

функций толстой кишки: гипорефлекторный тип у 68 (56,7%), норморефлекторный у 22 (18,3%) детей, гиперактивный – 16 (13,3%), ассиметричный – 14 (11,7%),.

Каждый тип имел свои электрофизиологические особенности: для гиперактивного характерен высокий уровень U максимального уровня внутриректального давления ($P_{max}=119,3\pm 28,6$ Гпа), кожного потенциала ($U_{max}=219\pm 43$ мкВ).

При гипорефлекторном и норморефлекторном типе дисфункции эти показатели были соответственно снижены или не отличались от данных контрольной группы (норморефлекторный тип).

Ассиметричный тип характеризовался снижением до нуля начальных показателей давления и потенциала (норма $P=0,5\pm 0,2$ Гпа, $U=38\pm 9,6$ мкВ) и режим подъемом этих показателей при максимальном напряжении во время процедуры: $P_{max}=64,5\pm 10,2$ Гпа; $U_{max}=180\pm 29$ мкВ. ($p<0,05$).

В процессе лечения в режиме стимуляции или седации максимальный эффект от терапии был получен в группе с нормо и гипорефлекторным типом дисфункции ТК.

Ассиметричный тип – был наиболее резистентен к проводимому лечению, лишь у 4(26%) мы отмечали регрессию клиники симптомов дисфункции и нормализацию акта мочеиспускания и дефекации.

Заключение

Таким образом, проведенные обследования показали, что обструктивный тип мочеиспускания обнаруживается при всех видах дисфункции ТК, которая проявилась в 4 основных типах.

Сочетание заболеваний ТК и МП сопровождается различной патологией желудочно-кишечного тракта, ассиметричный тип дисфункции при этом сочетании наиболее трудно поддается проводимой терапии и требует строго дифференцированной программы лечения и реабилитации.

СОСУДИСТЫЕ ЭФФЕКТЫ ЛИПОПРОТЕИНОВ И ОКСИДА АЗОТА

Парахонский А.П.

*Краснодарский медицинский институт высшего
сестринского образования*

*Кубанский медицинский университет
Краснодар, Россия*

Среди факторов, оказывающих существенное влияние на сосудистые эффекты окисленных липопротеинов низкой плотности (окЛПНП), особое место занимает продуцируемый эндотелиальными клетками (ЭК) оксид азота (NO). Он синтезируется из L-аргинина под влиянием eNO-синтазы (eNOS), которая окисляет его в присут-

ствии множества кофакторов, в том числе флавинов, NADPH, тетрагидриобиптерина.

eNOS локализована в плазматической мембране ЭК, где она ассоциирована с caveолином. В таком состоянии её активность очень низка. Под влиянием ряда рецепторзависимых стимулов (ацетилхолин, брадикинин, гистамин, тромбин и др.), вызывающих смещение (вытеснение) eNOS из комплекса caveолин - eNOS и повышающих концентрацию кальция в ЭК, происходят высвобождение eNOS из плазматической мембраны, её активация кальцием-кальмодулином, окисление L-аргинина и синтез небольших количеств NO. Образование eNO повышают также смещение крови по отношению к ЭК, растяжение стенки сосудов и другие факторы (8).

Помимо eNOS, являющейся конститутивной формой NOS, значение имеет и другой изомер фермента - индуцируемая NOS (iNOS). Она содержится в макрофагах, гладкомышечных клетках сосудов (ГМК) и др. Её экспрессия осуществляется на генетическом уровне под влиянием рецепторнезависимых агонистов (Ca^{2+} -ионофоры, Ca^{2+} -АТФ), некоторых цитокинов и других факторов (9).

