ефект для клонідину на гладком'язових клітинах *v. portae*. Стрілкою позначено напрямок зсуву кривих після обробки ліпосомами. На вставці: вплив клонідину (10^{-6} ммоль/л) на спонтанну активність м'язових клітин ворітної вени. А- за відсутності ліпосом; Б- ліпосоми у буферному розчині. Позначення: ліпосоми, клонідин

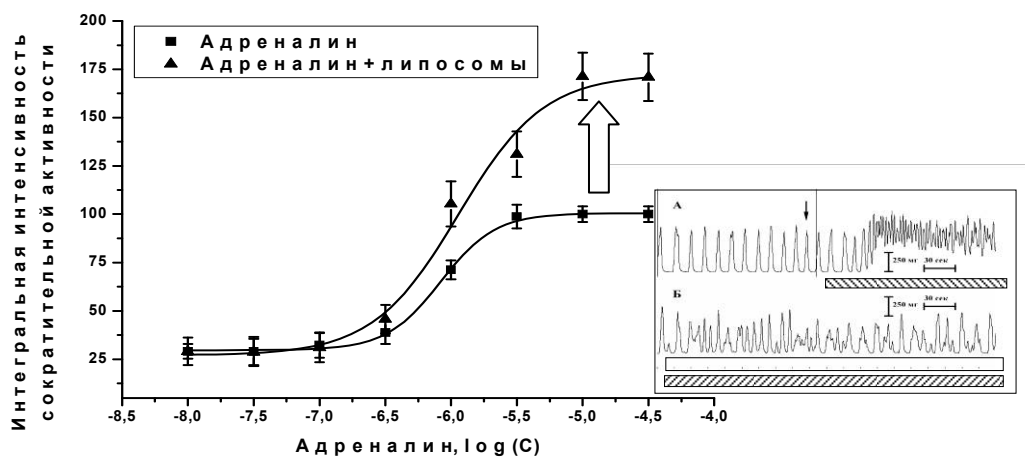


Рис.3. Вплив ліпосом (100 мкг/мл) на залежність доза-ефект для адреналіну на гладком'язових клітинах *v. portae*. Стрілкою позначено напрямок зсуву кривих після обробки ліпосомами. На вставці: вплив адреналіну (10^{-6} ммоль/л) на спонтанну активність м'язових клітин ворітної вени. А- за відсутності ліпосом. Б- ліпосоми у буферному розчині. Позначення: ліпосоми, адреналін

Раніше в роботі [6] повідомлялося про виявлене *in vivo* посилення альфа-адреноміметичних властивостей норадреналіну, що був включений в ліпосоми за рахунок впливу на утворення комплексу ліганд-рецептор.

Трохи пізніше було показано посилення фізичної роботоздатності щурів (біг на тредбані), після введення ліпосомальної форми адреналіну у порі-

в'язанні з водорозчинною формою. На думку авторів, це відбувається за рахунок корекції гіпоксії навантаження при агоніст-індукованій активності, а також за рахунок більш раннього включення в енергетичний обмін ліпідних субстратів, що попереджує швидке виснаження вуглеводневих субстратів. Можливо, що зниження рівня молочної кислоти, що компенсує метаболічний ацидоз та

перешкоджає накопиченню кисневої заборгованості в процесі посилення активності [8].

Виходячи з цих даних, можна припустити, що ефект ліпосом може бути результатом їх взаємодії з агоністом або взаємодія з клітинною мембраною.

Є дані про взаємодію ліпосом з агоністом. В роботі [5] показано, що катехоламіни розташовуються у біомембрані в поясі водневих зв'язків таким чином, що фенольна складова, яка відповідає за антиокислювальну активність, знаходиться у ліпідній фазі мембрани, а гідрофільна частина розташовується зовні. Тобто ліпосоми сорбують на себе частину агоністу та перешкоджають його окисленню, у той час як в розчині без ліпосом це окислення відбувається вільно.

Крім того, виходячи з принципів молекулярного моделювання, що базується на порівняльному аналізі енергетичних характеристик зв'язування різних сполук з альфа-адренорецепторами, деякі автори вважають, що найбільш ефективними та специфічними препаратами є сполуки, що не тільки утворюють максимальну кількість донорно-акцепторних зв'язків з рецептором, але й ті, що орієнтують свої гідрофобні фрагменти таким чином, що іонні та донорно-акцепторні зв'язки між молекулою та рецептором опиняються екранованими від контакту з водною фазою [3]. Тому не виключено, що ліпосоми екранують донорно-акцепторні зв'язки, чим підвищують ефективність агоністу.

