

64. Woodman O. L., Dusting D. J. Coronary vasoconstriction induced by leukotrienes in the anaesthetized dog // *Eur. J. Pharmacol.*— 1983.— 86, N 1.— P. 125—128.
65. Yoshimoto T., Furukawa M., Yamamoto S. et al. Flavonoids: potent inhibitors of arachidonate 5-lipoxygenase // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*— 1983.— 116, N 2.— P. 612—618.
66. Yoshimoto T., Yokoyama C., Ochi K. et al. 2,3,5-trimethyl-6-(12-hydroxy-5,10-dodecadienyl)-1,4 benzoquinone (AA-861), a selective inhibitor of the 5-lipoxygenase reaction and the biosynthesis of slow-reacting substance of anaphylaxis // *Biochim. et biophys. acta.*— 1982.— 713, N 2.— P. 470—473.
67. Zavecz J. H., Levi R. Separation of primary and secondary cardiovascular events in systemic anaphylaxis // *Circ. Res.*— 1977.— 40, N 1.— P. 15—19.

Ин-т физиологии им. А. А. Богомольца
АН УССР, Киев

Поступила 10.11.87

УДК 612.441.014.2.014.467:612.433.441.018

Простагландины и щитовидная железа

В. Ю. Гальчинская

Необычайно широкий спектр действия простагландинов (ПГ), участие в регуляции важнейших процессов жизнедеятельности, взаимосвязь со многими гормонами, ферментами и медиаторами, а также их наличие практически во всех тканях организма обуславливают важную роль ПГ в осуществлении эндокринных функций. В комплексе проблем по изучению ПГ наибольшее внимание, на наш взгляд, заслуживает их взаимодействие со многими гормонами и цАМФ, что может быть одной из причин необычной универсальности их действия. Исследования двух последних десятилетий [12, 25, 28, 33, 52] позволили достаточно подробно изучить данную проблему. При этом значительное число работ такого плана посвящено взаимодействию ПГ с клетками щитовидной железы и их участию в реализации эффекта ТТГ — основного регулятора тиреоидной функции.

Анализ взаимосвязи содержания ПГ и регуляции активности щитовидной железы представляет значительный интерес, поскольку в данном случае ПГ являются по отношению к клетке-мишени не только внутриклеточным, но и внешним регулятором, т.е. выполняют функцию внутрисистемных и внутриорганных стимуляторов. В определенном смысле ПГ можно рассматривать как модельный объект для изучения «работы» низкомолекулярных регуляторов и их взаимодействия с гормонами. Понимание механизма их действия должно существенно помочь в выяснении многих принципиальных вопросов модуляции специфического гормонального эффекта.

Схема биосинтеза ПГ в клетках щитовидной железы, как и других органов, в достаточной мере унифицирована. Первичной реакцией их образования является двойное окисление ненасыщенных жирных кислот с образованием лабильных циклических эндоперекисей (ПГН), продолжительность жизни которых в клетке исчисляется секундами. При этом вся сложная последовательность превращения ненасыщенной кислоты в ПГН осуществляется одним ферментом — ПГН-синтетазой (КФ 1.14.99.1). Дальнейшая спецификация образования ПГ осуществляется соответствующими ПГН-конвертазами [2, 46, 61].

В щитовидной железе человека и животных интенсивное образование ПГ специфически активируется ТТГ [23, 38, 59]. Полагают, что воздействие ТТГ на синтез ПГ является комплексным и может осуществляться разными механизмами: стимуляцией активности ПГН-синтазы при участии цАМФ и повышением внутриклеточной концентрации свободной арахидоновой кислоты — лимитирующего субстрата для ПГН-синтазы [39]. В свою очередь освобождение арахидоновой кислоты из двух пулов предшественников (фосфолипидов и триглицеридов) происходит с помощью разных и независимых механизмов [26]. Из

фосфолипидов арахидоновая кислота освобождается под влиянием фосфолипазы A_2 , стимулируемой ТТГ (цАМФ в этот процесс не включается). Освобождение арахидоновой кислоты из триглицеридов осуществляется под влиянием цАМФ-зависимой липазы. В этом случае возможна следующая последовательность реакций: ТТГ стимулирует активность аденилатциклазы, а образовавшийся при этом цАМФ активирует соответствующие протеинкиназы, что приводит к фосфорилированию липазы и ее активации.

