

Литература

1. Возная Н.Ф. Химия воды и микробиология. — М.: Высшая школа, 1979. — 340 с.
2. Зайцев О.С. Исследовательский практикум по общей химии. Учебное пособие. — М.: Изд-во Моск. ун-та, 1994. — 480 с.
3. Перельман А.И. Геохимия природных вод. — М.: Наука, 1982. — 154 с.
4. Руководство по химическому анализу поверхностных вод суши / Под ред. А.Д.Семенова. — Л.: Гидрометеиздат, 1977. — 542 с.
5. Синюков В.В. Структура одноатомных жидкостей, воды и водных растворов электролитов. Историко-химический анализ. — М.: Наука, 1976. — 256 с.
6. Унифицированные методы исследования качества вод. Ч. 1. В кн. Методы химического анализа вод. — М., 1977.
7. Эйзенберг Д., Кауцман В. Структура и свойства воды. Пер. с англ. — Л.: Гидрометеиздат, 1975. — 280 с.

П.М.Малиш, О.В.Агафонова, Н.І.Руденко, С.В.Бодренко. Комплексне рішення проблеми одержання води для ін'єкцій в умовах Донбасу. Луганськ, Україна.

Ключові слова: препарати крові, вода для ін'єкцій, політика якості.

У статті описується досвід роботи Луганської обласної станції переливання крові по одержанню води для ін'єкцій, призначеної для використання в процесі виробництва препаратів крові.

P.N.Malysh, E.V.Agafoнова., N.I. Rudenko, S.V.Bodrenko. Complex decision of the problem of water for injections reception in Donbass conditions. Lugansk, Ukraine.

Key words: blood preparations, water for injections, the policy of quality.

In the article Lugansk regional blood center experience of reception of water for injections, intended for use in process of blood preparations production, is described.

Надійшла до редакції 17.12.2008 р.

© Український журнал екстремальної медицини імені Г.О.Можасєва, 2009
УДК 616.831 – 008: 577.12

Патобиохимические особенности головного мозга при критических состояниях организма и обоснование метабоотропной терапии

Часть II. Патофизиологические аспекты критического состояния мозга и патобиохимия его метаболизма

Л.В.Усенко, В.П.Муслин

Днепропетровская государственная медицинская академия, кафедра анестезиологии и интенсивной терапии (заведующий — профессор Ю.Ю.Кобеляцкий)
Днепропетровск, Украина

Описаны патобиохимические процессы в мозге при критическом состоянии организма. Проведен анализ изменения биохимии мозга при переходе от физиологических условий до патобиохимических состояний. Отмечены снижение регуляторной роли церебрального инсулина, возможные проявления активности контринсулярного медиаторно-гормонального комплекса и провоспалительных факторов. Показана роль гипергликемии как одного из ведущих патогенетических компонентов наряду с прогрессированием гипоксии мозга и развитием интрацеллюлярного ацидоза. Сделана попытка анализа метаболизма мозга для обоснования медикаментозной метабоотропной терапии.

Ключевые слова: мозг, гипоксия, гипергликемия, нейрональный некроз, апоптоз.

Введение

При критическом состоянии нарушение мозгового кровотока рассматривается как ведущий патологический фактор развития церебральных поражений. Снижение перфузии и ишемизация ткани ЦНС вызывают дисбаланс энергетического метаболизма, нарушение метаболической взаимосвязи не только цитозольных и митохондриальных процессов внутриклеточного основного обмена, но и морфофункционального интерцеллюлярного взаимодействия. Всё это ведет к срыву баланса возбуждающих и тормозных медиаторно-рецепторных систем мозга вплоть до деструктивных изменений очагового характера.

Кроме того, при критическом состоянии возможно повреждение ткани мозга вследствие появления метаболических факторов, не свойственных физиологическим условиям.

Патобиохимия мозга при критическом состоянии

При снижении доставки кислорода процессы ауторегуляции обеспечивают сохранность церебрального кровообращения даже при снижении перфузионного давления до 60 мм рт.ст. [1]. Если у здоровых взрослых мозговой кровоток соответствует 55 мл / 100 г мозговой ткани / мин (15% нормального сердечного выброса), то при снижении кровотока до 20 мл / 100 г / мин вызванные потенциалы исчезают и на ЭЭГ фиксируется изоэлектрическая линия; при кровотоке ниже 15 мл / 100 г / мин в мозговой ткани происходят необратимые изменения [2].

Таблица 1

Зависимость мозгового кровотока и тканевого метаболизма

МОК, %	Церебральный кровоток (мл / 100 г / мин)	Церебральный метаболизм
70–80	50	Угнетение белкового синтеза
50	35	Активация анаэробного гликолиза Развитие лактат-ацидоза Развитие тканевого цитотоксического отёка
20–50	20	Снижение уровня АТФ Дисфункция каналов активного ионного транспорта Дестабилизация клеточных мембран Выброс аминоксидергических нейротрансмиттеров
< 20	10–15	Аноксическая деполяризация мембран

Представляет интерес динамика изменений тканевого метаболизма при снижении мозгового кровотока (табл. 1) [3, 28].

