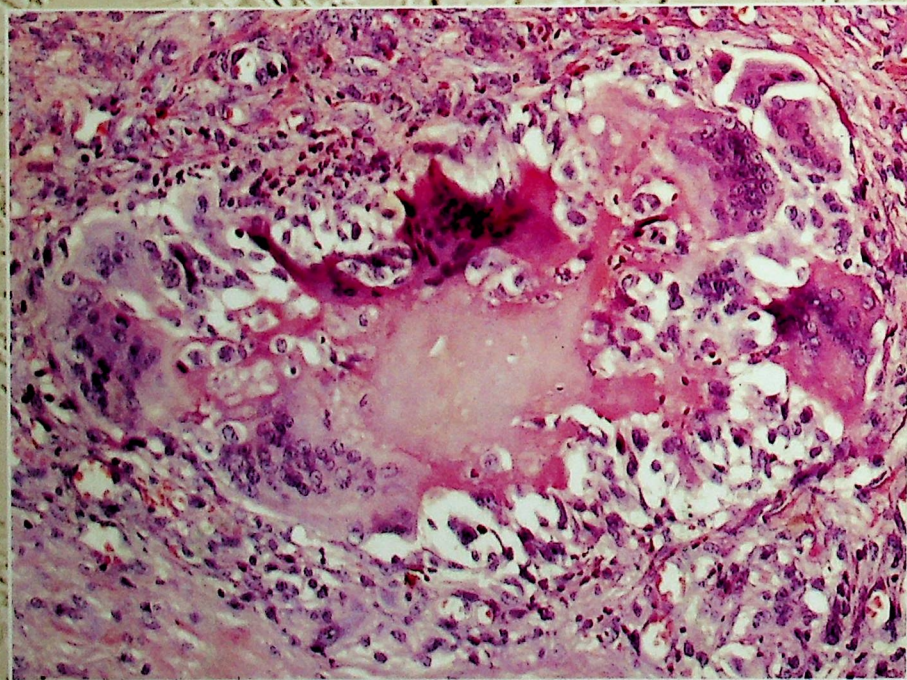


Асоціація патологів України
Запорізький державний медичний університет

ПАТОЛОГІЯ

Том 2, № 1
2005



Видавництво ЗДМУ
Запоріжжя, 2005



Свідоцтво про реєстрацію
КВ № 8390 від 03.02.2004р.

Рекомендовано до друку
Вченою радою Запорізького
державного медичного університету

Адреса редакції:

69035, Україна, м. Запоріжжя,
пр-т Маяковського, 26, ЗДМУ,
редакція журналу "Патологія",
тел./факс: (0612) 33-02-34,
<http://pathologia.zsmu.edu.ua/>
pathologia@zsmu.edu.ua

Зав. редакцією - Альохін С.І.,
літ. редактор - Альохіна Т.А.,
коректор - Вороніна В.І.

Підписано до друку 05.04.2005 р.

Формат 60x84¹/₈. Папір офсетний

Умов. друк. арк. 10,23

Тираж 600 прим. Зак. № 05/3

Оригінал-макет виконаний
в РВВ ЗДМУ,

69035, г. Запоріжжя,
пр-т Маяковського 26,
тел./факс: (0612) 33-02-34

Віддруковано в типографії

ТОВ "Колор Принт"

69071, м. Запоріжжя,
вул. Дєповська, 79А/24,
тел. (0612) 65-23-84

При передруці матеріалів посилання на
журнал "Патологія" обов'язкове.

Відповідальність за достовірність
наведених в публікаціях фактів, дат,
назв, імен, прізвищ, цифрових даних
несуть автори статей.

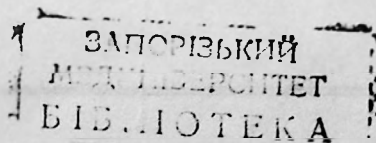
Відповідальність за інформацію
в рекламі несуть рекламодавці.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

головний редактор професор В.О. ТУМАНСЬКИЙ,
заступник головного редактора професор А.В. АБРАМОВ,
відповідальний секретар М.О. ОРЛОВСЬКИЙ,
секретар Л.І. БАРВІНСЬКА,
професор Ю.В. БИЦЬ (Київ),
професор К.О. ГАЛАХІН (Київ),
чл.-кор. АМН України, професор В.М. ЄЛЬСЬКИЙ (Донецьк),
професор О.К. ЗАГОРУЛЬКО (Сімферополь),
професор Т.Д. ЗАДОРОЖНА (Київ),
академік АМН, чл.-кор. НАН України, професор Д.Д. ЗЕРБИНО (Львів),
професор Ю.М. КОЛЕСНИК (Запоріжжя),
професор В.Ф. МИСЛИЦЬКИЙ (Чернівці),
академік НАН України, професор О.О. МОЙБЕНКО (Київ),
чл.-кор. НАН та АМН України, професор О.Г. РЕЗНИКОВ (Київ),
академік АМН, чл.-кор. НАН України, проф. А.М. РОМАНЕНКО (Київ),
професор Г.Г. СКІБО (Київ),
професор В.І. ФІЛІМОНОВ (Запоріжжя),
професор В.Г. ШЛОПОВ (Донецьк),
професор Г.А. ШИФРІН (Запоріжжя),
професор П.І. ЧЕРВЯК (Київ),
професор А.Ф. ЯКОВЦОВА (Харків)