Yu и Chang [69] впервые определили содержание ПГ в препаратах щитовидной железы быка, используя радиоиммунологические методы. Базальное содержание ПГЕ и $PGF_{2\alpha}$ в клеточной суспензии колебалось от 10 до 30 нг/мл, ТТГ (10—100 мЕд/мл) повышал базальное содержание ПГ на 30—80 % в течение 5—15 мин инкубации. Стимулирующее влияние ТТГ на содержание ПГ было затем продемонстрировано целым рядом работ [19, 26, 29, 60]. В большинстве исследований максимальный эффект гормона наблюдался через разные, но довольно длительные (от 30 мин до нескольких часов) интервалы времени. В свою очередь Takasu и соавт. [59] показали, что ТТГ вызывал стремительное и кратковременное повышение содержания PGE_2 и PGI_2 в изолированных тироцитах, при этом концентрация ПГ возрастала до максимальной через 30—60 с, а затем снижалась до базальных значений или ниже в течение 10—30 мин. В исследованиях, проведенных нами на изолированных клетках щитовидной железы человека, максимальное содержание ПГЕ обнаружено на 6-й минуте после введения гормона [4]. Затем наблюдался некоторый спад, хотя тенденция к увеличению концентрации ПГЕ в клетках по сравнению с исходной сохранялась. На 12-й минуте вновь отмечался кратковременный подъем содержания ПГЕ. Данные о стимулирующем влиянии ТТГ на изменение концентрации ПГЕ в тиреоидной ткани не нашли подтверждения в работе Воеупаеа и соавт. [13]. Однако в последнем случае срезы щитовидной железы инкубировали в среде, содержащей ТТГ, в течение 1 ч и не исключено, что к этому времени эффект гормона мог нивелироваться другими внутриклеточными системами. Наряду с ТТГ стимулирующее воздействие на концентрацию ПГЕ оказывают дибутирил цАМФ и ингибиторы фосфодиэстеразы [4, 19, 59]. Аспирин и индометацин, соединения, известные как ингибиторы синтеза ПГ, устраняли стимулирующий эффект как ТТГ, так и дибутирил цАМФ [39, 53].

Несмотря на то, что в щитовидной железе выявлено существенное количество каждого из ПГ (PGA , PGV , PGE , $PGF_{2\alpha}$, PGI и т. д.), имеются убедительные доказательства того, что по сравнению с другими ПГ ПГЕ в наибольшей мере способны стимулировать секреторную деятельность щитовидной железы подобно ТТГ. Takasu и соавт. [57] указывают на то, что в опытах *in vitro* ПГЕ повышают активность щитовидной железы в 2—4 раза. По данным Lupulescu [41], ПГЕ вызывают гиперплазию фолликулярного аппарата железы наряду с повышением включения тимидина, уридина, лейцина в тироциты, т. е. с повышением белкового синтеза. Ahn и соавт. [8], используя срезы щитовидной железы собаки, обнаружили, что PGE_1 ($3 \cdot 10^{-5}$ моль/л) подобно ТТГ (50 мЕд/мл) и дибутирилу цАМФ (1 ммоль/л) в течение непродолжительной инкубации стимулируют захват йода (по уменьшению отношения содержания йода в железе к содержанию йода в среде), хотя те же исследователи не смогли продемонстрировать последующую стимуляцию этого захвата при использовании изолированных тироцитов. Вместе с тем было выявлено, что PGE_1 , ТТГ и дибутирил цАМФ вызывают дозозависимую стимуляцию захвата йода в изолированных клетках щитовидной железы быка в течение 4 ч инкубации [16]. Максимальный эффект наблюдался при введении PGE_1 в концентрации $5 \cdot 10^{-4}$ моль/л, тем не менее он был ниже, чем в ответ на введение ТТГ в концентрации (100 мЕд/мл). Под влиянием PGE_1 , ТТГ и дибутирила цАМФ двух- и трехкратно стимулировалась органификация йода в срезах щитовидной железы собаки при 30-минутной инкубации [8]. На-

ряду с этим усиливалось образование тироксина, так же как и диодтирозина и моноидтирозина, хотя общее количество захваченного йода в стимулируемых клетках не поднималось выше, чем в контроле. Значительный эффект был получен при введении $1 \cdot 10^{-7}$ моль/л ПГЕ₁, который существенно возрастал при увеличении концентрации ПГЕ₁ ($3 \cdot 10^{-5}$ моль/л) и соответствовал стимулирующему воздействию ТТГ (50 мЕд/мл). Аналогичные результаты получены при изучении органификации йода в щитовидной железе крыс [42].

В срезах щитовидной железы собаки и овцы ПГЕ стимулировали эндцитоз и образование коллоидных капель [43]. ПГЕ, подобно ТТГ, стимулировали освобождение ^{131}I и тиреоидных гормонов из предварительно обработанной щитовидной железы [44]. По сравнению с другими ПГ эффект ПГЕ₂ был наиболее сильным и соответствовал эффекту ТТГ при его концентрации 0,2 мЕд/мл, причем обе реакции достигали пиков через 3 ч. В щитовидных железах интактных мышей наиболее эффективными были ПГЕ₁ и ПГЕ₂ при их концентрации $5,6 \cdot 10^{-6}$ моль/л, тогда как ПГА₁ и ПГВ₁ не вызывали какой-либо стимуляции [31, 43]. Таким образом, стимулирующие эффекты ПГ в основном ниже, чем подобные эффекты ТТГ, хотя это и не всегда подтверждается и может в значительной мере зависеть от исследуемых свойств организма и видовой специфичности [43].

