

Міністерство охорони здоров'я України
Українська медична стоматологічна академія



АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ СУЧАСНОЇ МЕДИЦИНИ



Морфологічний корпус УМСА

Полтава 2003

Summary

PECULIARITIES AND DISORDERS OF ENERGY METABOLISM IN CHILDREN ORGANISM UNDER ACETONEMIA CONDITIONS

Bazhenova A.V.

Key words: acetonemia condition, hypoglycemic ketoacidosis, hyperinsulism glucogenesis.

The review contains data concerning modern conception on etiopathogenic mechanisms of the development of acetonemia condition in children. It's proved, that acetonemia symptom arises under the influence of polyetiological factors. Pathogenetic chains of ketoacidosis has been examined in details that can be used for further search of adequate treatment of acetonemia conditions in children and their prevention.

УДК: 616 – 001.4 – 003.9 – 008.9

РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА В ПАТОГЕНЕЗЕ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА*Костенко В.А., Кристаль Н.В., Мищенко А.В., Оренчук Е.П., Щиров А.В., Хміль Е.В.*

Українська медичинська стоматологічна академія, МЗ України г.Полтава,

Національний медичинський університет ім. А.А.Богомольця, МЗ України г.Київ

В статті проаналізовані сучасні погляди на роль окислювального метаболізму в патогенезі раневого процесу. Відзначається, що розвиток окислювального стресу при раневому воспаленні являється універсальним сигналом для репаративно-регенераторних процесів. В той же час висока інтенсивність радикальних окислювальних процесів інгібує проліферацію, причому мутагенне дію активних форм кисню може бути причиною злоякісного переродження клітин або їх апоптотичної смерті. Зроблено висновок, що відзначається в літературі важлива роль окислювального метаболізму в патогенезі раневого процесу створює теоретичні передумови для розробки сучасних методів фармакологічної регуляції заживлення ран.

Ключевые слова: окислительный метаболизм, активные формы кислорода, раневой процесс, заживление ран.

Образование активных форм кислорода (АФК) – O_2^- , H_2O_2 , OH^- , NO^\cdot , RO_2 и др.) – является неотъемлемым атрибутом функционирования живых клеток в организмах человека и животных. В патогенезе раневого процесса АФК играют существенную роль в процессах инициации воспаления, формирования экссудата и пролиферации, оказывают цитотоксическое и иммунорегуляторное действие [6,30]. Уже на стадии первичной альтерации авторы отмечают окислительные реакции с участием АФК – ПОЛ мембран и активацию эндотелиальных ферментативных систем синтеза АФК [30]. Существует мнение, что процессы ПОЛ выступают в качестве обязательного компонента общего адаптационного синдрома [8].

Если первичными продуктами ПОЛ в мембранах являются гидропероксиды, то дальнейшее окисление приводит к образованию биологически активных альдегидов (2-алкеналей и 4-гидроксиалкеналей). В отношении лейкоцитов данные соединения обладают высокой хемотаксической активностью. В то же время, продукты ПОЛ не только усиливают направленную миграцию нейтрофилов, но могут и ингибировать ее, что способствует формированию лейкоцитарного экссудата в месте повреждения [30]. Другие источники АФК на стадии первичной альтерации – эндотелий-связанные ферменты ксантиоксидаза, NO-синтаза и экстрацеллюлярная супероксиддисмутаза [6,30].

Образование NO-радикалов эндотелиальными клетками является важным компонентом физиологической регуляции тонуса сосудов и предупреждения тромбообразования: так, показано, что NO^\cdot ингибирует агрегацию тромбоцитов и адгезию нейтрофилов к эндотелию сосудов [18,41]. В эндотелиоцитах за работу NO^\cdot отвечает конституциональная NO-синтаза, активация которой происходит в ответ на действие вазоактивных соединений (ацетилхолина, гистамина, норадреналина и др.) или изменение параметров кровотока (скорость, pO_2 , пульсовое давление) [10]. В эндотелиальных клетках также выявляется ксантиндегидрогеназа, которая может переходить в оксидазную форму, что сопровождается резким усилением продукции O_2^- и H_2O_2 [36].