Развивающееся в результате снижения мозгового кровотока анаэробное окисление глюкозы вызывает субстратно-метаболический дисбаланс, выражающийся подъёмом лактат-пируватного соотношения в периферической крови (порой более чем в 45 раз) и снижением скорости утилизации глюкозы – 1,8-2 г/кг/ч (при норме – 3 г/кг/ч) [4].

В условиях сниженного мозгового кровотока энергетический субстрат претерпевает каскад метаболических реакций, которые можно охарактеризовать как последовательное формирование адаптационно-приспособительного метаболизма с развитием феномена гиперметаболизма. Возникает стойкая гипергликемия на фоне сохраняющегося метаболического ацидоза и прогрессирующей гипоксии ткани с повышением активности нейроэндокринного звена симпатoadренальной системы, что сопровождается увеличением уровня катехоламинов, глюкокортикоидов и глюкагона. Совокупность этих факторов определяется как контринсулярный комплекс [4-6]. Создаются условия блокирования процесса поступления глюкозы в ткани и в то же время ингибирования её аэробного катаболизма (рис.1).

Роль глюкозы в патобиохимии мозга

Сложившуюся патобиохимическую совокупность процессов определяют как «гипергликемический синдром» или «травматический диабет» [5, 6]. Развивается толерантность к экзогенному инсулину [5] и блокирование продукции эндогенного инсулина [4], что вызывает нарушение метаболизма глюкозы как основного в физиологических условиях энергетического субстрата и ведет к соответствующим изменениям метаболизма ткани мозга.

Представляют интерес с точки зрения роли регуляторных факторов особенности контринсулярного влияния и регуляция на уровне самого метаболического потока. Отсутствие энзиматической основы глюконеогенеза в головном мозге при прогрессирующей гипоксии под влиянием глюкокортикоидов ведет к замедлению метаболизма глюкозы по гликолитическому пути за счёт ингибирования гексокиназы (рис.1).

Глюкагон через включение вторичного мессенджера – цАМФ способствует усилению фосфорилирования ключевых ферментов гликолиза – фосфофруктокиназы и пируваткиназы [29]

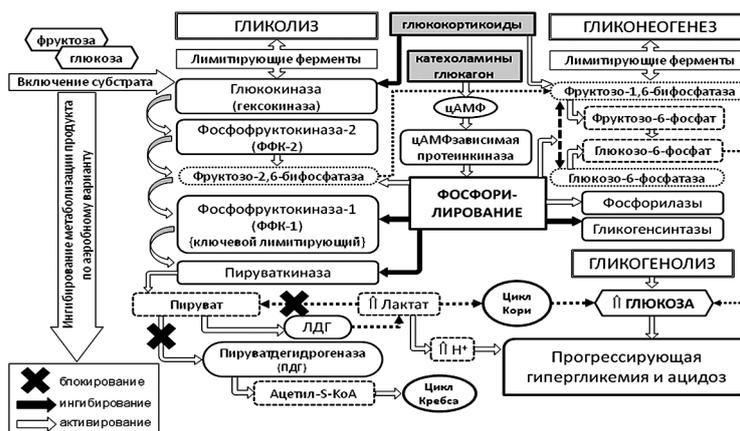


Рис.1. Механизм возникновения гипергликемии в условиях дефицита кислорода и роль контринсулярного гормонально-медиаторного комплекса.

и переводит их в неактивное состояние. Кроме того, усиливается процесс гликогенолиза при фосфорилировании фосфорилазы, что осуществляется также через включение цАМФ (рис.1). В этом проявляется синергизм глюкагона с адреналином [30]. Наличие гликогена или же поддержание гликогенеза мозга рассматривается как существенное условие в активации нейроцитопротекторного эффекта, связанного с накоплением биоэнергетического субстрата [7].

Таким образом, с развитием критического состояния изменение энергетического метаболизма связано с активированием анаэробного гликолиза и прогрессированием глюконеогенеза вследствие значительной роли контринсулярного фактора. В конечном счёте, формируются условия для интрацеллюлярного «закисления» и экстрацеллюлярного увеличения уровня глюкозы с развитием гипергликемии. В виду отсутствия в ткани мозга механизма реализации глюконеогенеза преобразования энергетического биохимизма приобретают характерные особенности.