В первоначальных исследованиях Wolff и соавт. [64], Burke [17], а затем и целый ряд других исследователей показали, что большинство эффектов ПГ в отношении функциональной активности щитовидной железы, также как и стимулирующее действие ТТГ, опосредуются активацией аденилатциклазной системы и повышением внутриклеточного содержания цАМФ. Так, ПГЕ₁ ($2,8 \cdot 10^{-6}$ моль/л), ПГА₁ ($2,8 \cdot 10^{-5}$ моль/л) и ПГВ₁ ($2,8 \cdot 10^{-4}$ моль/л) стимулируют активность аденилатциклазы в срезах щитовидной железы собаки [21] (эффект оценивался по включению ^3H -аденина в цАМФ). Kendall-Taylor и соавт. [32] в серии аналогичных работ, используя доли щитовидных желез мышей, показали, что ПГЕ₁ и ПГЕ₂ при концентрации $5,6 \cdot 10^{-6}$ моль/л оказывали максимальный эффект, который был существенно выше, чем эффекты ПГА₁ или ПГВ₁. В изолированных клетках щитовидной железы быка максимальный ответ на введение в инкубационную среду ПГЕ₁ и ПГЕ₂ был получен при концентрации 10^{-5} моль/л и соответствовал эффекту ТТГ при концентрации 100 мЕд/мл [57]. Общий недостаток вышеуказанных исследований состоит в том, что проводимое в них определение включения меченого аденина или аденозина в ^3H -цАМФ зависит не только от аденилатциклазы, но и от ряда других ферментов. Кроме того, окончательно не решен вопрос о возможности обеспечения небольшими запасами АТФ непропорционально большого количества субстрата для аденилатциклазы. Определение аденилатциклазной активности в препаратах разрушенных клеток, основанное на учете превращения меченого АТФ в цАМФ, исключило некоторые из перечисленных проблем и подтвердило стимулирующее влияние ПГЕ на систему аденилатциклазы—цАМФ [22, 58].

Нами были получены результаты, подтверждающие имеющиеся в литературе данные о стимулирующем влиянии ТТГ и ПГЕ₂ на содержание цАМФ в ткани щитовидной железы человека [6]. При этом стимулирующий эффект ТТГ был сильнее, чем ПГЕ₂, комбинация же максимально эффективных концентраций обоих стимуляторов оказывала действие, не превышающее эффект более сильного агониста (в данном случае ТТГ). Последнее позволяет высказать предположение, что регулирующее влияние ТТГ и ПГЕ реализуется через один и тот же механизм, и неаддитивность максимальных эффектов определяется адаптационными возможностями клетки. Вместе с тем следует отметить, что в исследованиях изменения содержания цАМФ в мембранной фракции щитовидной железы быка [18, 54] комбинация максимально эффективных концентраций ТТГ и ПГЕ₁ оказывает действие, не превышающее действие более слабого агониста (в данном случае ПГЕ₁).

Несмотря на то, что влияние гормонов и ПГ на активность аденилатциклазы и внутриклеточное содержание цАМФ было изучено на довольно большом материале, механизмы, с помощью которых эти агенты стимулируют фермент, окончательно не выяснены. В последние годы [11, 40] было показано, что гормональная стимуляция аденилатциклазы зависит от связывания ГТФ на регуляторном участке фермента. Гидролиз ГТФ с помощью ГТФазы до ГДФ ограничивает дальнейшую стимуляцию аденилатциклазы. Участие ГТФазы в этом процессе подтверждает тот факт, что такие негидролизуемые аналоги ГТФ, как ГИДФ, являются мощными и устойчивыми активаторами фермента [24]. Показано, что для оптимальной стимуляции аденилатциклазы ПГЕ также требуется участие ГТФ [22]. Учитывая вышеуказанные возможности трансмембранной передачи гормонального сигнала, в грубой фракции тиреоидных мембран человека определяли базальную активность аденилатциклазы и ее изменение под влиянием ПГЕ₂ (10^{-6} моль/л) и ГИДФ (10^{-4} моль/л) [5]. ПГЕ₂ оказывали достоверное стимулирующее воздействие на активность аденилатциклазы как при самостоятельном введении, так и при одновременном введении с ГИДФ, но в последнем случае воздействие оказалось намного сильнее. Выявленная аддитивность эффектов ГИДФ и ПГЕ₂, на наш взгляд, является существенным моментом в расшифровке механизма действия ПГЕ. Не исключено, что их стимулирующее воздействие на активность аденилатциклазы обусловлено повышением сродства к ГТФ нуклеотид-связывающего участка сопрягающего белка. Полученные в этой работе результаты в значительной мере соответствуют результатам, полученным Friedman и соавт. [22], которые показали, что в препаратах плазматических мембран щитовидной железы быка ПГЕ₁ и ГИДФ повышали активность аденилатциклазы почти в 1,5 и 7 раз соответственно.