Таблиця 1

Вплив фосфатилхолінових ліпосом на агоніст-індуковану спонтанну активність м'язових клітин воротної вени

Агоніст	Контроль			Ліпосоми			P
	E _{max} (%)	Нахил кривої	EC ₅₀ (моль/л)	E _{max} (%)	Нахил кривої	EC ₅₀ (моль/л)	
Фенілефрин (n=6)	100	1,00±0,12	9,12×10 ⁻⁷ ±9,07×10 ⁻⁸	171,34± 10,7	0,90 ±0,09	7,76×10 ⁻⁷ ±8,12×10 ⁻⁸	>0,05
Клонідин (n=6)	100	0,47±0,13	9,26×10 ⁻⁷ ±0,31×10 ⁻⁷	144,80± 4,7	0,69 ±0,08	6,16×10 ⁻⁷ ±0,27×10 ⁻⁷	<0,05
Адреналін (n=6)	100	2,09±0,20	8,34×10 ⁻⁷ ± 3,45×10 ⁻⁸	170,85± 12,2	1,34 ±0,28	1,13×10 ⁻⁶ ±2,33×10 ⁻⁷	<0,05

Можливі три аспекти впливу фосфоліпідів на функціонування плазматичних мембран та мембранних рецепторних структур:

а) їх пряма участь у зв'язуванні лігандів; б) їх вплив як регуляторів сполучення між рецептором та ефекторною системою; в) їх роль як кофактора для рецепторних структур.

В першому випадку ліпід сам по собі чи в комбінації з рецепторним білком функціонує як місце впізнавання ліганду. Друга можливість зводиться до того, що фізичний стан ліпідного середовища, в якому розташований рецептор, регулює взаємодію комплексу агоніст-рецептор з ефекторною структурою, наприклад аденіліл циклазой або іонним каналом. По-третє, фосфоліпідні молекули, що оточують рецепторне утворення, в залежності від стану, модулюють структуру рецептора і таким чином спорідненість до лігандів.

Що стосується (а), то можливість участі фосфоліпідів у процес адренорецепції показана в роботі [9]. Зокрема, неспецифічне зв'язування міченого норадреналіну як з плазматичною мембраною гладком'язових клітин аорти, так і з індивідуальним фосфоліпідом – фосфатидилхолином. Ще одним фактом, що свідчить про участь фосфоліпідів у процесах адренорецепції є порушення зв'язування радіоліганда з рецептором при попередній обробці клітинних мембран фосфоліпазами [14, 18].

Враховуючи (б), одним з можливих шляхів впливу фосфоліпідів на процеси рецепції може бути їх участь у процесах зв'язування та транспорту іонів кальцію. Молекули фосфоліпідів, як відомо, можуть зв'язувати Ca²⁺ в гладком'язових клітинах і збільшувати тим самим Ca²⁺ акумулюючу здатність сарколеми, а, отже, збільшувати скоротливість гладком'язових клітин [24]. Якщо прийняти до уваги, що стимуляція альфа-адренорецепторів призводить до збільшення внутріклітинної концентрації кальцію, як за рахунок збільшеного входу, так і вивільнення із внутрішньоклітинних депо, стає можливим припущення про вплив на ефективність стимуляції за допомогою зміни стану та складу фосфоліпідної компоненти плазматичної мембрани.

Ліпідні компоненти ліпосом здатні посилювати метаболізм катехоламінів [11]. У подальшому було виявлено, що ліпосоми збільшують аденіліл циклазну активність та рівень цАМФ [12]. Рівень цАМФ, зазвичай, збільшується при зв'язуванні рецептора с агоністом, але можлива лигандонезалежна активація рецепторів – процесу, при якому негормональні сполуки здатні викликати ефекти через вторинні месенджерні шляхи [19].

Можливість (в) розглянута в дослідженні [15], в якому була зроблена спроба впливу ліпосомами та фосфоліпідами на одну з структур адренорецептора, яка відповідає за пригнічення аденилілцик-

лазної активності. Під впливом ліпосом структурних змін відмічено не було.