В условиях дефицита кислорода прогрессирует накопление ионов водорода и лактата, который для нейронов прекращает играть роль субстрата для образования пирувата. Последний в меньшей степени выступает завершающим продуктом гликолитического пути. Усиленное образование лактата и ионов водорода превышает уровни физиологического лимита, развивается «закисление» цитозоля, что нарушает митохондриальные процессы и течение окислительного фосфорилирования (рис.1). Преобладание восстановленных форм нуклеотидных кофакторов (НАДН^+ и ФАДН^+) способствует торможению цикла трикарбоновых кислот.

Эксайтотоксичность и нервная ткань

В результате кроме внутриклеточных изменений, когда нарушается связь с митохондриальными процессами, утрачивается нейронально-глиальная взаимосвязь (рис.2). При этом исключается возможность проявления астрацитарно-нейронального лактатного чел-

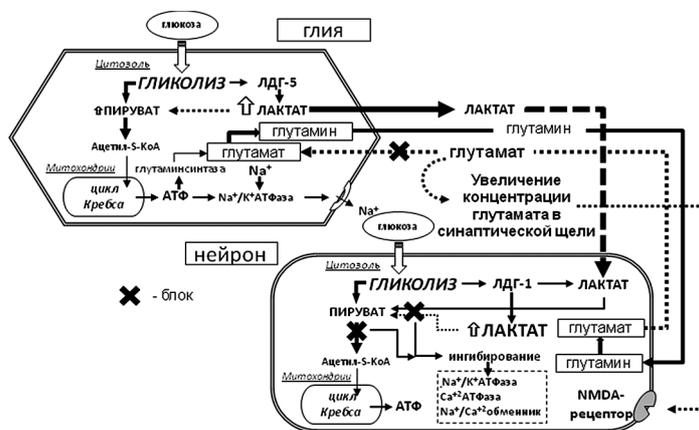


Рис.2. Проявление эксайтотоксичности в связи с активацией анаэробного гликолиза в ткани мозга при гипоксии.

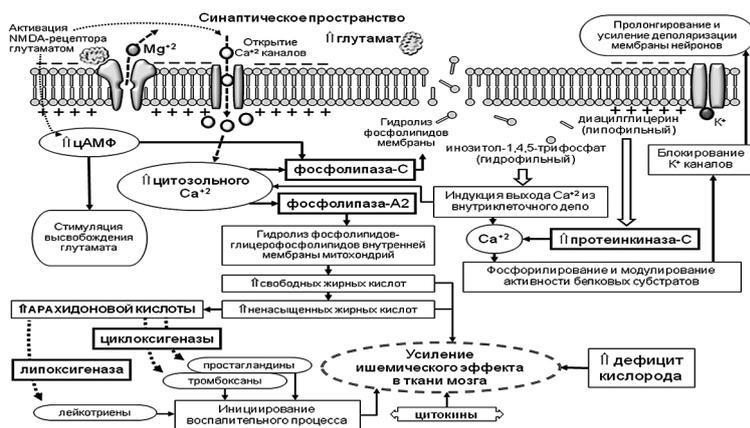


Рис.3. Значение накапливающихся ионов Ca^{+2} в нейроне и развитие структурно-патобиохимической «бури».

ночного механизма и адекватного функционирования глутаматергической системы. На фоне развивающегося в нейронах внутриклеточного ацидоза происходит торможение захвата из синаптической щели и кумулирования глутамата астроцитами, поскольку, как мы отмечали ранее, этот процесс поддерживается энергообеспечением за счёт аэробного окисления глюкозы в астроцитах.

Длительное пребывание медиатора в синаптической щели превышает временные и концентрационные лимиты, соответствующие физиологическим условиям. Происходит распад комплекса NMDA-рецептора с отделением ионов магния, что является основным условием иницирования деполяризации мембраны и активации возбужденного состояния нейрона. Продолжающееся усиление деполяризации мембраны сопровождается не только открытием натриевых, но и кальциевых каналов с увеличением этих ионов в клетке и блокированием каналов калия. Изменение метаболизма при этом приобретает необратимый характер с развитием глутамат-кальциевого каскада и нарушением ультраструктуры нейрона. Формируется не только интрацеллюлярный ацидоз, но и усугубляется его повреждающее влияние за счет эксайтотоксичности.

Такую ситуацию можно расценить как проявление структурно-патобиохимической «бури», приближающей гибель клетки (рис.3). Важно отметить, что по мере снижения внутриклеточного pH активизируется процесс увеличения доли ионизированного кальция [31] при продолжающемся увеличении его притока в клетку и дальнейшем усилении деполяризации мембраны. Подавление функционирования калиевых каналов пролонгирует и усиливает деполяризацию мембраны нейронов, что препятствует связыванию магния с NMDA-

рецепторами и приведению последних в состояние функционального покоя.