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

професор В.В. БІКТИМІРОВ (Вінниця),
професор Я.Я. БОНДАР (Тернопіль),
професор І.В. ВАСИЛЕНКО (Донецьк),
професор О.С. ГАВРИШ (Київ),
професор А.П. ГАСЮК (Полтава),
професор С.Г. ГИЧКА (Київ),
професор А.І. ГОЖЕНКО (Одеса),
професор А.І. ДАНИЛЕНКО (Одеса),
професор М.А. КЛИМЕНКО (Харків),
професор І.М. МИХАЙЛЮК (Івано-Франківськ),
професор Ю.О. ПОСПІШІЛЬ (Львів),
професор О.С. РЕШЕТНИКОВА (Луганськ),
професор В.Д. САДЧИКОВ (Харків),
професор В.П. СІЛЬЧЕНКО (Київ),
професор О.С. СТУПІНА (Київ),
професор В.П. ТЕРЕЩЕНКО (Київ),
професор В.О. ШАВРІН (Запоріжжя),
професор І.С. ШПОНЬКА (Дніпропетровськ)



Огляди літератури

И.Ф. Беленичев, О.В. Ганчева
Сигнальная роль активных форм кислорода в регуляции физиологических функций

Лекції

В.А. Туманский
Селективная гибель специализированных клеток

Оригінальні дослідження

О.П. Нецчерет
Вазопресин та нейро-гормональна регуляція функції серця, коронарного і системного кровообігу

А.Ф. Яковцова, И.А. Тихая, Г.И. Губина-Вакулук
Цианобактерии водоемов и экологический стресс

В.П. Терещенко, В.А. Піциков, С.Г. Гичка, В.О. Сушко, О.М. Науменко, Г.Г. Задорожна
Складові алгоритму патоморфологічної діагностики хронічних обструктивних захворювань легень

А.К. Загорулко, О.В. Беловицкий, О.Ю. Скребкова
Динамика морфологических изменений в легких при острой алкогольной интоксикации в эксперименте и у человека

В.В. Проценко, И.Н. Троицкая, Л.В. Скорода
Гистологические особенности гигантоклеточной опухоли

И.А. Колесникова
Связь макроскопической формы рака желудка и его стромального компонента

И.В. Василенко, Р.Б. Кондратюк, Б.Б. Брук, Ю.К. Гульков, Н.А. Запорожченко
Эндокринная дифференцировка в опухолевых клетках и клеточная инфильтрация стромы в раке желудка

Я.І. Виговська, В.Л. Матлан, С.В. Новак, В.А. Барілка, І.Г. Гіпп, В.А. Піддубняк, Н.А. Володько, Б.Т. Білинський, В.Є. Логінський
Рівень фактора некрозу пухлин і трансформуючого фактора росту бета 1 та зміни у системі гемостазу у хворих на злоякісні лімфоми та рак шлунка

Т.П. Сегеда, В.П. Терещенко
Динаміка структурних перетворень ендотеліального шару гемомікросудин слизової оболонки бронхів в учасників ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи

Г.И. Губина-Вакулук, А.М. Шай, И.И. Яковцова
Меланотропоциты и адренотропикотропоциты умерших с ишемическим инфарктом головного мозга

Literature review

4 *I.F. Belenichev, O.V. Gancheva*
The signal role of active forms of oxygen in regulation of physiological functions

Lectures

10 *V.A. Tumanskiy*
Selective death of specialized cells

Original research

19 *A.P. Neshcheret*
Arginine-vasopressin and neurohormonal regulation of heart function, coronary and systemic blood flow

23 *A.F. Yakovtsova, I.A. Tichaya, G.I. Hubina-Vaculick*
Cyanobacteria of reservoirs and ecological stress

28 *V.P. Tereshchenko, V.A. Pisthikov, S.G. Gichka, V.O. Sushko, O.M. Naumenko, G.G. Zadorojna*
Algorithm constituents of pathomorphologic diagnostics of chronic obstructive pulmonary diseases

32 *A.K. Zagorulko, O.V. Belovitsky, O.J. Skrebkova*
The dynamic of morphological changes in lungs at acute alcoholic intoxication in experiment and in human

37 *V.V. Protsenko, I. N. Troitskaya, L.V. Scoroda*
Histological features of giant-cell tumor

41 *I.A. Kolesnikova*
Connection between macroscopical forms of gastric cancer and its stromal component

46 *I.V. Vasilenko, R.B. Kondratyuk, B.B. Bruk, J.K. Gulkov, N.A. Zaporozhchenko*
Neuroendocrine differentiation of tumor cells and cell infiltration of stroma in gastric cancer

51 *Ya.I. Vygovska, V.L. Matlan, S.V. Novak, V.A. Barilka, I.G. Hipp, V.A. Piddubnyak, N.A. Volodko, B.T. Bilynsky, V.E. Loginsky*
Tumor necrosis factor and transforming growth factor beta 1 levels and hemostatic abnormalities in patients with malignant lymphomas and gastric cancers

57 *T.P. Segeda, V.P. Tereshchenko*
Dynamics of hemomicrovessels endothelium structural transformations in bronchial mucosa in Chernobyl accident consequences liquidators

62 *H.I. Hubina-Vaculick, A.M. Shay, I.I. Yakovtsova*
Melanotropocytes and adrenocorticotropicocytes from died patients with ischemic infarction of a brain

Оригінальні дослідження

Л.В. Дегтярьова, Т.П. Сегеда, О.О. Воровський
Структурні основи грижоносійства у хворих похилого віку

Н.В. Туманская, Л.М. Полищук, А.И. Денисов, В.А. Туманский, Т.П. Кузнецова

Возможности ультразвукового и цитологического исследования в дифференциальной диагностике опухолей, дисгормональных гиперплазий и воспалительных заболеваний молочных желез при скрининговых обследованиях женщин

Сучасні технології лікування

Г.А. Шифрин, М.Л. Горенштейн

Перитонит: биологические реакции организма, анестезиологическое обеспечение и интенсивная терапия

Наукове життя та хроніка

Всеукраїнська конференція з міжнародним представництвом "Нейроендокринні і імунні механізми регуляції гомеостазу в нормі та патології".