NO^\cdot и O_2^- – малоактивные радикалы, однако эффективно взаимодействуют между собой с образованием реакционного пероксинитрата: $O_2^- + NO^\cdot \rightleftharpoons ONOO^-$ [27,37]. Последний способен порождать цепные реакции СРО, вызывать односторонние разрывы и резко усиливать образование 8-гидроксидезоксигуанозина в ДНК, ингибировать митохондриальное дыхание. Пероксинитрит рассматривается как главный цитотоксический агент, образующийся в динамике воспаления.

Если на стадии первичной альтерации наблюдается ингибирование NO-радикалов, что вызывает вазоконстрикцию [30], то в дальнейшем под действием цитокинов и/или бактериальных липополисахаридов в клетках активизируется индуцибельная NO-синтаза [17]. Активность ее в 100-1000 раз выше активности конституционального изофермента. Максимальная скорость синтеза NO-радикалов макрофагами грызунов – 100 нмоль/ч на 1 мг клеточного белка, в пересчете на одну клетку это составляет около 10 миллионов молекул NO^\cdot в секунду [6]. Экспрессия индуцибельной NO-синтазы не ограничена только иммунокомпетентными клетками – макрофагами и гранулоцитами. В фибробластах, гладкомышечных клетках, гепатоцитах, нефроцитах, кардиомиоцитах, хондроцитах, β -клетках поджелудочной железы также выявляется указанный фермент [10,38], и они могут становиться эффективными источниками NO-радикалов.

Высокий уровень продукции NO-радикалов (локальная концентрация NO может возрастать более чем в 100 раз [6]) индуцибельной NO-синтазой приводит к неконтролируемой вазодилатации сосудов в очаге воспаления, в результате чего усиливается кровоснабжение, необходимое для удаления токсических продуктов, а в дальнейшем – для поступления нужных для репарации компонентов.

Увеличение продукции NO^\cdot может приводить, с одной стороны, к перераспределению белков из растворимого в мембранно-связанное состояние, что благоприятствует активации ферментных систем, участвующих в синтезе АТФ и процессах пролиферации (например, каскада реакций, контролируемых протеинки-

назой С) [22]. Эти механизмы лежат в основе адаптивных изменений при повышении функциональной нагрузки и/или гипоксии и соответствуют стадии мобилизации (активации) общего адаптационного синдрома [10]. С другой стороны, по мере накопления NO[•] и изменения соотношения между цАМФ и цГМФ в сторону повышения последнего, мобилизация сменяется ингибированием, что в итоге может приводить к развитию состояния дезадаптации (несобратимых повреждений).

Важный источник АФК при воспалении — фагоцитирующие клетки. Стимуляция фагоцитов приводит к развитию метаболического "взрыва", который сопровождается усилением окисления глюкозы и синтезом

O₂ в результате активации мембраносвязанной НАДФН-оксидазы [14,30]. На экспериментальной модели артрита, индуцированного у мышей перхроматом калия, было показано, что ингибиторы НАДФН-оксидазы (дефинилидоний и стауроспорин) в фагоцитирующих клетках снижали развитие воспалительного отека [29]. Аналогичный противовоспалительный эффект наблюдается при действии антибиотиков, способных ингибировать НАДФН-оксидазу (амикацина, цефалотина, цефалексина, доксициклина, ампициллина, амоксициллина, клиндамицина, рокситромицина, окситетрациклина, тетрациклина, рифампицина, фузидина) [7]. Поэтому экссудация во многом зависит от интенсивности и соотношения образования разных форм АФК, индуцирующих повреждение эндотелиоцитов, а также от состояния АО защиты эндотелия.

Эффективными модуляторами синтеза АФК фагоцитирующими клетками в очаге воспаления являются цитокины. Последние либо прямо воздействуют на генерацию АФК, либо активируют клетку таким образом, что ответ ее на последующие стимулы усиливается ("прайминг"). Цитокины, обладающие провоспалительным эффектом (гранулоцитарный и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующие факторы (Г-КСФ и ГМ-КСФ), фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), интерферон-γ, интерлейкины (ИЛ) -1, -2, -6, -8 и фактор активации тромбоцитов), праймируют фа-

гоциты и усиливают продукцию O₂ и NO[•] радикалов [25], в то время как противовоспалительные (росттрансформирующие факторы, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13) снижают синтез АФК. Предполагается, что механизм действия Г-КСФ, ГМ-КСФ и ИЛ-8 связан с активацией G-белков в нейтрофилах человека [1, 20]. ФНО-α и интерферон-γ прямо индуцируют экспрессию генов, кодирующих синтез тяжелой цепи (gp₉₁-phox) цитохрома b₅₅₈ и цитозольных факторов p₄₇-phox и p₆₇-phox НАДФН-оксидазной системы [1,13].