Однонаправленный процесс увеличения внутриклеточного кальция индуцирует разрушение не только цитоплазматической, но и митохондриальных мембран за счёт активации фосфолипазы-A2 (рис.3). Фермент активируется ионами кальция со стороны цитозоля, но в реакцию гидролиза вовлекаются фосфолипиды внутренней мембраны. Митохондрии с повреждённой таким образом мембраной неспособны удерживать мембранный потенциал, не удерживают внутри ионы кальция и не способны к синтезу АТФ, а содержащая такие митохондрии клетка нежизнеспособна [8, 28].

Роль цитокинов в повреждении мозга

В дальнейшем процесс деструктивных преобразований продолжается. Под влиянием фосфолипазы-A2 в результате гидролиза фосфолипидов мембран появляются свободные жирные кислоты с повышением уровня арахидоновой кислоты. Последняя путем дальнейшей метаболизации, проходя через специфические циклоксигеназную и липоксигеназную ферментативные системы, преобразуется в ряд соединений – эйкозаноидов (простагландины, тромбоксаны, лейкотриены). Многие из них являются провоспалительными факторами, содержание и активность которых в условиях прогрессирующего дефицита кислорода увеличиваются, что в комплексе с цитокинами усиливает повреждающий эффект и влияние контринсулярных факторов в ткани мозга.

Представляет интерес ресинтез фосфолипидов мембран митохондрий и восстановление их функциональной активности после добавления к ним АТФ. Поступление восстановленного АТФ к митохондриям с повреждён-

ними мембранами, по-видимому, происходит за счёт функционирования гликолиза, а появление восстановленного НАД⁺ в связи с продукцией лактата сохраняет условия активации цикла трикарбоновых кислот. Этот эффект лимитирован динамичностью прогрессирования дефицита кислорода и появлением ряда факторов деструктивной направленности: интрацеллюлярное накопление водорода, кальция, играют также роль супероксид (O₂⁻) и пероксинитрит (ONOO⁻) и т.п.

Вышеописанная ситуация соответствует снижению церебрального кровотока до 15–20 мл / 100 г ткани мозга / мин, когда преобразования биохимических процессов начинают препятствовать воспроизведению нейронами электрического импульса и проявляются обратимые повреждения мембранных структур [4, 9, 28]. При этом грубой деструкции ткани не отмечается, ещё возможен положительный эффект от фармакологической терапии. Если эти процессы происходят в области «ишемической полутени», то возможным является создание условий управления и контроля обеспечения баланса анаэробного и аэробного вариантов течения гликолитического пути.

Гиперметаболизм мозга и его последствия

В условиях развития критического состояния контринсулярная система (глюкокортикоиды, катехоламины, глюкагон) утрачивает способность поддерживать сбалансированность метаболических процессов при функциональной активности ЦНС. При этом формируются условия однонаправленности основного обмена, главным образом через активацию системы аденилатциклазы (АЦ)-цАМФ.

Развивается синдром гиперметаболизма с прогрессирующей и стойкой гипергликеми-

ей на фоне нарастающего дефицита кислорода при минимизированной роли инсулина как основного фактора, обеспечивающего механизм трансцеллюлярного переноса глюкозы. Для ткани ЦНС, как отмечалось выше, регуляция инсулином глюкозо-транспортных процессов не является первостепенной, но инсулин мозга имеет контролирующее значение относительно энергетического метаболизма, включая не только гликогенез, но также гликолиз и цикл Кребса. Гипергликемия, которая развивается при критическом состоянии организма в связи с ингибированием метаболизации глюкозы, формирует предпосылки для процесса, не свойственного ткани мозга в физиологических условиях – включения полиолового пути обмена углеводов (рис.4) – патобиохимического компонента, усугубляющего ишемическое влияние. Этот процесс связан с активацией специфического ключевого фермента альдозоредуктазы и завершается интрацеллюлярным накоплением сорбитола, что играет существенную роль в развитии не только гиперосмолярного [10, 11, 12], но и оксидного стресса клеток [12, 13, 14]. Некоторые авторы прямо указывают на связь полиолового пути обмена углеводов с активной продукцией перекиси водорода [15].

При исследовании полиолового пути обмена глюкозы в головном мозге большое значение приобретает выявленный и описанный механизм регуляции катаболизма интрацеллюлярного сорбитола [16]. Речь идёт о реакции оксидации сорбитола до фруктозы под влиянием сорбитолдегидрогеназы (СорбДГ) с образованием НАДН⁺, являющегося кофактором указанного фермента [16-18] (рис.4). Кроме этого, в условиях дефицита кислорода имеет место увеличение соотношения НАДН⁺/НАД⁺ как естественное выражение различных соответствующих энзиматических реакций клетки, в