(18-19 травня 2005 року, м. Запоріжжя)

Всеукраїнська конференція з міжнародним представництвом "Критичні стани: патогенез, діагностика, сучасні методи лікування"

(28-29 вересня 2005 року, м. Запоріжжя)

Original research

66 *L. Degtiarova, T. Segeda, O. Vorovskiy*
Structural bases of hernia in aged patients

71 *N.V. Tumanskaya, L.M. Polischuk, A.I. Denisov, V.A. Tumanskiy, T.P. Kuznetzova*
The potentialities of ultrasonic and cytologic research in differential diagnostics of tumours, dishormonal hyperplasias and inflammatory diseases of breast at the screening examinations of women

New treatment modes

74 *G.A. Shifrin, M.L. Gorenshteyn*
Peritonitis: biological reactions of organism, anesthesia and intensive care

Scientific activities and current events

87 All-Ukrainian conference with international representation "Neuroendocrinal and immune mechanisms of homeostasis regulating in normal and pathological states"
May 18-19, Zaporozhye

88 All-Ukrainian conference with international representation "Critical states: diagnostics, new treatment modes"
September 28-29, Zaporozhye

И.Ф. Беленичев, О.В. Ганчева

**Сигнальная роль активных форм кислорода
в регуляции физиологических функций**

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: активные формы кислорода • регуляция • вторичные посредники

В условиях нормальной жизнедеятельности клетки биоэнергетическими и нейрохимическими системами образуется и антиоксидантной системой регулируется необходимое количество активных форм кислорода (АФК), которые имеют важное значение для нормального функционирования клетки и обеспечения адекватности физиологических реакций, а именно: экспрессии генов, синтеза белка, регуляции клеточного метаболизма и локальной гемодинамики. Подобный взгляд на роль АФК в жизнедеятельности клетки дает им роль полноправного представителя семейства вторичных месенджеров наравне с ионами Ca^{2+} , циклическими нуклеотидами, регуляторными белками и другими факторами, которые обеспечивают адекватную реакцию клетки на изменение условий окружающей среды.

Сигнальна роль активних форм кисню в регуляції фізіологічних функцій

І.Ф. Беленічев, О.В. Ганчева

За умов нормальної життєдіяльності клітини біоенергетичними та нейрохімічними системами утворюється та антиоксидантною системою регулюється необхідна кількість активних форм кисню (АФК), які мають важливе значення для нормального функціонування клітини та забезпечення адекватності фізіологічних реакцій, а саме: експресії генів, синтезу білку, регуляції клітинного метаболізму і локальної гемодинаміки. Подібний погляд на роль АФК в життєдіяльності клітини надає їм роль повноправного представника сімейства вторинних месенджерів нарівні з іонами Ca^{2+} , циклічними нуклеотидами, регуляторними білками та іншими факторами, які забезпечують адекватну реакцію клітини на зміну умов навколишнього середовища.

Ключові слова: активні форми кисню, регуляція, вторинні посередники

Патологія. – 2005. – Т.2, №1. – С.4-9

The signal role of active forms of oxygen in regulation of physiological functions

I.F. Belenichev, O.V. Gancheva

In the normal life activity of cells the bioenergetic and neurochemical systems produce the definite quantity of active forms of oxygen (AFO). This process is controlled by antioxidant system. The AFO is very important for the normal function and an adequate physiological reactions such as: an expression of genes, protein synthesis, regulation of cells metabolism and local blood circulation. According to such view the role of AFO in the life activity of cells AFO can be considered the representative of second messengers, such as: ionized calcium, cyclic nucleotides, regulatory proteins and other factors that help the cells to react properly on the changes of environment.

Key words: active forms of oxygen • regulation • second messengers

Pathologia. 2005;2(1):4-9

За последнее десятилетие значительно возрос интерес физиологов, биохимиков, фармакологов и клиницистов к роли активных форм кислорода (АФК) в развитии процессов свободно-радикального окисления. Исследования, проведенные в конце XX столетия, показали, что патогенез наиболее распространенных заболеваний человека (патология сердечно-сосудистой, эндокринной системы, дыхания, злокачественные образования) имеет четко выраженную свободно-радикальную фазу в своем патогенезе. При этом было установлено, что АФК выступают в роли инициаторов свободно-радикального окисления, вызывают окислительную модификацию липидов, белков, нуклеиновых кислот и, в дальнейшем, приводят к гибели клетки [15]. Вместе с тем было показано, что определенное количество АФК образуется нейрохимическими и биоэнергетическими системами клетки в нормальных условиях, играя определенную роль

в ее жизнедеятельности [13,24,40]. До недавнего времени полезную роль АФК ограничивали лишь бактерицидной функцией, которую играет супероксид-анион, продуцируемый НАДФ-оксидазой, и гипохлорид-анион, продуцируемый миело- H_2O_2 -пероксидазой. [8,13,34].

В последние годы, особенно после открытия роли оксида азота (NO) в регуляции физиологических функций, появились экспериментальные данные об участии АФК в экспрессии генов, синтезе белка, регуляции клеточного метаболизма и локальной гемодинамики [2,27,32,44]. Однако в связи с многообразием видов АФК, путей их образования и механизмов реализации их физиологических эффектов, не существует общепринятой точки зрения относительно роли этих биологически активных молекул в жизнедеятельности клетки.