Особый интерес с точки зрения внутриклеточных механизмов действия ПГ вызывают данные о наличии рецепторов к этим соединениям. Специфическое связывание ПГ выявлено в самых разнообразных тканях и, по-видимому, физические и биохимические характеристики рецепторов этих соединений очень сходны [25, 27, 28, 33, 35, 37, 48, 51]. Предположение о специфическом связывании ПГЕ с плазматическими мембранами клеток щитовидной железы как о первичном этапе действия этого соединения в большой мере основано на исследованиях Kuehl [34]. Непосредственное изучение взаимодействия ПГЕ с тироцитами проводилось в очень небольшом числе работ и поэтому в настоящее время достаточной информации по этому вопросу нет. В связи с этим особое внимания заслуживает работа Moore и Wolff [47]. Используя плазматические мембраны щитовидной железы быка и ³H-ПГЕ₁, авторы выявили две популяции мест, связывающих ПГЕ₁, различающихся сродством и лигандсвязывающей емкостью. При исследовании взаимодействия ³H-ПГЕ₂ и изолированных тироцитов человека нами было показано, что образование ПГЕ₂-рецепторных комплексов — процесс насыщаемый, специфический, зависящий от времени инкубации и концентрации вводимого лиганда [3]. Связывание ³H-ПГЕ₂ характеризуется двумя константами сродства $5,2 \cdot 10^9$ и $2,3 \cdot 10^8$ моль⁻¹, число рецепторов высокого и низкого сродства, приходящееся на клетку, составляет 7 800 и 55 900 соответственно. Если же сравнить результаты рецепции ПГЕ₂ и ТТГ, то интерес представляет однотипность взаимодействия ПГЕ₂ и ТТГ с их рецепторами. Не исключено, что этим в какой-то мере обусловлено корректирующее и модулирующее влияние ПГЕ на действие регуляторов щитовидной железы. Несмотря на высокое сродство рецепторов и соответствующих им ПГ, образование ПГ-рецепторных комплексов не всегда коррелирует с биохимическим и физиологическим ответом клетки-мишени [25, 52]. Но в отличие от других ПГ взаимодействие ПГЕ со специфическими рецепторами в большинстве случаев сопровождается соответствующим повышением содержания внутриклеточного цАМФ в результате активации аденилатциклазы.

Таким образом, рецептор ПГЕ, как и многие другие гормональные рецепторы, имеет следующие два основных свойства: 1-е — при связывании «отличает» одну молекулу от другой, 2-е — в комплексе с лигандом активирует клетку. Для понимания того, как в зависимости от связывания ПГЕ активируется какая-нибудь функция клетки, требуется знание анатомического расположения рецепторов в клетке. Поскольку было обнаружено, что препарат рецепторов ПГЕ содержит значительную часть аденилатциклазы, связанной с его мембранами, очевидно, что рецепторы ПГЕ также ассоциированы с мембранами [35]. Так, было показано, что присоединенный к сефарозе ПГЕ₂ способен задерживать тромбоцитообразующие лейкоциты, аденилатциклаза которых чувствительна к этому ПГЕ [35], т. е. в данном случае рецепторы ПГЕ были доступны действию внеклеточных стимулов. В свою очередь нами была предпринята попытка решить вопрос о расположении рецепторов к ПГЕ в тироцитах с использованием метода аффинной хроматографии [3]. Было выявлено специфическое связывание ³H-ПГЕ₂ тироцитами, присоединенными к комплексу целлюлоза—ТТГ. После разрушения клеток и открытия внутренней поверхности мембран связывание ³H-ПГЕ₂ с соответствующими рецепторами определить не удалось. Из этого следует, что рецепторы ПГЕ расположены на паружной стороне плазматической мембраны тироцитов. На внутренней стороне рецепторы не обнаружены.

Несмотря на то, что факт участия ПГЕ в механизме стимулирующего воздействия ТТГ на щитовидную железу в настоящее время не вызывает никаких сомнений, вопрос о том, на каком именно этапе реализации гормонального эффекта включаются данные соединения, до сих пор является дискуссионным [49]. Было высказано предположение, что ПГЕ являются посредниками между рецепторной и эффекторной частями аденилатциклазной системы клетки-мишени [54, 60]. Однако в исследованиях, проведенных с использованием ингибиторов синтеза и действия ПГ, получены противоречивые данные о взаимоотношениях ТТГ, ПГЕ и цАМФ [44, 49]. В частности, подавление синтеза ПГЕ салицилатами не снимает стимулирующего воздействия ТТГ на аденилатциклазу, хотя значительно снижает секрецию тиреоидных гормонов [58, 65]. Не исключено, что усиление синтеза ПГЕ в клетках щитовидной железы опосредовано изменением содержания цАМФ, а свое стимулирующее действие, подобное действию ТТГ, ПГЕ оказывают через плазматические мембраны, на которых имеются места специфического связывания последних.

Кроме того, в ходе исследования *in vitro* динамики взаимозависимого изменения концентраций цАМФ и ПГЕ в изолированных тироцитах после введения ТТГ было показано, что изменение концентрации нуклеотида, вызванное действием гормона, предшествует повышению внутриклеточного содержания ПГЕ [4]. При этом в каскаде изменений внутриклеточного содержания цАМФ и ПГЕ под влиянием ТТГ обнаруживается четко выраженная цикличность, обеспечивающая стабилизацию и пролонгацию специфического гормонального эффекта. Таким образом, физиологическое значение ПГЕ в регуляции функционального состояния тиреоидных клеток нельзя объяснить ролью прямого посредника на иницирующем этапе передачи гормонального сигнала от ТТГ-рецепторного комплекса на эффекторную часть аденилатциклазы. По-видимому, опосредованное цАМФ повышение содержания ПГЕ в свою очередь обеспечивает их выброс во внеклеточную среду, где ПГЕ могут взаимодействовать с плазматическими мембранами и оказывать стимулирующее влияние, подобное влиянию ТТГ. В таком случае ПГЕ можно рассматривать как своеобразные внеклеточные местнодействующие регуляторы, образующиеся в соседних или в этих же клетках под влиянием гормонов и модулирующие действие последних на регулируемые эндокринные железы. При этом, как отмечалось выше, регулирующее действие гормона и ПГЕ может реализоваться через одни и те же механизмы. Следует отметить, что повышение активности аденилатцик-