Сосудистый NO обладает широким спектром биорегуляторных эффектов: оказывает сильное сосудорасширяющее действие, опосредует эффекты эндотелий-зависимых вазодилаторов (ацетилхолин, брадикинин), препятствует сужению сосудов эндотелином-1, высвобождению норадреналина окончаниями симпатических нейронов. Кроме того, NO тормозит пролиферацию и миграцию сосудистых ГМК, апоптоз и синтез внеклеточного матрикса, подавляет стимулируемую цитокинами экспрессию адгезивных молекул эндотелия и хемотаксических пептидов моноцитов; уменьшает их прилипание к сосудистой стенке и превращение в макрофаги; тормозит агрегацию и адгезию тромбоцитов; обладает антиоксидантными и другими свойствами (1,7,11).

Перечисленные эффекты NO являются прямо противоположными тем, которые дают окЛПНП. Проведенные исследования убедительно показали, что окЛПНП тормозят высвобождение NO ЭК (10) и уменьшают тем самым эндотелий-зависимую вазодилатацию. Это может быть связано с нарушениями в передаче сигналов на уровне мембран, подавлением образования NO и увеличением скорости его инактивации.

Аналогичные данные были получены на клетках крови, тесно взаимодействующих с эндотелием сосудов. Тромбоциты обладают специфическими рецепторами для ЛПНП, а также eNOS-подобной (конститутивной) NOS. Кроме того, окЛПНП могут поглощаться тромбоцитами и рецепторнезависимым механизмом. Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что окЛПНП подавляют синтез NO в тромбоцитах, стимулируют

их агрегацию, образование TxA_2 и серотонина (4). Активированные же тромбоциты секретируют белковый фактор, который увеличивает поглощение окЛПНП макрофагами. Следовательно, тромбоциты функционируют в тесной связи с макрофагами.

На изолированных ЭК была установлена корреляция между эффектами ЛПНП на экспрессию eNOS мРНК и понижением ими продукции NO. При этом нетоксические концентрации окЛПНП вызывают прогрессирующее снижение уровня eNOS мРНК. Механизмы этого эффекта связаны с окислительной модификацией ЛПНП и состоят из комбинации раннего торможения транскрипции и посттранскриптного разрушения мРНК. Вместе с тем атерогенные концентрации нЛПНП также снижают уровень eNOS мРНК и eNOS-белка (8).

Торможение экспрессии NOS мРНК вызывают и некоторые цитокины, такие как TNF- α и IL-1 β . Оба они найдены в местах атеросклеротических поражений сосудов (7). Поскольку ЭК продуцируют IL-1 β , можно полагать, что трансляционная индукция этих цитокинов под влиянием окЛПНП опосредует их действие на eNOS мРНК.

Было показано, что торможение окисленными ЛПНП эндотелий-зависимой вазорелаксации опосредуется их лизофосфатидилхолиновой составляющей. Однако применение различных препаратов окЛПНП человека с одинаковым содержанием лизофосфатидилхолина вызывало различную степень торможения эндотелий-зависимой вазорелаксации аорты кролика (11). Следовательно, и другие, помимо лизофосфатидилхолина, компоненты окЛПНП могут влиять на экспрессию и активность eNOS.

Одним из важных механизмов снижения уровня NO и дисфункции сосудистого эндотелия, вызываемых ЛПНП, является нарушение ими сопряжения L-аргинина и eNOS; создание условий, препятствующих осуществлению реакции окисления eNO-синтазой L-аргинина. Главным здесь является нарушение ЛПНП метаболизма и транспорта L-аргинина, в результате чего его концентрация в ЭК резко падает. В этих условиях экспрессия и активность eNOS не снижаются, но возникают существенные сдвиги в их редокс-окислительных участках. Оставаясь способной получать электроны от NADPH, она поставляет их другому субстрату - молекулярному кислороду (O_2), что ведет к образованию супероксид-аниона (O_2^-). При этом количество синтезированного NO резко снижается. Повышение уровня L-аргинина в ЭК восстанавливает способность eNOS синтезировать NO даже в случаях полной потери этой способности. Одновременно тормозится образование супероксида (10).

О роли eNOS в образовании супероксид-аниона под влиянием ЛПНП свидетельствует тот факт, что конкурентный ингибитор eNOS N-

нитро-L-аргинин-метилэфир (L-NAME) тормозит этот процесс. Данное соединение связывается с активными участками eNOS и препятствует потоку электронов путём уменьшения восстановительного потенциала железа гема, подавляя тем самым активность eNOS.