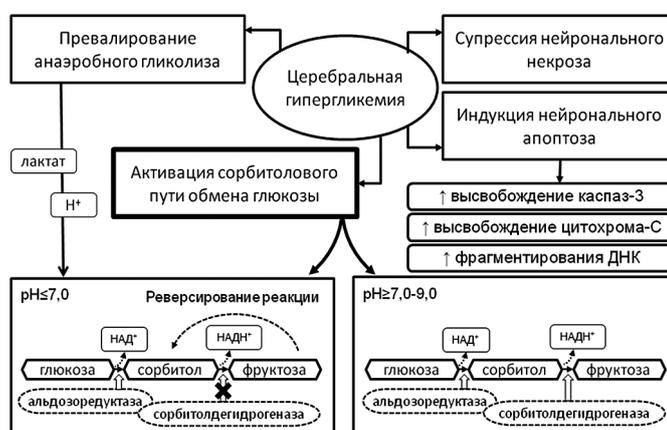


Рис. 4. Патогенетическое значение церебральной гипергликемии при критическом состоянии.

конечном счёте являющееся ингибирующим фактором последних, включая цикл Кребса. Дальнейшее преобразование сорбитола зависит от изменений интрацеллюлярного рН, оптимальные величины которого для достаточной активности фермента составляют 7,5-9,0. При снижении уровня рН скорость реакции снижается и при значении 7,0 отмечается реверсирование ее в сторону субстрата [16]. Дальнейший метаболизм сорбитола приостанавливается, и накопление его возможно лишь за счёт сохраняющейся активности альдозоредуктазы. Ингибирующее влияние на процесс прогрессирующей активности полиолового пути обмена отсутствует, что наряду с усилением анаэробной доли гликолитического пути создаёт условия патологического взаимодействия метаболических процессов, при котором возможна активация не только апоптоза, но и непрограммированная деструкция целлюлярной системы мозга. Это проявляется увеличением высвобождения цитохрома-С, каспас-3, фрагментацией ДНК и в то же время угнетением нейронального некроза [19] (рис.4). Развитие нейронального некроза возможно также вследствие аддитивного эффекта прогрессирующих интрацеллюлярного ацидоза и эксайтотоксичности на фоне гипергликемии и активации полиолового пути обмена.

Потенциальные направления метаболитической терапии критических состояний мозга

Вышесказанное указывает на актуальность поиска более глубоких и всеобъемлющих методов нейропротекторной терапии при гипоксическом поражении мозга в связи с развивающейся гипергликемией мозга, нарушением церебрального кровотока и формированием нечувствительности ткани к инсулину. Важно учитывать при этом не только эффект контринсулярного медиаторно-гормонального комплекса, но и контринсулярное влияние провоспалительных цитокинов и интерлейкинов.

При критическом состоянии в условиях гипоксии возникает резистентность тканей к инсулину, активация глюконеогенеза с прогрессирующей гипергликемией, которая, по мнению многих авторов, сходна с диабетом II типа и определяется как «травматический диабет» [5, 6] или может расцениваться как «стрессорная гипергликемия» [20]. В этом отношении можно выделить комплекс основных патофизиологических процессов ингибирования эффекта церебрального инсулина в условиях прогрессирующей гипоксии:

- превалирование анаэробного гликолиза;
- влияние провоспалительных цитокинов;
- активация полиолового (сорбитолового) пути обмена глюкозы;
- активация гликогенсинтазы киназы-3 β (GSK-3 β);
- активация контринсулярного медиаторно-гормонального комплекса.

В обмене углеводов в клетках головного мозга играют не менее существенную роль некоторые транскрипционные факторы: инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1) и гипоксиеиндуцибельный фактор (HIF-1 α/β).

Отмечено дублирование эффекта инсулина в ткани ЦНС инсулиноподобным фактором роста (IGF-1), а также модулирующая роль этого фактора вместе с гипоксиеиндуцибельным фактором (HIF-1 α/β) на регуляторную систему ферментов гликолиза мозга в условиях дефицита O₂.

Кроме того, в ряде исследований определена роль IGF-1 как фактора, способствующего развитию нейропротекторного эффекта [21-23]. В этом отношении обращает на себя внимание усиление экспрессии инсулиноподобного фактора-1 в ткани мозга при остановке и восстановлении кровообращения (в эксперименте), причём возможна связь с инициацией при этом гипоксиеиндуцибельного фактора-1 α [22]. Наблюдения дали основание авторам предполагать наличие единого механизма, связанного с инсулиноподобным фактором-1, способствующего активации гипоксиеиндуцибельного фактора-1 α и направленного на поддержание жизнеспособности клеток после церебральной ишемии. При эндогенном введении самого IGF-1 в пределах нескольких часов после травмы мозга наблюдали нейропротекторный эффект со стороны серого и белого вещества мозга, но предварительное его введение позитивных сдвигов не вызывало.