лазы и соответствующие изменения внутри клетки являются возможным, но не единственным механизмом реализации стимулирующего эффекта. Предполагается, что в регулирующем действии ТТГ на рост щитовидной железы и ее функциональную активность принимают участие различные рецепторные участки и/или системы трансмембранной передачи гормонального сигнала [10, 14]. Считают, что в этом случае образование лигандрецепторного комплекса обеспечивает повышение обмена фосфоинозитидов мембраны, что в свою очередь приводит к генерации инозитолтрифосфата и диацилглицерола, а затем при участии других механизмов к мобилизации Ca^{2+} и активации ряда Ca^{2+} -зависимых процессов [15, 20, 36]. При этом деградация фосфотидилинозитола тесно связана с метаболизмом арахидоновой кислоты и биосинтезом ПГ, а ингибиторы синтеза ПГ, в частности индометацин, блокируют действие ТТГ на рост щитовидной железы [9]. Кроме того, существенное значение во внутриклеточном влиянии ПГ, определяющем характер и силу возникающих реакций, имеет их влияние на внутриклеточный кругооборот кальция, включая его активный перенос через наружную клеточную мембрану, а также аккумуляцию митохондриями и эндоплазматическим ретикулумом [45, 66].

Все вышесказанное свидетельствует о том, что взаимодействие ПГ и ТТГ в их влиянии на щитовидную железу является объектом интенсивного изучения, но все еще не сформулирована обоснованная концепция, описывающая этот механизм. Существует ряд гипотез, для подтверждения которых необходимы дальнейшие исследования, тем более что, по мнению некоторых авторов, ПГ играют важную роль при различных видах патологии щитовидной железы. Так, в случае медулярной карциномы щитовидной железы Williams и Karin [63] обнаружили повышенное содержание ПГЕ в ткани опухоли и в крови, омывающей опухоль. Yamamoto и соавт. [68] выявили повышение содержания ПГЕ в венозной крови, оттекающей от тиреотоксической щитовидной железы человека. Появились работы о возможном зобогенном эффекте ПГ. Так, ПГЕ₁ и ПГЕ₂, вводимые крысам, вызывали образование гиперплазированного микрофолликулярного зоба, при котором характерно значительное увеличение количества захваченного йода, умеренное увеличение плазменного содержания тиреоидных гормонов и активация эндоцитоза [41]. Кроме того, показано, что лимфоциты в сокультуре с тироцитами продуцируют ПГЕ, которые могут стимулировать образование тиреоидного цАМФ. На этом основании авторы высказали предположение о том, что, возможно, ПГЕ играют непосредственную роль в развитии тиреотоксикоза [67, 68]. Takasu и соавт. [60] указывают, что ПГ играют важную роль в физиологии щитовидной железы человека: некоторые из них, в частности ПГЕ₂, ПГ₁₂, ПГF_{2α} оказывают существенное влияние на синтез цАМФ и цАМФ-зависимый метаболизм в нормальных условиях и в условиях развития патологии. Одним из доказательств участия ПГ в патогенезе диффузного токсического зоба является эффект клинического применения блокаторов биосинтеза ПГ. Ingbar и Woeber [30] отметили, что салицилаты угнетают превращение моноидтирозина в диодтирозин и йодотирозинов в тиронины. Sluszkiewicz и Pawlikowski [55] продемонстрировали свойство блокаторов синтеза ПГ уменьшать пролиферативный эффект ТТГ в отношении щитовидной железы. В исследованиях Aloj [10] индометацин подавлял стимулирующее влияние ТТГ и тиростимулирующих иммуноглобулинов (ТСИГ) на захват тимидина тироцитами. По данным других исследователей [12], индометацин, аспирин и другие салицилаты угнетают вызываемое ТТГ повышение захвата ¹³¹I срезами щитовидной железы животных, которым предварительно вводили радиоактивный йод. Поскольку в симптомокомплексе диффузного токсического зоба одно из первых мест занимает увеличение щитовидной железы в размерах (появление зоба), нельзя не вспомнить о свойстве ПГЕ стимулировать клеточную пролиферацию [1, 55]. Известно, что при диффузном токсическом зобе тиротропное влияние

на щитовидную железу существенно снижено [7] и в патогенезе этого заболевания определяющее значение принадлежит ТСИГ [50, 56, 62]. Однако сбрасывать со счетов роль неспецифических стимуляторов тиреоидной функции в возникновении и поддержании патологического процесса в щитовидной железе не следует. При проведении сравнительного анализа данных о взаимодействии ПГЕ₂ и клеток щитовидной железы в нормальных и патологических условиях (например, при диффузном токсическом зобе) мы не выявили какого-либо изменения сродства рецепторов с ³H-ПГЕ₂, но число свободных рецепторов к ним в тиреотоксической щитовидной железе существенно уменьшилось, что, по-видимому, обусловлено значительным повышением содержания эндогенных ПГЕ [5]. Так, в эутиреоидной железе удельная концентрация ПГЕ составляла 7,4 нг/г, а в тиреотоксической железе — 11,7 нг/г. Следует отметить, что значительное повышение содержания ПГЕ при диффузном токсическом зобе обнаружено ранее Yamamoto и соавт. [68], но в данном случае определяли градиент венозно-артериальной концентрации этих соединений, а не их содержание в железе.