В данной работе авторами была предпринята по-

Таблица 1. Основные виды активных форм кислорода

Table 1. The main active oxygen species

Вид АФК	Химический символ	Время полужизни, сек. (при T=37°C)	Свойства
Супероксид-радикал	$O_2^{\cdot -}$	10^{-6}	Хороший восстановитель, умеренный окислитель. Обладает свойствами внутриклеточного мессенджера: сигнальный механизм при взаимодействии различных подтипов глутаматных и аспартатных рецепторов, регуляция активности хлорных каналов, индукция образования пор в митохондриальной мембране. Участвует в окислительной модификации SH и NH ₂ -групп низкомолекулярных соединений. Вазоконстриктор. Антисептик
Гидроксил-радикал	OH^{\cdot}	10^{-9}	Мощный окислитель. Чрезвычайно активен в реакциях акцепции, донирования и переноса электронов. Участвует в окислительной модификации нуклеиновых кислот, белков, липидов, простагландинов. Диффундирует на очень малые расстояния.
Перекись водорода	H_2O_2	10-100	Оксидант, характеризуется малыми скоростями взаимодействия с органическими субстратами. Обладает высокой диффузной способностью. Обладает свойствами мессенджера: активация факторов транскрипции NF-kappa B, AP-1, редокс регуляция экспрессии генов.
Синглетный кислород	O_2^{\cdot}	10^{-6}	Мощный окислитель
Молекулярный кислород	O_2	$>10^2$	Умеренный окислитель
Пероксильный радикал	ROO^{\cdot}	10^{-2}	Характеризуется низкой окислительной активностью по сравнению с OH^{\cdot} , но более высокой диффузией. Участвует в регуляции гемодинамики. Вазодилатор.
Алкоксильный радикал	RO^{\cdot}	10^{-6}	Эффективен при взаимодействии с липидами, приводит к их окислительной модификации. Окислительные свойства на уровне OH^{\cdot} .
Монооксид азота	NO^{\cdot}	10^{-3}	Умеренный окислитель, хорошо диффундирует, хороший восстановитель. Обладает свойствами медиатора, вторичного мессенджера или нейромодулятора. Участвует в образовании межнейронных контактов, вазодилатор, экспрессии генов, иммуногенезе, активации гуаниловой циклазы.
Пероксинитрит	$ONOO^-$	10^{-7}	Мощный окислитель. Участвует в реакции нитрования белкового тирозина, окислении SH-групп и металлопротеинов, разрыве цепей ДНК, активирует поли-(АДФ-рибоза)-полимеразу, регулирует уровень внутриклеточного НАД. Характеризуется более низкой, чем у NO^{\cdot} , но более высокой, чем у OH^{\cdot} диффузной способностью.
Гипохлорит	OCl^-	10^{-6}	Мощный окислитель. Характеризуется более высокой, чем у $ONOO^-$ диффузной способностью, участвует в окислении сульфоновых и дисульфоновых групп белков и ДНК, хлорировании тирозина. Является редокс-регулятором клеточного сигнала через тирозинкиназу.

пытка классифицировать наиболее известные активные формы кислорода, выделить основные пути их синтеза, а также охарактеризовать особенности их участия в регуляции физиологических функций.

Особенности строения молекулы кислорода (два неспаренных электрона с параллельным расположением их спинов) приводят в ходе взаимодействия с окисляемыми им соединениями к образованию коротко живущих комплексов – активных форм кислорода [16]. В настоящее время выделяют десять видов АФК, имеющих разную реакционную способность, характеризующихся различным временем жизни и выпол-

няемыми физиологическими функциями (табл. 1). Образующиеся под контролем антиоксидантной системы АФК могут инициировать образование вторичных мессенджеров (NF-kB, AP-1, JNK) [8,36], которые регулируют функциональную активность клетки. При этом образование одних АФК сопряжено с образованием других (рис. 1).

К настоящему времени достаточно четко описаны пути образования АФК при различных патологических состояниях, ведущих к активации свободно-радикального окисления. Эти процессы мы характеризуем как процессы нерегулируемого образования