Примечательно, что регуляторное действие цитокинов при воспалении частично может реализовываться через активацию продукции АФК. Вместе с тем, последние сами способны индуцировать синтез некоторых цитокинов (в частности, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-2) [15,21].

Исследования на клеточных культурах показывают, что на АФК приходится от 20 до 90% (в зависимости от штамма бактерий) микробицидного потенциала фагоцитирующих клеток. Гранулоциты имеют на вооружении три эффективных ферментативных системы синтеза АФК: НАДФН-оксидазу, пероксидазы (миело-пероксидаза в нейтрофилах и эозинофильная пероксидаза в эозинофилах) и индуцибельную NO-синтазу [34]. В макрофагах преимущественно представлены НАДФН-оксидаза и NO синтаза; пероксидазы высвобождаются из клеток при трансформации моноцитов в макрофаги [6, 19]. Активация фагоцитов в зоне воспаления способствует (через АФК и гидролазы) элиминации собственных поврежденных клеток и бактериальных клеток, а выделение ИЛ-6 стимулирует секрецию печенью в кровь ограничителей деструкции антипротеаз и церулоплазмينا.

Выработка медиаторов воспаления резко возрастает при нарушении кислородного режима тканей (в

условиях ишемии, реперфузии, циркуляторных расстройств в стадии экссудации воспалительного процесса). Развивающаяся при этом тканевая гипоксия способствует усилению продукции провоспалительных цитокинов (в частности, ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8), АФК, активации циклооксигеназы-2 и связанного с ней арахидонового каскада [15,16,32,40]. Усиление синтеза NO в этих условиях происходит как за счет уже имеющегося фермента NO-синтазы, так и за счет увеличения синтеза последнего de novo [5, 28].

Повышенный уровень синтеза АФК индуцирует повреждение белков, липидов и нуклеиновых кислот. Модификация белков вызывает появление у них антигенных свойств; образующиеся иммунные комплексы, в свою очередь, стимулируют продукцию АФК фагоцитами.

В очаге воспаления происходит дегрануляция нейтрофилов и эозинофилов и высвобождается большее количество катионных белков, дефензинов, ферментов. Пероксид водорода в нетоксических концентрациях синергично с катионными белками индуцирует гибель клеток в культуре [6].

В настоящее время накопилось много данных, свидетельствующих об участии радикальных окислительных реакций в механизмах репаративной регенерации. Так, активные кислородные метаболиты необходимы на этапе трансляции синтеза белка [4].

В литературе отмечается, что АФК включаются в регуляцию клеточной регенерации уже в самом начале раневого процесса. Так, супероксидный анион-радикал усиливает митоген-индуцированную пролиферацию В-лимфоцитов: в низких концентрациях (когда в среде образуется 0,02 нмоль/мин O₂) стимулирует пролиферацию фибробластов в культуре, однако при высоких концентрациях (скорость образования 2 нмоль/мин) — ингибирует ее [6].

Характер регуляции пролиферативных процессов с участием АФК в высокой степени зависит от концентрации последних. Так, в концентрации 10⁶ М пероксид водорода усиливает пролиферацию фибробластов, а в концентрации 10³ М угнетает ее [6]. Синглетный кислород цитотоксичен, однако, как показано на культуре человеческих фибробластов, при действии O₂ экспрессируется мРНК интерстициальной коллагеназы, в то же время синтез тканевого ингибитора металлопротеиназ не изменяется. Это может быть причиной наблюдаемого при воспалении дисбаланса синтеза коллагеназы и ее ингибитора.

NO-радикалы ингибируют пролиферацию лимфоцитов, индуцированную T- и B-клеточными митогенами, поэтому высокий уровень их генерации макрофагами при некоторых инфекционных патологиях и травмах, а также в процессе роста аденокарциномы у крыс связывается с иммуносупрессией. Образующийся при стимуляции фагоцитов оксид азота также ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, клеток костного мозга и опухолевых клеток [26,39].