Таким образом, выявленные в тиреотоксической железе изменения связывания ³H-ПГЕ₂ могут возникать за счет «занятости» рецепторов эндогенными ПГЕ в результате повышения их концентрации. Кроме того, возможно, ПГЕ регулируют концентрацию собственных рецепторов, в этом случае избыток лиганда индуцирует снижение числа связывающих мест, что приводит к стабилизации конечного эффекта. Интерес представляет также и факт сохранения стимулирующего эффекта ПГЕ на тиреоидную активность, в частности на содержание цАМФ [6] на фоне ослабления тиротропного контроля при диффузном токсическом зобе. Кроме того, ПГЕ оказывают самостоятельное влияние на активность аденилатциклазы тироцитов и усиливают стимулирующий эффект специфических регуляторов функционирования сопрягающего участка трансмембранной передачи сигнала от рецепторов к аденилатциклазе, при этом в тиреотоксической железе чувствительность фермента к стимулирующему влиянию ПГЕ повышена [5]. Сохранение чувствительности при диффузном токсическом зобе к воздействию ПГЕ₂ в отличие от ТТГ отмечают также и Takasu и соавт. [57]. Значит, не исключена возможность самостоятельного воздействия ПГЕ на тиреоидную функцию или их участия в реализации эффектов других регуляторов активности щитовидной железы в условиях патологии.

Все вышесказанное дает основание говорить об особой роли ПГ в плане их взаимодействия с гормонами: будучи мессенджерами, участвующими в реализации гормонального сигнала, ПГ мобилизуют внутриклеточные механизмы, общие для многих регуляторов мембранного типа, обеспечивая высокую универсальность собственного действия.

PROSTAGLANDINS AND THYROID GLAND

V. Yu. Calchinskaya

Prostaglandins (PG), PGE in particular, exert an effect similar to the stimulating one of thyrotropic hormone (TTH), a basic regulator of the thyroid function, on the thyroid gland cells. Specific finding of the above compounds with plasma membranes of the gland cells is the first stage of their action. In most cases formation of the PGE-receptor complexes, is followed by the corresponding increase in the intracellular content of cAMP due to adenylate cyclase activation. PGE can be regarded as original extracellular local regulating agents formed in neighbouring (or the same) cells under the TTH effect and modulating the action of the latter on the regulated gland. In this case the regulating action of the hormone and PGE can be realized through the same mechanisms. Under conditions of the thyroid gland pathology against the background of the thyrotropic control weakening it is impossible to exclude the possibility of the independent PGE action on different parameters of the thyroid function or their participation in realization of the effects of other regulating agents.

Institute of Endocrinology and Chemistry of Hormones,
Ministry of Public Health of the Ukrainian SSR, Kharkov