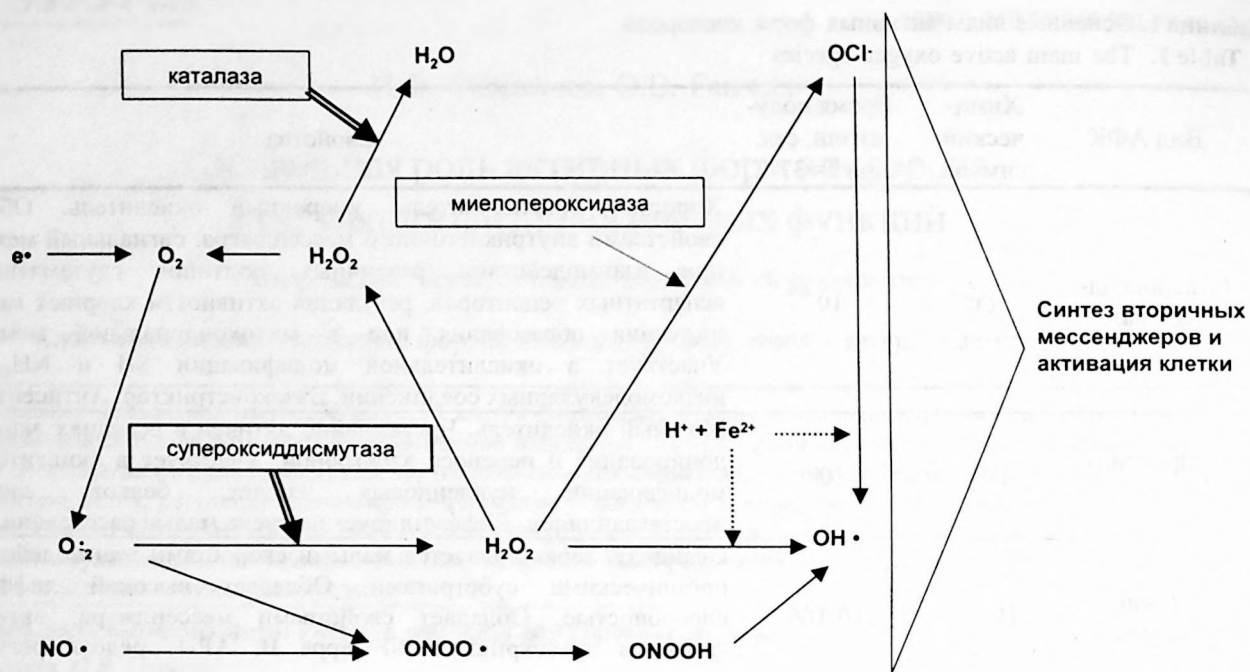


Рис. 1 Взаимодействие между активными формами кислорода в клетке
 ⇒ участие в регулируемом образовании активных форм кислорода
 ⇒ участие в нерегулируемом образовании активных форм кислорода

АФК. В данной работе мы уделим внимание основным путям регулируемого образования АФК, наблюдаемого в условиях нормальной жизнедеятельности клетки.

В физиологических условиях АФК образуются:

- в дыхательной цепи митохондрий в небольшом количестве (до 100 пМоль) вследствие «утечки» 5-10% электронов. В этом случае образуется, в основном, супероксид-радикал [26]. Скорость образования супероксид-радикала ($O_2^{\cdot -}$) в митохондриях находится в прямой зависимости от степени сопряженности дыхательной цепи. Ферментативные комплексы дыхательной цепи митохондрий, которые генерируют $O_2^{\cdot -}$ (НАДФ-зависимая дегидрогеназа, НАД-зависимая убихинонредуктаза) могут активироваться при физических нагрузках — мышечное сокращение, энергозависимые процессы в почках, трансмембранные процессы и т.д. [14,18];

- в процессе активации НАД(Ф)Н-оксидазы [34]. Экспрессия этого фермента характерна для фагоцитирующих клеток крови (нейтрофилы, эозинофилы, макрофаги), эндотелиальных клеток, хондроцитов и астроцитов. НАД(Ф)Н-оксидаза катализирует одноэлектронное восстановление O_2 , принимая восстановленный эквивалент от НАДН или НАДФ [11,16,17, 42]. Активация НАД(Ф)Н-оксидазы происходит под действием цитокинов (INF- γ , TNF- β , IL-1 β , некоторые ростовые факторы) [19] и сопровождается образованием $O_2^{\cdot -}$ и H_2O_2 ;

- при синтезе простагландинов как при циклоок-

сигеназном пути - в процессе превращения PgG_2 в PgH_2 (пероксидазная функция PgH -синтазы), так и при липооксигеназном пути - в процессе превращения гидроперекиси арахидоновой кислоты в оксикислоту. Этот процесс контролируется рядом пептидных гормонов (ангиотензин), цитокинов (TNF- β) и ростовых факторов (PDYF) [18,25,43];

- системой миелопероксидаза- H_2O_2 -галогены (Cl^- , Br^- , I^-), которая запускается вследствие активации фагоцитоза и приводит к образованию $O_2^{\cdot -}$, OCl^- и OH^{\cdot} [20];

- при спонтанном или катализируемом MAO окислении допамина и адреналина. При спонтанном окислении образуется $O_2^{\cdot -}$, а при катализируемом MAO - H_2O_2 [17];

- при активации глутаматных рецепторов. Так, активация NMDA-подтипа глутаматных рецепторов на постсинаптической мембране синапса, приводит к открытию каналов, проницаемых для Ca^{2+} (входящий ток) и K^+ (выходящий ток) [14]. Следствием активации этих рецепторов является внутриклеточная продукция АФК - $O_2^{\cdot -}$ и OH^{\cdot} , а последствием активации Ca^{2+} -зависимой NO-синтазы - NO^{\cdot} [34];

- при активации АМРА/каинатных рецепторов, в основе которого лежит как Ca^{2+} -зависимые механизмы, так и митохондриальные источники [16,27,32,45];

- во время синтеза NO^{\cdot} , который синтезируется из гуанидинового атома азота и L-аргинина синтазой оксида азота (NOS), которая присоединяет молекулярный кислород до конечного атома азота в гуани-



Рис. 2 Роль АФК в регуляции экспрессии генов и синтеза белка

диновой группе L-аргинина. NOS образует также конечный неактивный продукт L-цитрулин.

Следовательно, образование небольших (физиологических) количеств АФК генерируется биоэнергетическими и нейрохимическими системами клеток [5, 36]. При этом АФК выполняют функции вторичных мессенджеров и могут обеспечивать адаптацию клетки к изменяющимся условиям функционирования. Сигнальная функция АФК четко проявляется в поддержании вазоконстрикторно-вазодилатационного баланса, обуславливающего гетерогенность органного кровотока [25,27]. Так, NO[•] участвует в регулировании процессов вазодилатации посредством регуляции концентрации цАМФ в клетках эпителия. O₂^{•-} участвует в регуляции процесса вазоконстрикции [12], не оказывая прямого действия на гладкомышечные клетки сосудов, но инактивируя NO[•], H₂O₂ и OH⁻, которые, напротив, индуцируют вазодилатацию. Предполагается, что NO[•], H₂O₂ и OH⁻ могут оказывать прямой эффект на миоциты, активируя гуанилатциклазу, или стимулировать высвобождение из эндотелия непростаноидного релаксирующего фактора [7,24,32]. Кроме того, O₂^{•-} способен активировать синтез iNOS-синтазы, посредством активации синтеза цитокинов,