Увеличивая синтез супероксида, ЛПНП нарушают физиологическое равновесие NO/ O_2^- в пользу второго. Супероксид-анион вступает при этом в быструю реакцию с NO, что ведет к образованию пероксинитрита (ONOO^-), оказывающего крайне неблагоприятное действие на ЭК. Он разлагается с образованием гидроксильных радикалов (OH \cdot), которые окисляют ЛПНП. ONOO^- окисляет также тетрагидробиоптерин (ключевой кофактор для NOS), подавляя тем самым продукцию NO (6). Возникающий оксидативный стресс активирует большое количество оксидантчувствительных факторов транскрипции, которые повышают экспрессию адгезивных молекул, различного рода факторов роста и хемокинов, способствующих развитию воспалительных и других процессов, возникающих при атеросклерозе. Показано также, что экспрессия iNOS сопровождается увеличенной продукцией пероксинитрита, повышает апоптоз клеток атеросклеротических бляшек коронарных артерий (5). Описанные эффекты вызваны как окЛПНП, так и нЛПНП. Однако действие окЛПНП значительно более выражено. Есть основание полагать, что разобщение eNOS от её субстрата (L-аргинина) под влиянием нЛПНП происходит на ранней стадии атеросклероза, в то время как этот и вышеописанные эффекты окЛПНП возникают после проникновения ЛПНП в стенку сосудов, где модифицируются (окисляются) эндотелиальными клетками.

Необходимо отметить, что конкретные механизмы пертурбации eNOS под влиянием ЛПНП, ведущие к образованию ею супероксид-аниона, остаются недостаточно изученными. Можно предположить, что «разобщённое» образование супероксида NO-синтазой является уникальным свойством eNOS, которое проявляется в условиях дефицита L-аргинина, вызываемого в данном случае ЛПНП. Кроме того, ЛПНП повышают ригидность мембран, вызывая изменение динамики липидов, что препятствует связыванию, поглощению и доставке L-аргинина к eNOS. Нельзя исключить также, что окЛПНП изменяют базисные энзиматические свойства eNOS, в результате чего она начинает обнаруживать различную потребность в L-аргинеине и/или своих кофакторах.

Особо следует отметить, что механизм подавления синтеза NO окисленными гипохлорной кислотой (HOCl) ЛПНП существенно отличается от тех, которые опосредуют тот же эффект Cu^{2+} -окисленных ЛПНП (нередко используемых в соответствующих исследованиях *in vitro*): NaOCl-ЛПНП тормозят образование NO при по-

мощи механизма, оперирующего ниже уровня передачи сигналов в плазматической мембране клетки. Об этом свидетельствует тот факт, что подавление синтеза NO NaOCl-окЛПНП имеет место как в ответ на рецепторзависимые агонисты (тромбин), так и рецепторнезависимый ионофор иономицин (7). В отличие от Cu²⁺-окЛПНП, NaOCl-окЛПНП не тормозят поглощение ЭК L-аргинина, уровень которого оставался нормальным в этих клетках в период инкубации и с NaOCl-окЛПНП. Последние не влияют и на синтез eNOS de novo. Эти и некоторые другие данные явились основанием для точки зрения на то, что механизм торможения стимулируемого агонистом образования NO под влиянием гипохлоридмодифицированных ЛПНП состоит в изменении субклеточной локализации eNOS. Иммунофлюоресцентный анализ, а также метод субклеточного фракционирования показали, что NaOCl-окЛПНП вызывают транслокацию eNOS из плазматической мембраны и диффузное цитоплазматическое распределение данного фермента к другим мембранным структурам (7). Необходимо подчеркнуть, что подавление окЛПНП образования NO может быть результатом их влияния на биосинтез N-диметиларгинина (так называемого асимметричного диметиларгинина - АДМА), тормозящего экспрессию и активность eNOS (2). Было показано, что ЭК, культивируемые в присутствии ХС нЛПНП и окЛПНП, высвобождают больше АДМА в среду инкубации, чем в контроле. Имеются также данные о том, что вызываемый окисленными ЛПНП оксидативный стресс (при атеросклерозе в частности) понижает активность DDAN (фермента, разрушающего АДМА) (3).