Предполагается, что в основе антипролиферативного действия NO[•] может лежать инактивация железосодержащих ферментов, отвечающих за биосинтез АТФ и репликацию ДНК (аконитазы, железосерных кластеров, цитохромов, рибонуклеотидредуктазы), либо повреждение ДНК [24,35]. NO[•] как и пероксид водорода ингибирует глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназу — ключевой фермент гликолиза и тем самым усиливает биоэнергетическую недостаточность [31].

Отметим, что процессы внутриклеточной регенерации в высокой степени энергозависимы. При снижении концентрации макроэргов на 50% почти полностью прекращается синтез РНК и белка даже в покоящейся клетке [3].

Нарушения пролиферативных процессов с участием NO[•] могут быть также связаны с опосредованным

пероксинитритом нитрозированием тирозина [23], что приводит не только к деструкции многих структурных и ферментных белков, но и к блокированию передачи митогенного сигнала в системе пострецепторного сопряжения, включающей в качестве компонента тирозиновую киназу.

Возможно также, что антипролиферативный эффект NO[•] опосредуется через регуляцию продукции определенных цитокинов, в частности ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, продуктов циклооксигеназного окисления, ингибирование синтеза которых хорошо коррелирует с увеличением уровня продукции NO[•] и внутриклеточного цГМФ [22,24].

Влияние СРО на репаративные процессы связывают также с инициацией пероксидного повреждения нуклеиновых кислот. В ядро АФК могут поступать в виде "криптокомплексов" (стабилизированные АФК) [11] или в виде липидных пероксидов (реагирующих с ионами переменной валентности) ядерной мембраны, которая может контактировать с хроматином [2] особенно при митозе. Наличие в ядре НАДФН, НАДФН-цитохром-Р₄₅₀(с)-редуктазы, ионов железа [9], миелопероксидазы (в ядре гранулоцитов), других оксидоредуктаз [12] создает условия соокисления компонентов ДНК.

Подвергаясь окислительной модификации, белки становятся более чувствительными к протеолизу. В них происходит окисление пероксида водорода сульфгидрильных групп в дисульфидные мостики, особенно в активных центрах ферментов (Na⁺/K⁺-АТФ-азы), окисление гидроксильных ароматических остатков аминокислот, окисление гидрофобных радикалов аминокислот с образованием оксогрупп, сшивание нитей белка путем образования димеров тирозина, сшивание нитей белка с нуклеиновыми кислотами, модификация пептидной группировки с ее разрывом. В большей степени повреждаются белки, содержащие металлы, в частности коллагеназа [33].

Приведенные примеры показывают, что развитие окислительного стресса при раневом воспалении является универсальным сигналом для репаративно-регенераторных процессов. Причем окислительный стресс средней интенсивности приводит к индукции клеточной пролиферации, а высокая интенсивность радикальных окислительных процессов ингибирует пролиферацию [34]; при этом мутагенное действие АФК может быть причиной злокачественного перерождения клеток или их апоптотической гибели [5,11].

Таким образом, отмечаемая в литературе важная роль окислительного метаболизма в патогенезе раневого процесса создает теоретические предпосылки для разработки современных методов фармакологической регуляции заживления ран.

Литература

1. Бахов Р.И., Александрова Л.З., Титов В.Н. и др. Нейтрофилы, их роль в регуляции метаболизма тканей // Усп. совр. биол. - 1987. - Т.104, Вып. 2. - С.281-296.
2. Губский Ю.И. Вільнорадикальні реакції у ядерному хроматині // Журн. АМН України. - 1995. - Т.1, №2. - С.216-229.
3. Деркачев Э.Ф. Биознергетика и стресс // Итоги координации исследований по теме "Регуляция энергетического обмена и устойчивость организма": К совместному совещанию стран-членов СЭВ и СФРЮ в 1975 г. по проблеме "Биознергетика и метаболизм митохондрий" - Луццо, 1975. - С.195-200.
4. Дмитриев Л.Ф. Малоновый диальдегид может контролировать клеточное деление на стадии репликации ДНК // Журн. эволюционной биохимии и физиологии. - 1992. - Т.28, №6. - С.720-730.
5. Малышев И.Ю., Монастырская Е.А., Смирин Б.В., Манухина Е.Б. Гипоксия и оксид азота // Вестн. РАМН. - 2000. - №9. - С.44-48.
6. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К. Окислительный стресс при воспалении // Усп. совр. биол. - 1997. - Т.117, Вып.2. - С.155-171.
7. Моругова Т.В., Лазарева Д.Н. Влияние лекарственных средств на свободно-радикальное окисление // Экспер. и клин. фармакол. - 2000. - №1. - С.71-75.