тем самым повышая уровень NO [7]. Достаточно полно изучена сигнальная роль АФК при взаимодействии различных подтипов глутаматных рецепторов [13,14,16,20,36]. Так, показано, что, АФК, образованные в результате активации NMDA-рецепторов, окисляют -SH-группы в фенциклидиновом и глутаминовом сайте этих рецепторов и приводят к подавлению их функции, что является примером обратной связи, которая привела к формированию представлений о redox-регуляции ионотропных рецепторов. Согласно redox-гипотезе, баланс между прооксидантами и оксидантами в нейрональной клетке управляет долговременной памятью и процессом обучения. АФК (O₂^{•-} и NO[•]) способны регулировать взаимодействие ионотропных и метаболитотропных глутаминовых рецепторов в процессе функционирования (АФК генерируемые в результате активации NMDA-рецепторов модулируют активность метаболитотропных рецепторов, что препятствует росту АФК, вызываемому активацией NMDA-рецепторов) [1,3,37]. Эти взаимодействия лежат в основе синаптической пластичности, изменяя способность связывания лиганда, образования вторичных мессенджеров, активность регуляторных ферментов [5,13, 26].

АФК способны регулировать активный трансмембранный ионный транспорт, за счет модификации мембранных ферментов и белков, входящих в структуру ионных каналов. Так, обратимое окисление SH-группы Na⁺/K⁺-зависимой-АТФазы, под действием АФК наблюдается понижение сродства к субстрату и подавление активности этого фермента. Ингибирующим действием на Na⁺/K⁺-зависимую-АТФазу обладают и образовавшиеся в клетке комплексы NO с низкомолекулярными тиолами, содержащие Fe²⁺. Сам NO[•] оказывает активирующее действие. АФК способны регулировать ионный транспорт, модулируя ионные каналы [11]. В механизме этого процесса лежит способность АФК окислять SH- и NH₂-группы белковых структур ионных каналов, тем самым, меняя их активность [11]. Известно, что O₂^{•-} может активировать Cl⁻ и K⁺-каналы, регулируя электрическую активность клеток и обратный захват медиатора [38].

В эпителиальных и фагоцитирующих клетках крови под действием АФК происходит индукция некоторых интерлейкинов и хемокинов – IL-8, MIP-1α [29]. В клетках эндотелия, хрящевой и соединительной ткани АФК активируют экспрессию стромелизина, коллагеназы-3 и других металлопротеиназ, тем самым регулируя состояние межклеточного матрикса [10,21, 40]. АФК оказывают сигнальную роль в регуляции синтеза эритропоэтина, антиоксидантных ферментов, NO-синтазы, ростовых факторов [1,41]. В условиях дозируемого, регулируемого антиоксидантной системой, повышения уровня АФК происходит активация экспрессии редокс-чувствительных генов, ответственных за синтез ряда белков, необходимых для нормального функционирования клетки [27]. Судя по-всему, это