1. Архипенко В. И., Гарец В. И., Гербильский Л. В., Лилле Ю. Э. О роли простагландинов в механизме действия тиреоидных и тиреотропного гормонов // Простагландины в эксперименте и клинике: Тез. I Всесоюз. конф. Москва, 18—20 апр., 1978.— М., 1978.— С. 52—53.
2. Варфоломеев С. Д., Мевх А. Т. Ферментные системы синтеза простагландинов. Промежуточный простагландин H_2 // Простагландины — молекулярные биорегуляторы.— М., 1985.— С. 32—66.
3. Гальчинская В. Ю. Влияние ТТГ на содержание ПГЕ и циклических нуклеотидов в ткани щитовидной железы человека // Пробл. эндокринологии.— 1984.— № 1.— С. 21—30.
4. Гальчинская В. Ю. Взаимодействие ТТГ и ПГ группы Е с плазматическими мембранами изолированных тироцитов человека // Там же.— 1983.— N 2.— С. 78—82.
5. Гальчинская В. Ю., Ром-Бугославская Е. С., Лилле Ю. Э. Взаимодействие ПГЕ₂ с рецепторами и их влияние на активность аденилатциклазы // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1986.— № 3.— С. 306—309.
6. Ром-Бугославская Е. С., Гальчинская В. Ю., Лилле Ю. Э. Взаимодействие ТТГ и ПГЕ₂ с рецепторами и их влияние на уровень цАМФ // Пробл. эндокринологии.— С. 32—35.
7. Славнов В. Н. Радиоизотопные и радиоиммунологические исследования функции эндокринных желез.— Киев: Здоров'я, 1978.— 130 с.
8. Ahn C. S., Rosenberg I. N. Iodine metabolism in thyroid slices: Effects of TSH dibutyryl cyclic 3',5'-AMP, NaF and prostaglandin E_1 // Endocrinology.— 1970.— N 86.— P. 170—178.
9. Aloj S. M., Marcocci C., De Luca M., Shifrin S. et al. TSH-receptor mediated growth of thyroid cells: mechanism and relation to autoimmune thyroid disease // Peptide horm., biomembranes. Proc. Sut. Meet. Rome, Oct. 12—14, 1983.— New York; London, 1984.— P. 169—196.
10. Aloj S. M., Marcocci C., De Luca M. et al. TSH-receptor mediated growth of thyroid cells: mechanism and relation to autoimmune thyroid disease // Peptide horm., biomembranes. Proc. Sut. Meet. Rome, Oct. 12—14, 1983.— New York; London, 1984.— P. 169—196.
11. Aublin J. L., Lambert B., Haye B. et al. Relationships between the GTP content the TSH-stimulated adenylate cyclase activity of cultured thyroid cells // Mol. and Cell. Endocrinol.— 1986.— 45, N 1.— P. 11—20.
12. Boeynaems J. M., Ketelbant-Balasse P., Van Sande J. Role of prostaglandins in thyroid secretion // Thyroid research.— Amsterdam: Excerpta Med.,— 1976.— P. 76—79.
13. Boeynaems J. M., Walbroeck M., Dumont J. E. Cholinergic and β -adrenergic stimulation of prostaglandin release by dog thyroid in vitro // Endocrinology.— 1979.— N 105.— P. 988—995.
14. Bone A., Alling D. V., Grollman E. F. Norepinefrine and thyroid stimulating hormone induce inositol phosphate accumulation in FRTL-5 cells // Ibid.— 1986.— 119, N 5.— P. 2193—2200.
15. Brown B. L., Walker S. W., Tomlinson L. Calcium calmodulin and hormone secretion // Clin. Endocrinol.— 1985.— 23, N 2.— P. 201—218.
16. Burke G., Kowalski K., Babiarz D. Effects of thyrotropin, prostaglandin E_1 and A_1 , prostaglandin antagonists on iodine trapping in isolated thyroid cells // Life Sci.— 1971.— N 10.— P. 513—518.
17. Burke G. On the role of denylate cyclase activation and endocytosis in thyroid slice metabolism // Endocrinology.— 1970.— N 86.— P. 353—354.
18. Burke G., Chang L. L., Szabo M. Thyrotropin and cyclic nucleotides effects on prostaglandin levels in isolated thyroid cells // Science.— 1973.— N 180.— P. 872—875.
19. Dumont J. E., Roger P., Van Sande L. et al. Control of thyroid function and growth // J. Steroid. Biochem.— 1984.— 20, N 6.— P. 1436.
20. Farese R. V. Phospholipids as intermediater in hormone action // Mol. and Cell. Endocrinol.— 1984.— 35, N 1.— P. 1—14.
21. Field L. B. Thyroid-stimulating hormone and cyclic adenosine 3',5'-monophosphate in the regulation of thyroid gland function // Metabolism.— 1975.— N 24.— P. 381—392.
22. Friedman Y., Lang M., Burke G. Role of guanine nucleotides in the stimulation of thyroid adenylate cyclase by prostaglandin E_1 and cholera toxin // Biochim. et biophys. acta.— 1981.— 673, N 1.— P. 114—123.
23. Gerard C., Haye B., Jacquemin C. Effects of arachidonate on cultured pig thyroid cells and their stimulation by thyrotropin // FEBS Letters.— 1981.— 132, N 1.— P. 23—28.
24. Coldhammer A., Wolff J. Interaction of fluoride and guanine nucleotides with thyroid adenylate cyclase // Biochim. et biophys. acta.— 1982.— 701, N 2.— P. 192—199.
25. Hammarström S. Biosynthesis and biological activity of prostaglandins and thromboxanes // Arch. Biochem. Biophys.— 1982.— N 214.— P. 431—435.
26. Haye B., Champion S., Jacquemin C. Existense of two pools of prostaglandins during stimulation of the thyroid by TSH // FEBS Letters.— 1981.— 132, N 1.— P. 23—28.
27. Hausman R. E., Velleman S. G. Prostaglandin E_1 receptors on chick embryomyoblasts // Biochem. and Biophys. Res. Commun.— 1981.— 103, N 1.— P. 213—218.
28. Hiroshima T. Studies of prostaglandin receptor // Hippon-sankabujinka gakki zasshi.— 1976.— 28.— N 6.— P. 575—582.
29. Igarashi Y., Kondo Y. Transient increase in prostaglandin production as an acute