Таким образом, ЛПНП оказывают существенное влияние на различные звенья системы L-аргинин-NO-eNOS в ЭК, подавляя образование NO, что в значительной степени может опосредовать вызываемые ими дисфункцию эндотелия и нарушение структуры сосудов, ведущие к развитию атеросклероза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Марков Х.М. // Пат. физиол. - 2004.- №1.- С.2-8.
2. Boger R.H., Bode-Boger S.M., Szuba A. et al. //Circulation.-1998.- Vol. 48.- P. 1842-1847.
3. Boger R.H., Sydow K., Borlak J. et al. //Circ. Res.- 2000.-Vol. 87.- P. 99-105.
4. Chen L.J., Mehta P., Mehta J.L. //Circulation. - 1996. -Vol.93. - P. 1740-1746.
5. Esaki T., Hayashi T., Muto E. et al. // Nitric Oxide. - 2000.-Vol.4.-P. 561-571.
6. Laursen J.B., Somers M., Kuiz S. et al. //Circulation.- 2001.-Vol. 103. - P. 1282-1288.
7. Nuszowski A., Grabner R., Marshe G. et al. //J. Biol. Chem.-2001. - Vol. 276, N 17. - P. 14212-14221.
8. Stuehr D.J. //Biochim. Biophys. Acta. - 1999. - Vol.1411.-P. 217-230.
9. Sugiama S., Okada Y., Sukhova G.K. et al. //Am. J. Pathol.-2001.-Vol.158. - P. 879-891.
10. Vergnani L., Hatric S., Ricci F. et al. //Circulation. - 2000. -Vol. 100. - P. 1261-1266.
11. Yang C.Y., Raya J.L, Chen H.H. et al. // Arterioscl. Thromb. Vase. Biol.-2003.-Vol.23, N 6. - P. 1082-1090.

РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ С ПОЗИЦИЙ ЭВОЛЮЦИОННОЙ ФИЗИОЛОГИИ

Разумов В.В., Сарычева Е.Г.

ГОУ ДПО "Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей Росздрава"
Новокузнецк, Россия

Освещение в литературе рефлюксной болезни не даёт представления о её сущности, поскольку трактовка патогенеза нарушения двигательной активности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) совершается, как это принято в медицине, в описательно-констатирующем стиле, лишённом исторического содержания. Можно привести несколько примеров плодотворности использования исторического метода при анализе закономерностей деятельности системы пищеварения. Обращение к её филогенетически древним сторонам – внутриклеточному пищеварению – позволило И.И.Мечникову открыть явление фагоцитоза и тем самым заложить основы учения об иммунитете, сравнительном воспалении и сравнительной патологии. Система пищеварения послужила для И.П.Павлова моделью изучения становления условных рефлексов в целом. Закономерности функционирования ЖКТ привели А.М.Уголева к открытию функциональных блоков как одного из механизма эволюции функций.

Школой Л.А.Орбели были сформулированы закономерности функциональной эволюции деятельности системы пищеварения: от непрерывных двигательного и секреторного, по существу хаотических, процессов под влиянием раздражений из внешней или внутренней среды и действующих на орган непосредственного и/или через органную автономную нервную систему у низко организованных животных и в раннем онтогенезе человека – к подчинённости работы ЖКТ центральной иннервации с каудальным ослаблением выраженности центральных влияний – у более высокого организованных животных и в организме взрослого человека. Л.А.Орбели придавал большое значение, наряду со сравнительно-филогенетическим и экспериментальными методами исследования закономерностей эволюционного развития функций, изучению функций в онтогенезе, а также клиническим данным, полагая, что становление функций в онтогенезе подчиняется закономерностям исторического их раз-