Таким образом, в ткани мозга имеет место существенное представительство системы, дублирующей инсулин, – инсулиноподобный фактор роста-1 с соответствующим механизмом сигнальных путей и выражением эффекта многокомпонентной регуляции через единый инсулино-рецепторный комплекс. В противовес влиянию контринсулярной системы на энергетический метаболизм при критическом состоянии инсулин и инсулиноподобный фактор иницируют интенсивность гликолиза, включая его аэробный каскад, повышая активность и концентрацию соответствующих ключевых ферментов, тем самым стабилизируя связь с митохондриальными про-

цессами, что крайне важно для сохранения метаболизма ткани мозга.

Регулирующая роль инсулина и IGF-1 отражается на особенностях метаболической взаимосвязи глиии и нейронов, претерпевающей при гипоксии мозга определенные изменения. Показано, что при нормоксии инсулин и IGF-1 активизируют метаболизм глюкозы в астроцитах, но не в нейронах, однако при гипоксии этот процесс был более активным в нейронах. В то же время продукция лактата и утилизация глюкозы в гипоксических условиях значительно повышены в нейронах, а в астроцитах этот процесс претерпевает слабое увеличение, хотя выход ЛДГ из астроцитов намного выраженнее, чем из нейронов.

Представленные данные сопоставимы с особенностями нейронально-глиального лактат-пируватного распределения в условиях, соответствующих физиологическим. Действительно, инсулин и IGF-1 имеют определённое отношение к стабилизации и сохранению устойчивости потока гликолитического каскада. Это является необходимым условием поддержания метаболической взаимосвязи нейронов и глиии с соответствующим модулирующим отражением ее на состоянии возбуждающих медиаторно-рецепторных систем мозга, и в первую очередь – глутаматергической.

Говоря о возможных механизмах повреждения и развития деструктивных процессов в тканях, следует отметить, что всё чаще появляется информация о роли комплекса ферментативных систем, определяемых как сигнальные протеинкиназы. MAPK [mitogen-activated protein kinase] и ERK [extracellular signal-regulated kinase] расцениваются как стрессактивируемые киназы [24], имеющие прямое отношение к реализации ишемических преобразований ткани мозга [25, 26]. Нельзя не упомянуть о некоторых внутриклеточных киназах, через которые в совокупности с сигнальными осуществляется модулирующее влияние на метаболизм кроме гормональных факторов метаболическими интермедиатами и ионными компонентами. Протеинкиназы, катализирующие реакции присоединения фосфата в молекуле белка, изменяют конформацию белковой структуры, и молекула активируется либо ингибируется. Проявление активности киназ осуществляется по принципу каскадности [31].

Именно каскад реакций, а не линейное стойкое их течение, нужен для усиления сигнала. Появление первой активной молекулы «входного сигнала» приведёт к образованию множества молекул «сигнального продукта»,

концентрацию которого можно расценивать как «выходной сигнал». Такой процесс можно сравнить с ядерной реакцией или с образованием снежного кома. MAPK/ERK-киназный каскад используется клеткой для регуляции транскрипции генов в ответ на изменения окружающей среды [27]. Активированные этим каскадом ферменты, относящиеся к трансдукционным факторам, запускают или поддерживают тот или иной процесс биохимического преобразования.

Процесс реализации ишемических преобразований в клетках мозга, в первую очередь, осуществляется через ряд сигнальных путей, связанных с активацией системы сигнальных киназ MAPK и ERK [25, 26], имеющих значение в случае развития очагового некроза при ишемии мозга и проявлении быстрых реакций глутамат-кальциевого каскада как компонента эксайтотоксичности [28].

Заключение

Таким образом, доминирующим фактором в развитии критических преобразований биологических процессов является срыв механизмов адаптации, среди которых наиболее значимым является активация контринсулярной системы нейрогормонального звена. Основное условие таких проявлений – прогрессирующий дефицит кислорода и ишемия тканей организма.

В динамике развития критического состояния возрастает потребность в базовом и мобильном энергетическом субстрате – глюкозе, в то же время проявляется нарушение его дальнейшей метаболизации вследствие сформировавшегося нарушения баланса в системе инсулин/контринсулярный гормонально-медиаторный комплекс. В результате нарастающей резистентности тканей к инсулину, замедления метаболизации глюкозы по аэробному варианту течения гликолитического пути и активации глюконеогенеза развивается гипергликемия, что является одним из основных патогенетических факторов критического состояния наряду с прогрессированием дефицита кислорода и развитием метаболического ацидоза.