- response of thyroid isolated follicles to thyrotropin // Biochem. and Biophys. Res. Commun.—1981.—N 99.—P. 1045—1050.
30. *Ingbar S. H., Woeber N. A.* The thyroid gland // Endocrinology.—1974.—N 1.—P. 167.
 31. *Kendal-Taylor P.* Comparison of the effects of various agents on thyroidal adenyl cyclase activity with their effects on thyroidal hormone release // J. Endocrinol.—1972.—N 54.—P. 137—142.
 32. *Kendall-Taylor P.* Thyroid function and disease // Recent advances in endocrinology and metabolism.—London: Churchill, Livingstone, 1978.—N 1.—P. 37—59.
 33. *Kennedy J., Coleman R. A., Humphrey P. P. A.* Studies on the characterization of prostanoic receptors: a proposed classification // Prostaglandins.—1982.—N 24.—P. 667—689.
 34. *Kuehl F. A., Nunes J. L., Tarnoff J. et al.* Prostaglandin receptor site: Evidence for an essential role in the action of luteinising hormone // Science.—1970.—N 169.—P. 883—890.
 35. (*Kuehl F. A.*) *Кьюел Ф.* Рецепторы простагландинов // Взаимодействие простагландинов // Взаимодействие гормонов с рецепторами.—М.: Мир.—1979.—467 с.
 36. *Lakey T., Mac Neil S., Walker S. et al.* Calcium and calmodulin dependent regulation of human thyroid adenylate cyclase // J. Endocrinol.—1985.—Suppl. N 7.—P. 107.
 37. *LeDuc L. E., Wyche A. A., Sprecher H. et al.* Analogues of arachidonic acid used to evaluate structural determinants of prostaglandin receptor and enzyme specificities // Mol. Pharmacol.—1982.—N 19.—P. 242—247.
 38. *Levasseur S., Friedman J., Burke G.* Chronic regulation of rat thyroid prostaglandin synthetase activity by endogenous thyrotropin // Endocrinology.—1980.—107, N 6.—P. 2041—2044.
 39. *Levasseur S., Sun F. F., Friedman J. et al.* Arachidonate metabolism in the mouse thyroid implication of the lipoxygenase pathway in thyrotropin action // Prostaglandins.—1981.—22, N 4.—P. 663—673.
 40. *Levitzki A.* Reconstitution of membrane systems // Biochim. et Biophys. acta.—1985.—822, N 1.—P. 127—153.
 41. *Lupulescu A.* Goiter formation following prostaglandin administration in rats // Amer. J. Pathol.—1976.—N 85.—P. 21—36.
 42. *Madaoni S., Rappoport L., Nunes J.* Prostaglandins and in vitro TSH, dependent iodide binding by rat thyroid glands // Biochimic.—1974.—N 92.—P. 1269—1278.
 43. *Mashiter K., Field J. B.* The thyroid gland // The prostaglandins—Vol. 2.—New York, 1974.—P. 49—73.
 44. *Melander A., Sundler J. C., Ingbar S. J.* Effect of poliphosphoreline phosphate on the induction of thyroid hormone secretion by various thyroid stimulators // Endocrinology.—1974.—N 92.—P. 1269—1278.
 45. *Melwin S. J., Bryan S. J.* Prostaglandins as intracellular messengers // Life Sci.—1975.—16, N 11.—P. 1695—1698.
 46. *Miyamoto T., Ogino N., Yamamoto S. et al.* Purification of prostaglandin endoperoxide synthetase from bovine vesicular gland microsomes // J. Biol. Chem.—1976.—N 251.—P. 2629—2636.
 47. *Moore W. V., Wolff J.* Binding of prostaglandin E₁ to beef thyroid membranes // Ibid.—1973.—N 248.—P. 5705—5711.
 48. *Opmeer F. A., Adolfs M. J. P., Bonta I. L.* Direct evidence for the presence of selective binding sites for (³H) prostaglandin E₂ on rat peritoneal macrophages // Biochem. Biophys. Res. Commun.—1983.—N 114.—P. 155—161.
 49. *Pawlikowzki M., Lovinski A., Kunert-Radek J. et al.* Colloid droplet accumulation precedes the enhancement of 6-keto-PGE release from the thyrotropin-stimulated thyroid gland // J. Endocrinol. Invest.—1985.—8, N 4.—P. 293—295.
 50. *Pekonen F., Makinen T.* The interaction of thyrotropin binding inhibiting immunoglobulins with high and low affinity TSH receptors // Acta endocrinol.—1983.—102, Suppl. 251.—N 4.—P. 33.
 51. *Rice M. G., Mcral J. R., Roberts R. P.* Prostaglandin receptor: induction of density changes in rat liver plasma membrane. «Adv. Prostaglandin and Thromboxane Res. 4th Int. Prostaglandin and Tromboxane Conf., Washington, D. C., 1979, Vol. 6», New York, 1980.—P. 407—409.
 52. *Samuelsson B., Coldfyne M., Granström E. et al.* Prostaglandins and thromboxanes // Annu. Rev. Biochem.—1978.—N 47.—P. 997—1029.
 53. *Sanner J. H.* Substances that inhibit the actions of prostaglandins // Arch. Intern. Med.—1974.—N 133.—P. 133—145.
 54. *Sato S., Szabo M., Kowalski K. et al.* Role of prostaglandin in thyrotropin action on thyroid // Endocrinology.—1972.—N 90.—P. 343.
 55. *Sluszkiewicz E., Pawlikowski M.* Suppression of thyroid proliferative response to exogenous TSH by prostaglandin synthesis inhibitors // Endocrinol. Exp.—1980.—14, N 3.—P. 227—231.
 56. *Smyth P. P. A., McMullan N. M., Crubeck-Loebenstien B. et al.* Thyroid growth-stimulating immunoglobulins in goitrous disease: relationship to thyroid-stimulating immunoglobulins // Acta endocrinol.—1986.—3.—P. 321—330.
 57. *Takasu N., Sato S., Tsukui T. et al.* Comparison of prostaglandin E₁ and TSH-stimulation of cyclic AMP synthesis in thyroid tissues from euthyroid subjects and patients // J. Clin. Endocrinol. and Metabol.—1976.—N 43.—P. 69—79.
 58. *Takasu N., Sato S., Takanashi K. et al.* Increases of prostaglandin levels after acute