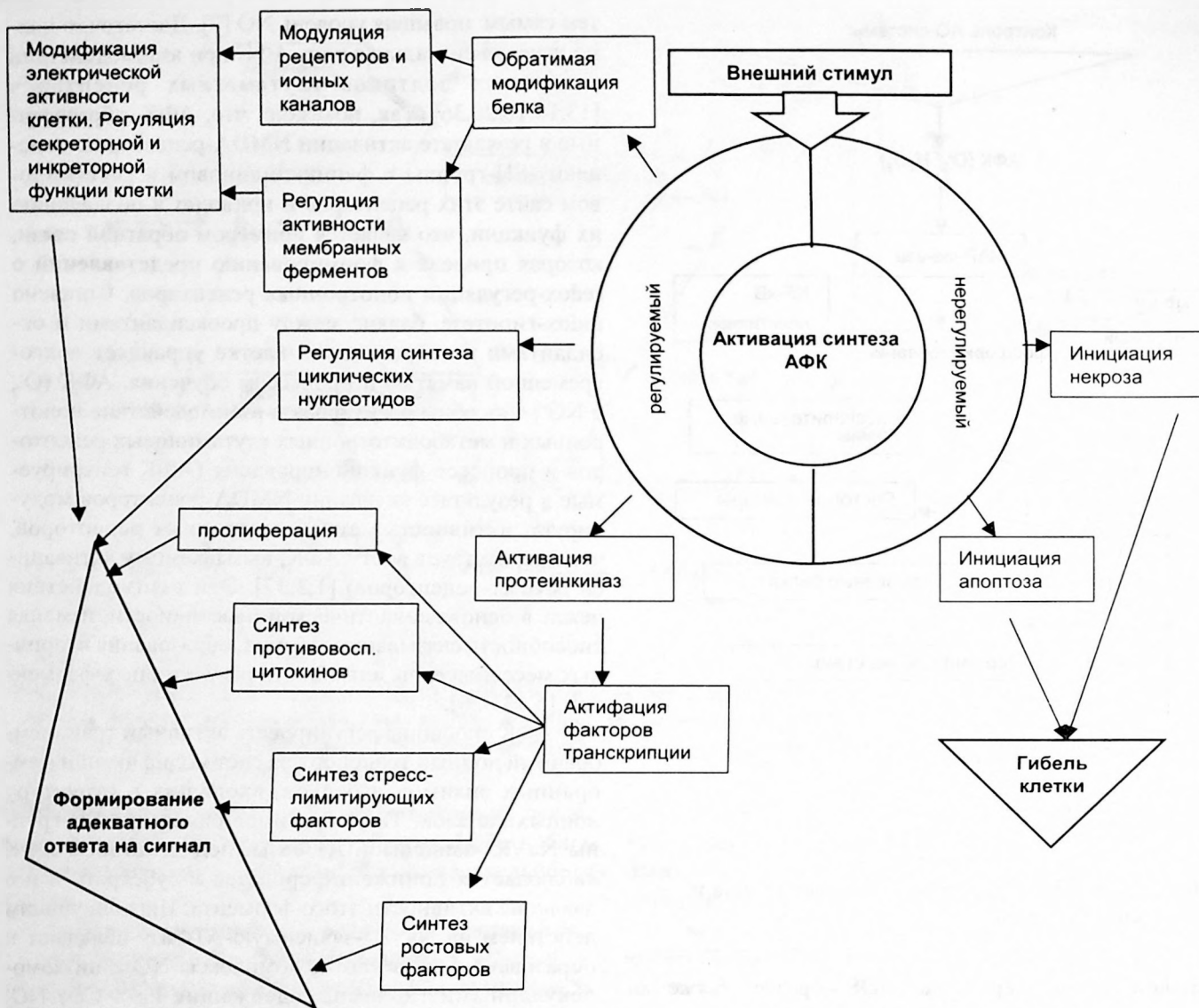


Рис. 3 Регуляция клеточной функции под действием активных форм кислорода

происходит на уровне транскрипции генов. АФК способны модулировать этот эффект посредством активации MAP-киназного каскада, регулируя активность двух глобальных транскрипционных факторов NF-κB, AP-1 и ATF-2 (рис. 2).

Активация MAP (Mitogen-Activated Protein) – киназ под действием АФК начинается с активации редокси-зависимой киназы ASK1 (Apoptosis Signal Regulating Kinase -1). Эта киназа, входящая в группу MAP 3K, контролирует каскады MAP-киназ p38 и JNK [21,30]. Активность ASK1 зависит от тиоредоксина - низкомолекулярного белка (12 кДа), поддерживающего клеточные белки в активном состоянии [6,39].

В зависимости от состояния SH-группы, тиоредоксин находится либо в окисленном, либо в восстановленном состоянии. В восстановленной форме тиоредоксин связывается с ASK1, тем самым ингибируя его. При дозированном повышении АФК ($O_2^{\cdot-}$, H_2O_2) SH-группа тиоредоксина превращается в S-S-группу и он переходит в окисленную форму и диссо-

циируется из комплекса с ASK1, тем самым наблюдается активация ASK1. Этот процесс обратимый, и под действием глутатиона, метионина или цистеина тиоредоксин восстанавливается [10].

Таким образом, тиоредоксин довольно чувствителен к изменению равновесия АФК/антиоксиданты и является внутриклеточным буфером АФК.

Активная киназа ASK1 посредством активации киназ MKK3, MKK6, MKK7, SEK1 активирует p38 и JNK. Каскад JNK наиболее чувствителен к АФК, действие которых вызывает продолжительную (несколько часов) активацию этого фермента. Избыток АФК (OH^{\cdot} , NO^{\cdot}) способен ограничивать активность MAP-киназ [9,15,22,28,30]. JNK фосфорилирует и активирует фактор транскрипции – AP-1, а p38-киназа активирует фактор транскрипции ATF-2. Кроме того, активная форма киназы ASK1 активирует I-κB-киназу, которая фосфорилирует I-κB (ингибитор NF-κB) в результате чего происходит активация фактора транскрипции NF-κB [13]. Кроме АФК зависимой ASK1 в активации NF-

кВ принимают участие еще семь киназ (NIK, IRAK, MEKK 1, PKR, PKB, PUCe и PUCq), которые активируются свободными жирными кислотами, липополисахаридами, интерлейкинами, TNF- β , HIF-1 [15,23,31,35,46]. Подобная редоксизависимая активация факторов транскрипции дает пример многоуровневого регуляторного действия АФК на жизнедеятельность клетки.

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что в условиях нормальной жизнедеятельности клетки биоэнергетическими и нейрохимическими системами образуется определенное и регулируемое антиоксидантной системой количество АФК, необходимое для нормального функционирования и обеспечения адекватности физиологических реакций (рис. 3). Подобный взгляд на роль АФК в жизнедеятельности клетки отводит им роль полноправного представителя семейства вторичных мессенджеров наравне с ионами Ca²⁺, циклическими нуклеотидами, регуляторными белками и другими факторами, обеспечивающими адекватную реакцию клетки на изменение окружающей среды. И только в том случае, если клетка неспособна к адекватной реакции, сигнальная система АФК запускает каскад реакций, вызывающих устранение этой клетки из жизни по типу некроза или апоптоза.