Положительный результат от метаболитической терапии возможен лишь в зоне «ишемической полутени», где снижение церебрального кровотока достигает 15-20 мл / 100 г ткани мозга/мин, а гликолиз сохраняет еще достаточно широкие возможности оптимизации энергообеспечения клеток. Здесь возможен эффект фармакологического управления и контроля баланса анаэробного и аэробного вариантов те-

чения гликолитического пути. Так формируется основное условие обеспечения метаболического единства с митохондриальными процессами и нейроглиальной взаимосвязи со всеми желаемыми для врача последствиями восстановления морфофункциональной активности ЦНС, включая возможность нивелирования когнитивного дефицита.

емыми для врача последствиями восстановления морфофункциональной активности ЦНС, включая возможность нивелирования когнитивного дефицита.

Литература

1. Марино П. Интенсивная терапия / Пер. с англ. — Гл. ред. акад. РАМН А.И.Маргтынов. М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1998. — 639 с.
2. Парсонз П.Э., Винтер-Корниш Дж.П. Секреты неотложной помощи / Под ред. к.мед.н. А.Н.Максудовой / Пер. с англ. М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 639 с.
3. Федин А.И. Современная концепция патогенеза и лечения острой ишемии мозга / Материалы научно-практ. конф. «Лечение ишемии мозга». Москва. — 2001.
4. Шестопалов А.Е., Бутров А.В. К вопросу о роли парентерального питания в терапии интраоперационной массивной кровопотери: обзор // Российский медицинский журнал. — 2002. — Т.10, №26. — С.1229-1234.
5. Рябов Г.А. Синдромы критических состояний М.: Медицина. — 1994. — 368 с.
6. Чепурина Н.Г. Парентеральное питание: методические рекомендации / Под ред. член-корр. РАМН, профессор В.И.Петров. Волгоград: Медакадемия. — 1999.
7. Otori T., Friedland J.C., Sinson G. et al. Traumatic brain injury elevates glycogen and induces tolerance to ischemia in rat brain // J. Neurotrauma. — 2004. — Vol.21. — P.707-718.
8. Владимиров Ю.А. Биологические мембраны и незапрограммированная смерть клетки // Соросовский образовательный журнал. — 2000. — Т.6, №9. — С.2-9.
9. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Кистенёв Б.А., Фёдорова Т.Н. Нейропротекция при ишемическом инсульте: эффективность милдроната // Фарматека. — 2005. — №13. — С.99-104.
10. Maekawa K., Tanimoto T., Okada S. et al. Expression of aldose reductase and sorbitol dehydrogenase genes in Schwann cells isolated from rat: effect of high glucose and osmotic stress // Brain Res. Mol. Brain Res. — 2001. — Vol.87. — P.251-256.
11. Galvez A.S., Ulloa J.A., Chiong M. et al. Aldose reductase induced by hyperosmotic stress mediates cardiomyocyte apoptosis: differential effects of sorbitol and mannitol // J. Biol. Chem. — 2003. — Vol.278. — P.38484-38494.
12. Chung S.S., Ho E.S., Lam K.S., Chung S.K. Contribution of polyol pathway to diabetes-induced oxidative stress // J. Am. Soc. Nephrol. — 2003. — Vol.14. — P.233-236.
13. Obrosova I.G. Increased sorbitol pathway activity generates oxidative stress in tissue for diabetic complications // Antioxid. Redox. Signal. — 2005. — Vol.7. — P.1543-1552.
14. Han H.J., Lee Y.J., Park S.H. et al. High glucose-induced oxidative stress inhibits Na⁺/glucose cotransporter activity in renal proximal tubule cells. // Am. J. Physiol. Renal Physiol. — 2005. — Vol.288. — P.988-996.
15. Suzen S., Buyukbingol E. Recent studies of aldose reductase enzyme inhibition for diabetic complication // Curr. Med. Chem. — 2003. — Vol.10. — P. 1329-1352.
16. O'Brien M.M., Schofield Ph.J., Edwards M.R. Polyol-pathway enzymes of human brain // Biochem. J. — 1983. — Vol.211. — P.81-90.
17. Jonathan J., Hans J. Enzyme relationships in a sorbitol pathway that bypasses and glycolysis and pentose phosphates in glucose metabolism // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1983. — Vol.80. — P.901-905.
18. Lindstad R.I., Kõll P., McKinley-McKee J.S. Substrate specificity of sheep liver sorbitol dehydrogenase // Biopchem. J. — 1998. — Vol.330. — P.479-487.
19. Fujita R., Ueda H. Protein kinase C-mediated cell death mode switch induced by high glucose // Cell Death Differ. — 2003. — Vol.10. — P.1336-1347.
20. McCowen K.C., Malhotra A., Bistrian B.R. Stress-induced hyperglycemia // Crit. Care Clin. — 2001. — Vol.17. — P.107-124.
21. Bondy C.A., Cheng C.M. Signaling by insulin-like growth factor1 in brain // Eur. J. Pharmacol. — 2004. — Vol.490. — P.25-31.
22. Chavez J.C., LaManna J.C. Activation of hypoxia-inducible factor-1 in the rat cerebral cortex after transient global ischemia: potential role of insulin-like growth factor-1 // J. Neurosci. — 2002. — Vol.22. — P.8922-8931.
23. Guan J., Bennet L., Gluckman P.D., Gunn A.J. Insulin-like growth factor-1 and post-ischemic brain injury // Prog. Neurobiol. — 2003. — Vol.70. — P.443-462.
24. Гусев Н.Б. Протеинкиназы: строение, классификация, свойства и биологическая роль // Соросовский образовательный журнал. — 2000. — Т.6, №12. — С.4-12.
25. Lu K., Cho C.I., Liang C.L. et al. Inhibition of the MEK/ERK pathway reduces microglial activation and interleukin-1-beta expression in cord ischemia/reperfusion injury in rats // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2007. — Vol.133. — P.934-941.
26. Турпаев К.Т. Роль окиси азота в передаче сигнала между клетками // Молекулярная биология. — 1998. — Т.32, №4. — С.581-591.
27. Атауллаханов Ф.И. Каскады ферментативных реакций и их роль в биологии // Соросовский образовательный журнал. — 2000. — Т.6, №7. — С.2-10.

28. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Глутаматная нейротрансмиссия и метаболизм кальция в норме и при ишемии головного мозга // Успехи физиологических наук. — 2002. — Т.33. — №4. — С.80-93.
29. Pilkis S.J., El-Maghrabi M.R., McGrane M. et al. Regulation by glucagon of hepatic pyruvate kinase, 6-phosphofructol-kinase, and fructose-1,6-biphosphatase // Fed. Proc. — 1982. — Vol.41. — P.2623-2628.
30. Кольман Я., Рём К. Наглядная биохимия. М.: Мир. — 2002. — 469 с.
31. Марри Р.Б., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека: В 2-х т./ Пер. с англ. М.: Мир. — 2-т. — 2004. — 384 с.

Л.В.Усенко, В.П.Мусліні. Патобіохімічні особливості головного мозку при критичних станах організму та обґрунтування метаботропної терапії. Частина II. Патофізіологічні аспекти критичного стану мозку та патобіохімія його метаболізму. Дніпропетровськ, Україна.

Ключові слова: мозок, гіпоксія, гіперглікемія, нейрональний некроз, апоптоз.

Описано патобіохімічні процеси в мозку при критичному стані організму. Проведено аналіз змін метаболізму мозку при переході від фізіологічних умов до патобіохімічних станів. Відмічено зниження регулюючої ролі церебрального інсуліну, можливі прояви активності контрінсулярного медіаторно-гормонального комплексу та прозапальних факторів. Показана роль гіперглікемії як одного з провідних патогенетичних компонентів поряд з прогресуванням гіпоксії мозку і розвитком інтрацелюлярного ацидозу. Зроблена спроба аналізу метаболізму мозку для обґрунтування медикаментозної метаботропної терапії.

L.V.Usenko, V.P.Muslin. Pathobiochemical peculiarities of brain in critical states of organism and ground of metabotropic therapy. Part II. Pathophysiology of brain at critical states and its pathobiochemistry. Dnipropetrovsk, Ukraine.

Key words: brain, hypoxia, hyperglycemia, neuronal necrosis, apoptosis.

Description of pathobiochemical processes of the brain in conditions of its predominating injury in the critical state of organism is presented. The analysis of possible direction and transitory moments from the biochemical processes of cerebrum activity in physiological conditions to forming of proper pathobiochemical transformations was conducted.

Attention was fixed on metabolic reflection of decline of regulator role of cerebral insulin and possible manifestations of activity of contrinsulin mediatory-hormonal complex and aggregation of proinflammatory factors is fixed. The role of hyperglycemia as one of the leading pathogenic component as well as progressive brain hypoxia and intracellular acidosis is shown. The attempt of analysis of misbalance in the metabolic system of the brain for the ground of pharmacological aspects of metabotropic therapy was made.

Надійшла до редакції 05.01.2009 р.

© Український журнал екстремальної медицини імені Г.О.Можасєва, 2009
УДК 616.728.21.3.48 — 002.77: 616 — 099

Основні принципи ортопедичного лікування хворих на ревматоїдний артрит

С.І.Герасименко

Інститут травматології та ортопедії АМН України (директор — член-кор. АМН України, професор Г.В.Гайко)
Київ, Україна

У роботі викладено основні принципи ортопедичного лікування хворих на ревматоїдний артрит з урахуванням стадії захворювання (класифікація Склярєнка Є.Т. та Стецули В.І.) та активності процесу. Представлено різноманітні варіанти послідовності оперативних втручань у залежності від статико-біомеханічного стану кінцівки в цілому.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, ортопедичне лікування.