Поряд з ліганднезалежною активацією рецептора, фосфоліпіди здатні збільшувати кількість активних рецепторів. Показано, що густина адренорецепторів у клітинах різних тканин залежить від активності сполученої з рецептором мембранної аденіліл циклази (по принципу зворотного зв'язку), активність якої зростає при збільшенні співвідношення холестерин/фосфоліпіди в клітинних мембранах [17]. Тобто введення фосфоліпідних ліпосом змінює співвідношення холестерин/фосфоліпіди та через аденіліл циклазу веде до зміни кількості активних рецепторів.

Як відомо збільшення E_{max} означає збільшення кількості рецепторів, що займає ліганд, та посилення ефективності агоністу [10]. Дані літератури дозволяють припускати, що ланка реалізації адренорецепторного сигналу, яка найвірогідніше зазнає

впливу фосфатидилхолінових ліпосом – це аденіліл циклаза-цАМФ, крім того, виходячи з даних, отриманих в нашій лабораторії, при цьому відбувається посилення ефективності ліганд-рецепторної взаємодії.

Висновки.

1. Ліпосоми мають здатність підсилювати максимальну реакцію гладких м'язів на агоністи альфа-адренергічних рецепторів (за умов ізолюваного судинного препарату).

2. На підставі зміни величини максимальної реакції можна дійти висновку, що дані зміни реалізуються через посилення ефективності ліганд-рецепторної взаємодії.

3. При призначенні ліпосомальних лікарських форм необхідно враховувати самостійну дію носія біологічно активних речовин, тобто фосфоліпідів ліпосом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Архипенко И. В., Невзорова В.А., Гельцер Б.И. Современные представления о липосомах и перспективы их использования в пульмонологии//Терапевт. архив.-1998.-№3.-С.78-81.
2. Гурковская А. В., Козак Л. И., Чекман И.С., Шуба М.Ф. Электрофизиологические исследования сопряжения возбуждения-сокращения при активации альфа-адренорецепторов в гладких мышцах кровеносных сосудов//Бюл. эксперим. биологии и медицины.-1986.-Т.11, №12.-С.655-657.
3. Кац М.М. Связывающие центры альфа-1- и альфа-2-адренорецепторов//Хим. фарм. жур.-1984.-Т.18, № 8.-С. 904-912.
4. Павлюченко К. П., Субох Д. Применение нового липосомального препарата липин в лечении больных открытоугольной глаукомой//Офтальмологич. журн.-1996.-№3.-С.170-173.
5. Руднев Д.Н. Исследование некоторых механизмов действия катехоламинов, стероидов и их сочетаний на биомембраны. – М.: Дисс. ... канд. мед. наук.-1978.-С.118-121.
6. Стефанов А. В., Дмитриева А. В., Лишко В. К. Гуревич М. И., Сазонова Л. Я. Влияние норадреналина заключенного в липосомы, на кардиогемодинамические показатели в условиях блокады адренергических рецепторов//Докл. Академии наук СССР.- Физиол. журн.- 1983.- Т.268, №5.- С.1270-1273.
7. Ткачук О.І. Експериментальне обґрунтування гіпотензивної дії ліпіну//Вісник фармації.- 1998.-№2 (18).-С.119-120.
8. Тютюник В.Р., Пожаров В.П., Миняйленко Т.Д., Калинин М.И., Лишко В.К., Середенко М.М. Стефанов А.В. Применение липосомальной формы адреналина для коррекции гипоксии загрузки//Физ. культура: наука и практика.-1984.-№2.-С. 42-45.
9. Bobik A., Campbell J., Snow P., Little P.J. The effects of endogenous phospholipase A2 activation on beta adrenoceptor function in cardiac cells//J. Mol. Cell. Cardiol.-1983 Nov;15(11):759-67.
10. Brody T.M., Larner J., Minneman K.P. Human pharmacology. Molecular to clinical. 3-rd ed/St. Louis: Mosb.-1998.-P.1002.
11. Bruni A., Toffano G., Leon A., Boarato E. Pharmacological effects of phosphatidylserine liposomes// Nature.-1976.-Vol.260(5549).-P.331-333.
12. Floreani M., Carpenedo F. Phosphatidylserine vesicles increase rat brain synaptosomal adenylate cyclase activity//Biochem. Biophys. Res. Commun.-1987.-Vol.29, №145(1).-P.631-636.
13. Funaki S., Bohr D.F. Electrical and mechanical activity of isolated vascular smooth muscle of the rat//Nature.-1964.-Vol.203.-P.192-194.
14. Hattori M., Nagai S., Ogawa K., Satake T., Sugiyama S., Ozawa T. The effects of phospholipase A2 on beta adrenoceptor function in isolated cardiac cells//Jpn. Circ. J.-1985.-Vol.49,№11.-P.1190-1194.
15. Jung H., Windhaber R., Palm D., Schnackerz K.D. Conformation of a beta-adrenoceptor-derived signal transducing peptide as inferred by circular dichroism and 1H NMR spectroscopy//Biochemistry.-1996.- Vol. 21, №35(20).-P.6399-6405.
16. Marmol F., Gonzalis P., Maierhofer G., Gimenez J., Forn J. Effects of phospholipid vesicles (liposomes) on cAMP levels in the rat cerebral cortex// Meth.&Find. Exp.& Clin.Pharmacol.- 2003.- Vol.25 ,№5.-P.349-353.
17. McMurchie E. J., Patten G. S., Charnock J. S., Lennan P. L. The interaction of dietary fatty acid and cholesterol on chatecholamine stimulated adenylate cyclase activity in the rat heart// Biochim. Biophys. Acta.-1987.-Vol. 898.-P. 137-153.
18. Petitti N., Etgen A.M., Protein kinase C and phospholipase C mediate alpha(1)- and beta-adrenoceptor intercommunication in rat hypothalamic slices//J. Neurochem.-1991.- Vol.56(2).-P.628-35.
19. Power R.F., Mani S.K., Codina J., Conneely O.M., O'Malley B.W. Dopaminergic and ligand-independent activation of steroid hormone receptors//Science.-1991.- Vol.254(5038).-P.1636-1639.
20. Phillip M., Basa A. The effects of ruthenium red an inhibitor of calcium-induced release on basic myometrial contractions// Biochem. Biophys. Res. Commun.-1996.-Vol.221.-P.656-661.