Литература

1. Авдонин П.В., Ткачук В.А. Рецепторы и внутриклеточный кальций. - М.: Наука, 1994. - 295с.
2. Беленичев И.Ф., Левицкий С.Л., Губский Ю.И. // Современные проблемы токсикологии. - 2002. - №4. - с.9-14.
3. Болдырев А.А. // Бюлл. экспер. биол. мед. - 2000. - Т.130, №9. - С. 244-251.
4. Викторов И.В. // Вест. РАМН. - 2000. - №4. - С. 5-9.
5. Высоцкий А.Л., Высоцкий Д.Л., Гуданова Т.А. и др. // Росс. физиол. журн. - 1998. - Т.84, №3. - С. 157-162.
6. Турпаев К.Т. // Биохимия. - 2002. - Т. 67. - С. 339-352.
7. Охотин В.Е., Калинин С.Г., Дудина Ю.В. // Успехи физиол. Наук. - 2002. - Т. 33, № 2. - С. 41-55.
8. Allan S.M. // Ann M.Y. Acad. Sci. - 2000. - Vol. 917, №4. - P. 84-94.
9. Baechurin S.O., Grigoriev V.V., Drany O.A. et al. // J. Neurochem. - 1999. - Vol. 73, № 3, - P. 143-153.
10. Brinton R.D., Chen S., Montoga M. et al. // Maturital. - 2000. - Vol. 34, № 2. - P. 35-52.
11. Boldyew A., Bulygina E., Yuneva M. // Ann. NY Acad. Sci. - 2003. - Vol. 986. - P. 611-612.
12. Bozhurt B., Torre-Amion G., Warren M.S. et al. // Circulation. - 2001. - Vol. 103, № 4. - P. 1044-1047.
13. Corten S. // J. Neurochem. - 2000. - Vol. 75, № 1. - P. 1986-1996.
14. Chandra M., Surendra K., Kapoor P.K. // Bull. Chem. Farm. - 2000. - Vol. 139, № 4. - P. 149-152.
15. Chan W.N., Yu S.S. // Biochem.J. - 2002. - Vol.351, № 3. - P.221-232.
16. Dubal S., Wilson M.E., Wise P.M. // Alzheimer's Disease Reviews. - 1999. - Vol. 4, № 11. - P. 1-9.
17. Evans P.N. // Br. Med. Bull. - 1999. - Vol. 49, № 4. - P. 577-587.
18. Ferrer I., Blanco R., Gutillas B. // Europathol. Appl. Neurobiol. - 2000. - Vol. 26, № 5. - P. 424-430.
19. Floyd R.A. // PSEBM. - 1999. - Vol. 222. - P. 236-245.
20. Gladilin S., Bidmon H.S., Divanaeh A. et al. // Arch. Biophys. - 2000. - Vol. 380, № 2. - P. 237-242.
21. Gouros G.K., Xu H., Gross R.S. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. - 2000. - Vol. 82, № 1. - P. 1201-1205.
22. Helboch H.J., Bechuran U.B. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1998. - Vol. 95, № 1. - P. 288-293.
23. Hyang J., Agus D.B., Winfree C.J. // Proc. Natl. Acad. USA. - 2001. - Vol. 98, № 20. - P. 11720-11724.
24. Inanami O., Huvobara M. // Free Radic. Res. - 2001. - Vol.32, №9. - P. 2149-2154.
25. Kiss J.P., Vizi E.S. // Trends Neurosci. - 2001. - Vol. 24, № 1. - P. 211-215.
26. Kruk I., Michalska T., Lichszeld K. et al. // Chemosphere. - 2000. - Vol. 41, № 11. - P. 1059-1064.
27. Lipton P. // Physiol. Rev. - 1999. - Vol. 79, № 4. - P. 1431-1568.
28. Marnett L.S. // Carcinogenesis. - 2000. - Vol. 21, № 30. - P. 361-370.
29. Mejia R., Ona V.O., Li M. // Neurosurgery. - 2001. - Vol. 48, № 6. - P. 1393-1399.
30. Noshita N., Sagowara T., Hagashi T. et al. // J. Neurosci. - 2002. - Vol. 22, № 18. - P. 7923-7930.
31. Pappolla M.A., Chyan Y.J., Poeggeler B. et al. // J. Neurol. Transm. - 1999. - Vol. 107. - P. 203-231.
32. Robinson K.A., Stewart C.A., Pye Q.N. et al. // J. Neurosci. Res. - 1999. - Vol. 55. - P. 724-731.
33. Rossi P., D'Angelo E., Taglienti V. // Eur. J. Neurosci. - 1996. - Vol.8, № 1. - P. 1182-1184.
34. Ryter S.W., Tyrrell R.M. // Free Radic. Biol. Med. - 1998. - Vol.24, №9. - P. 1520-1534.
35. Simpson R.T. // Current Opinion in Genetics. - 1999. - Vol. 9. - P.225-229.
36. Shachelford R.E., Kaufmann W.K. // Free Rad. Biol. Med. - 2000. - Vol. 28, № 1. - P. 1387-1404.
37. Shigenaga M.K., Ames B.N. // Free Radic. Biol. Med. - 1999. - Vol. 10, № 4. - P. 211-220.
38. Shimoachi N., Nakamura M., Uchimura K. // J. Cell. Biochem. - 2000. - Vol. 37, № 4. - P. 596-604.
39. Smith T.C., Howe J.R. // Nature Neurosci. - 2002. - Vol. 3, № 1. - P.992-997.
40. Smythies J. // Eur. J. Pharmacol. - 1999. - Vol. 370, № 1. - P. 1-7.
41. Skulachev V.P. // IUBMB Lipe. - 2000. - Vol. 49, № 3. - P. 365-372.
42. The neurobiology role of NO and OH / Eds Chiuch C., Gilbert D., Colton C. - N.Y.: Acad. Sci, 1999. - 368p.
43. Wasyluk B., Hagman J., Gutierrez-Hartman A. // Trends Biochem. Sci. - 1998. - Vol. 23, № 2. - P. 213-216.
44. Westermarek J., Kahari V.-M. // FASEB. J. - 2000. - Vol. 13, № 2. - P. 781-792.
45. Wiencken A.E., Casagrande V.A. // Glia. - 1999. - Vol. 26, № 22. - P. 280-290.
46. Wolfrang C.D., Liang G., Okamoto Y. et al. // J. Biochem. - 2000. - Vol. 275, № 11. - P. 16865-16870.

Поступила 08.10.2004 г.

Сведения об авторах:

Беленичев Игорь Федорович – д.мед.н., профессор кафедры фармакологии ЗГМУ;
Ганчева Ольга Викторовна – к.мед.н., ассистент кафедры патофизиологии ЗГМУ.

Адрес для переписки:

Беленичев Игорь Федорович, кафедра фармакологии, ЗГМУ, пр. Маяковского 26, г. Запорожье, 69035, УКРАИНА.
 Тел: (0612) 34-27-41