8. Перекисное окисление и стресс / В.А.Барабой, И.П.Брехман, В.Г.Голоткин, Ю.Б.Кудряшов. - СПб: Наука, 1992. -142 с.
9. Пескин А.В. Роль кислородных радикалов, образующихся при функционировании мембранных редокс-цепей в повреждении ядерной ДНК // Биохимия. - 1996. - Т.61, Вып.1. - С.165-170.
10. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Охотин В.Е., Косицын Н.С. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих. - М. Наука, 1998. - 159 с.
11. Середенин С.Б., Дурнев А.Д. Фармакологическая защита генома. - М.: ВИНТИ, 1992. - 162 с.
12. Сьякте Н.И., Сьякте Т.Г. Ферментативные активности ядерного матрикса // Биохимия. - 1994. - Т.59, Вып. 11. - С.1663-1674.
13. Шелеткин И.Е., Бокунов Е.В., Скутина И.Л., Наумов С.А. Активация раннего хемилюминесцентного ответа нейтрофилов человека совместной обработкой фактором некроза опухоли (ФНО-2) и кальциевым ионофором А 23187 //Бюлл. экп. биол. и мед. - 1991. - №2. - С.148-150.
14. Щербаков В.И. Фагоцитоззависимые механизмы воспаления и репаративной регенерации: Автореф. дис. - д-ра мед. наук.- Новосибирск, 1997 - 34 с.
15. Ali M.H., Schlidt S.A., Chandel N.S. et al. Endothelial permeability and IL-6 production during hypoxia: role of ROS in signal transduction // Am. J. Physiol. - 1999. - V.277. - №5, Pt 1. - P. L1057-L1065.
16. Bonazzi A., Mastugin V., Mielal P.A. et al. Regulation of cyclooxygenase-2 by hypoxia and peroxisome proliferators in the corneal epithelium // J. Biol. Chem. - 2000. - V. 275, №4. - P.2837-2844.
17. Cattell V., Jansen A. Inducible nitric oxide synthase in inflammation // Histochem. J. - 1995. - V.27, №10. - P 777-784.
18. Clancy R.M., Levortovsky D., Leszczynska-Piziak J. et al. Nitric oxide reacts with intracellular glutathion and activates the hexose monophosphate shunt in humans neutrophils // Proc. Nat. Acad. Sci USA. - 1994. - V.91, №9. -P.3680-3684.
19. Clark I.A., Rockett K.A., Gray K.M. et al. The capacity of TNF, IL-1 and IT to induce nitric oxide in vivo as a possible explanation for altered mental states in acute systemic disease. Abstr. of Keystone Symp. Mol. and Cell. Biol., Jan.25-Febr.8, 1992 // J. Cell. Biochem. - 1992. Suppl. 16B. - P.292.
20. Griffiths G.M. The cell biology of CTL killing //Curr. Opinion Immunol. - 1995. -V.7, №3. - P.343-348.
21. Halliwell B. Mechanisms involved in the generation of free radicals // Pathol. Biol. - 1996. - V.44, №1. P.6-13.
22. Ignarro L.J. Physiology and pathophysiology of nitric oxide // Kidney Internat. - 1996. - №55. Suppl. - P.S2-S5.
23. Ischiropoulos H., Zhu L., Chen J. et al. Peroxynitrite-mediated tyrosine nitration catalyzed by superoxide dismutase // Arch. Biochem. Biophys. - 1992. -V.298. №2. - P.431-437.
24. Jo T., Terada N., Takauchi Y. et al. Cytotoxic actions of cytokines on cultured mouse luteal cells are dependent of nitric oxide // J. Ster. Biochem. Mol. Biol. - 1995. - V.55, №3-4. - P.291-296.
25. Kiss H., Schneeberger C., Tschugguel W. et al. Expression of endothelial (type III) nitric oxide synthase in cytotrophoblastic cell lines: regulation by hypoxia and inflammatory cytokines // Placenta. - 1998. -V. 19, №8. - P. 603-611.
26. Kwon N.S., Stuehr D.J., Hathan C.F. Inhibition of tumor cell ribonucleotide reductase by macrophage-derived nitric oxide // J. Exp. Med. - 1991. - V.174, №4. - P.761-767.
27. Lewis R.S., Tamir S., Tannenbaum S.R., Deen W.M. Kinetic analysis of the fate of nitric oxide synthesized by macrophages in vitro // J. Biol. Chem. - 1995. - V.270, №49. - P.29350-29355.
28. Melillo G., Musso T., Sica A. et al. A hypoxiaresponsive element mediates a novel pathway of activation of the inducible nitric oxide synthase promoter // J. Exp. Med. - 1995. - V.182, №6. - P.1683-1693.
29. Miesel R., Kuvpiz M., Kroger H. Suppression on inflammatory arthritis by simultaneous inhibition of nitric oxide synthase and NADPH oxidase // Free Radical Biol. Med. - 1996. - V.20, №1. -P.75-81.
30. Molecular Aspects of Inflammation / Ed. H.Sies, L.Flohe, G.Zimmer. - Berlin, Heidelberg, N.Y.: Springer-Verlag. 1991. - 288 p.
31. Molina-y-Vedia L., McDonald B., Reep B. et al. Nitric oxide-induced S-nitrosylation of glyceraldehyde - 3 phosphate dehydrogenase inhibits enzymatic activity and increases endogenous ADP-ribosylation // J. Biol. Chem. - 1992. - V.267, №35. - P. 24929-24932.