21. Phillip M. Neomycin inhibition of hormon-stimulated smooth muscle contractions in myometrial tissue//Biochem. Biophys. Res. Commun.-1994.-Vol.205.-P.245-250.
22. Schwietert H.R., Wilhelm D., Wilffert B., van Zwieten P.A. Differences between full and partial alpha-adrenoceptor agonists in eliciting phasic and tonic types of responses in the longitudinal smooth muscle of the rat portal vein//Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.-1991.-Vol.344(2).-P.206-12.
23. Shimamura K., Toba M., Kimura S., Ohashi A., Aitamura K. Clonidine induced endothelium-dependent tonic contraction in circular muscle of the rat hepatic portal vein//J. Smooth Muscle Res.-2006.-Vol.42.-P.63-74.
24. Soloviev A.I., Bazilyuk O.V., Stefanov A.V., Lishko V.K. Phospholipid vesicles (liposomes) possess the ability to support vascular smooth muscle contractile activity under hypoxia//Biol. Mem.-1993.-Vol.6(5).-P.667-675.
25. Tholon L., Neliat G., Chesne C., Saboureaux D., Perrier E., Branka J.E. An in vitro, ex vivo, and in vivo demonstration of the lipolytic effect of slimming liposomes: an unexpected alpha (2)-adrenergic antagonism// J. Cosmet. Sci.- 2002.- №53(4).- P. 209-218.

SUMMARY

ENHANCING OF ALPHA-ADRENOMIMETIC ACTION BY THE PHOSPHATIDYLCHOLINE LIPOSOMES

Shepetko M.V., Soloviev A.I.

It is well known that liposomes possess the ability to modify pharmacokinetic parameters of included medical substances, affecting their decomposition rate, permeability, etc. The aim of this study was to clarify whether phosphatidylcholine liposomes are able to exert influence on adrenoceptor signal transduction.

The authors have studied spontaneous contractile activity of rat portal vein treated with epinephrine (as alpha(1,2)-agonist), phenylephrine (as alpha(1)-agonist), clonidine (as alpha(2)-agonist) with and without phosphatidylcholine liposomes (100 $\mu\text{g}/\text{ml}$).

It has been shown that phosphatidylcholine liposomes had increased maximal effects of vascular tissue to phenylephrine, clonidine and epinephrine by $71,34 \pm 10,7\%$, $44,80 \pm 4,7\%$ and $70,85 \pm 12,2\%$ respectively, as compare with control values.

Thus, it's likely that liposomes possess the ability to increase maximal effect of alpha-agonists. Increase of maximum response value can be attributed ligand efficacy increases.

Key words: alpha-adrenomimetic, phosphatidylcholine liposomes