32. Naldini A., Carraro F., Silvestri S., Bocci V. Hypoxia affects cytokine production and proliferative responses by human peripheral mononuclear cells // *J. Cell. Physiol.* - 1997. - V.173, №3. - P. 335-342.
33. Saari H., Suomalainen K., Lindy O. et al. Activation of latent human neutrophil collagenase by reactive oxygen species and serine proteases // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.* - 1990. - №3. - P.979-987.
34. Sies H., de Groot H. Role of reactive oxygen species in cell toxicity // *Toxicol. Lett.* - 1992. - №64-65. - P.547-551.
35. Spencer J.P., Whiteman M., Jenner A., Halliwell B. Nitrite-induced deamination and hypochlorite-induced oxidation of DNA in intact human respiratory tract epithelial cells // *Free Radic. Biol. Med.* - 2000. - V. 28, №7. - P. 1039-1050.
36. Srivasta S.K., Ansari N.N., Lin S. The effect of oxidants on biomembranes and cellular // *Mol. and Cell. Biochem.* - 1989. - №1-2. - P.149-157.
37. Szabo C., Zingarelli B., Oconnor M., Salzman A.L. DNA strand breakage, activation of poly(ADP-ribose) synthetase, and cellular energy depletion are involved in the cytotoxicity in macrophages and smooth muscle cells exposed to peroxynitrite // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* - 1996. - V.93, №5. - P.1753-1758.
38. Terada Y., Tomita K., Nonoguchi H., Marumo F. Polymerase chain reaction localization of constitutive nitric oxide synthase and soluble guanylate cyclase messenger RNAs in microdissected rat nephron segments // *J. Clin. Invest.* 1992. - V.90, №2. - P. 659-665.
39. Tidball J.G., St Pierre B.A. Apoptosis of macrophages during the resolution of muscle inflammation // *J. Leuk. Biol.* - 1996. - V.59, №3. - P. 380-388.
40. Xu Q., Ji Y.S., Schmedtje J.F. Sp1 increases expression of cyclooxygenase-2 in hypoxic vascular endothelium. Implications for the mechanisms of aortic aneurysm and heart failure // *J. Biol. Chem.* - 2000. - V. 275, №32. - P.24583-24589.
41. Zamora R., Grzesiok A., Weber H., Feelisch M. Oxidative release of nitric oxide accounts for guanylyl cyclase stimulating, vasodilator and antiplatelet activity of Piloty's acid: A comparison with Angeli's salt // *Biochem. J.* - 1995. - V. 312. - Part 2. - P.333-339.

Реферат

РОЛЬ ОКИСНОГО МЕТАБОЛИЗМУ В ПАТОГЕНЕЗІ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ

Костенко В.О., Кришталь М.В., Міщенко А.В., Оренчук Е.П., Щирич А.В., Хміль О.В.

Ключові слова: окисний метаболізм, активні форми кисню, рановий процес, загоєння ран.

У статті проаналізовано сучасні погляди на роль окисного метаболізму в патогенезі ранового процесу. Відзначається, що розвиток окисного стресу при рановому запаленні є універсальним сигналом для репаративно-регенераторних процесів. У той же час висока інтенсивність радикальних окисних процесів пригнічує проліферацію, причому мутагенна дія активних форм кисню може бути причиною злоякісного переродження кліток або їхньої апоптотичної загибелі. Зроблено висновок, що відзначена в літературі важлива роль окисного метаболізму в патогенезі ранового процесу створює теоретичні передумови для розробки сучасних методів фармакологічної регуляції загоєння ран.

Summary

ROLE OF OXIDATIVE METABOLISM IN PATHOGENY OF WOUND PROCESS

Kostenko V.A., Kryshchal' N.V., Mishchenko A.V., Orenchuk E.P., Shchirov A.V., Khmil' E.V.

Key words: oxidative metabolism, active forms of oxygen, wound process, wound healing.

The article focuses on the analysis of contemporary views up on the role of oxidative metabolism in the pathogeny of wound process. It is emphasized, that the development of an oxidative stress under wound inflammation is a universal signal for reparative-regenerative processes. At the same time the high intensity of radical oxidative processes inhibits proliferation, and the mutagenic action of the active forms of oxygen can cause a malignant degeneration of cells or their apoptotic death. It should be concluded that the important role of oxidative metabolism in the pathogeny of wound process, underlined in the literature, creates the necessary theoretical prerequisites for the development of modern methods of the pharmacological regulation of wound healing.

УДК: 616.24.3-007.61-02

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ЛЕГОЧНЫМ СЕРДЦЕМ

Треумова С.И.

Украинская медицинская стоматологическая академия МЗ Украины, г. Полтава

Проведен обзор литературы относительно функциональных и анатомических основ развития легочной гипертензии у больных с ХЛС на фоне хронической обструктивной патологии легких. Собственные исследования подтверждают значимость гиперкоагуляции, снижения антиоксидантной защиты, нарушений свободнорадикального окисления липидов, данных изучения оксида азота, эндотелина-1 в развитии легочной гипертензии у больных с ХЛС.

Ключевые слова: хроническое легочное сердце, легочная гипертензия, бронхиальная обструкция, гипоксия, эндотелиальная дисфункция.

Несмотря на многочисленные исследования отечественных и зарубежных авторов, проблема хронического легочного сердца (ХЛС) является одной из актуальных и нерешенных проблем клинической медицины, представляет большой теоретический и практический интерес [7, 5, 10, 20].

Под ХЛС следует понимать гипертрофию и дилатацию правых отделов сердца, возникающую в результате гипертензии малого круга кровообращения вследствие заболеваний бронхов и легких, поражений легочных сосудов или деформации грудной клетки [9].

Гипертензия в малом круге кровообращения является ведущим синдромом больных с ХЛС и, как определяют, [10] составляет самую неотложную проблему современной медицинской науки в пульмонологии.

Легочная гипертензия (ЛГ) является основной причиной развития ХЛС, способствует возникновению сердечной недостаточности (СН) у этих больных, ранней инвалидизации и смертности. Она постоянно наблюдается у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОЗЛ) и может быть латентной умеренной, значительной или резко выраженной.

Н.Р. Палеев, 1990, дополняя классификацию легочного сердца Б.Е. Вотчала, 1964, предлагает выделить три стадии ЛГ (транзиторную, стабильную и нестабильную с недостаточностью кровообращения), несколько отличающуюся от классификации ЛГ, предложенную в 1976 году Л.Ф. Коноплевым [4] (лабильная, стабильная и необратимая ЛГ со склерозом легочной артерии).

В.П. Сильвестров с соавт., 1991 [14] на основании результатов клинико-функциональных исследований