

Костюк А.Г., Мохамад Ю.А. Хамшари, Безкоровайний О.Э.

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ПОВЕРХНОСТНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Резюме. В данной статье рассматриваются основные способы лечения поверхностного рака мочевого пузыря и последствия лечения. Чаще всего в лечении применяется трансуретральная резекция мочевого пузыря с традиционным дополнительным применением химиопрепаратов и иммунотерапии. В связи с частыми и ранними рецидивами после вышеупомянутого лечения, встаёт вопрос о необходимости поиска новых путей и подходов к введению лекарственных веществ при лечении поверхностного рака мочевого пузыря.

Ключевые слова: поверхностный рак мочевого пузыря, лечение.

Kostuk O.G., Mokhammad Y.A. Khamshari, Bezkorovayniy O.E.

MODERN TENDENCIES IN TREATMENT OF SUPERFICIAL CANCER OF URINARY BLADDER

Summary. The basic methods of treatment of superficial cancer of urinary bladder and consequence of treatment are examined in this article. More frequent than all in treatment the transurethral resection of urinary bladder is used with traditional additional application of chemotherapy and immunotherapy. In connection with frequent and early relapses after afore-mentioned treatment, the question arises about the necessity of search of new ways and approaches to the introduction of medicinal matters at the treatment of superficial cancer of urinary bladder.

Key words: superficial cancer of urinary bladder, treatment.

Стаття надійшла до редакції 05.11.2012 р.

© Наліжитий А.А., Бондар С.А.

УДК: 616.5:546.17

Наліжитий А.А., Бондар С.А.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра шкірних та венеричних хвороб (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ОГЛЯД НАПРЯМКІВ ВИВЧЕННЯ ПРОЦЕСІВ, ПОВ'ЯЗАНИХ З ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ ПРИ ХРОНІЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ШКІРИ

Резюме. В оглядовій статті представлені дані про обмін оксиду азоту в організмі людини, його значення в фізіологічних умовах та при патології. Розглянута проблема ендотеліальної дисфункції як універсального патогенетичного механізму розвитку мікроциркуляторних порушень. Метою огляду літератури є вивчення існуючих методів впливу на шляхи синтезу та обміну NO і його метаболітів та розробка нового способу корекції порушень цих процесів при захворюваннях шкіри.

Ключові слова: оксид азоту, синтаза оксиду азоту, ендотеліальна дисфункція, АДМА, СДМА, L-аргінін, оксидантний стрес, гомоцистеїн, діабет, глаукома, атеросклероз, ХОЗЛ, захворювання нирок, злоякісні новоутворення, системна склеродермія, пухирчатка, нейродерміт.

Оксид азоту, володіючи властивостями потужного ендогенного вазодилататора, приймає участь в підтриманні судинного гомеостазу, регуляції мікроциркуляції та коагуляції, системного та легеневого судинного опору, пригнічує проліферацію гладком'язевих клітин судинної стінки. Перші дослідження біологічної ролі NO були проведені у 1980 році Furchgott та Zavadski, які виявили здатність ендотеліоцитів виділяти гуморальний фактор, що приводив до розслаблення гладенької мускулатури судинної стінки. Він був названий ендотеліальним фактором розслаблення (ЕФР). Згодом S. Moncada et al. [2001] у 1987 році з'ясував, що цей фактор містить оксид азоту, який і відповідає за вазодилататорну активність. У 1998 році Louis J. Ignarro, Ferid Murad та Robert F. Furchgott були нагороджені Нобелівською премією з фізіології та медицини за з'ясування функціональної ролі NO в роботі серцево-судинної системи.

NO функціонує в центральній та вегетативній нервових системах, де виявлено нітратергічні синапси, контролює нейрональні функції (передача сигналу в неадренергічних нехолінергічних нейронах, синаптична пла-

стичність центральної нервової системи, осциляторна активність нейрональної сітки, нейропротекція) та приймає участь у потенціюванні довготривалої пам'яті нейронів [Степанов и др., 2004; Bellefontaine et al., 2011]. Встановлено що NO здійснює пригнічуючий вплив на гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову систему, зменшуючи її функціональну активність, таким чином справляючи стрес-лімітуючий вплив при багатьох патологічних станах, що нашоухнуло деяких авторів виділити окрему "стрес-лімітуючу NO-систему". NO здійснює стимулюючий вплив на ферменти макрофагів та забезпечує цитотоксичну дію по відношенню до чужорідних мікроорганізмів, посилює процеси апоптозу. Протизапальні ефекти NO полягають у інгібуванні експресії молекул адгезії ICAM-1 (молекули міжклітинної адгезії 1-го типу) та VCAM-1 (молекули адгезії судинного ендотелію 1-го типу), тканинного фактору, хемокінів MCP-1 (моноцитарний хемотаксичний фактор-1), регуляції оксидантних процесів [Степанов и др., 2004].

Синтез оксиду азоту відбувається з гуанідинового атому азоту L-аргініну синтазою оксиду азоту (NOS) шля-

хом приєднання молекулярного кисню до кінцевого атома азоту в гуанідиновій групі L-аргініну. Аргінін (α -аміно- δ -гуанідиновалеріанова кислота) - умовно незамінна для дорослих та незамінна для дітей амінокислота, вперше виділена 1886 р. E.Schulze та E.Steiger. Фізіологічна потреба органів та тканин людини в нормі забезпечується ендогенним синтезом та/чи споживанням з їжею. В умовах хронічного запалення аргінін перетворюється на незамінну амінокислоту. Аргінін є вкрай необхідним джерелом для синтезу NO та інших біологічно активних сполук (орнітину, цитруліну, глутамату, проліну, глутаміну, глутатіону, гамма-аміномасляної кислоти, спермітину, креатініну, агматину) [Степанов и др., 2004]. Спожитий з їжею L-аргінін всмоктується у тонкому кишківнику та в основному метаболізується аргінази (не окисним) шляхом у процесі гідролізу аргіназою I в печінці та аргіназою II в нирках, простаті і тонкому кишківнику з утворенням L-орнітину та сечовини. І лише частина його метаболізується NO-синтазним (окисним) шляхом з утворенням L-цитруліну та NO. Обидва шляхи перебігають одночасно та конкурують за спільний субстрат L-аргінін. L-аргінін володіє позитивним психотропним ефектом, покращує настрій, редукує симптоми депресії, покращує активність, увагу, пам'ять, збільшує активність Т-клітинного імунітету, посилюючи продукцію IL-2 лімфоцитами та рецепторну активність, сповільнює ріст пухлин [Лейдерман, 2002]. L-цитрулін є неактивним маркером активності синтази оксиду азоту. Джерелом ендогенного аргініну є обмін білка в організмі, однак цей синтез не має суттєвого впливу на синтез NO та регуляцію гомеостазу у здорових дорослих людей [Buger, 2007].

За своїм походженням та фізіологічними властивостями виділяють синтази конститутивну (cNOS), що поділяється на Ca^{2+} -залежну нейрональну (I тип, nNOS) та кальмодулін-залежну ендотеліальну (III тип, eNOS) та індукцибельну (iNOS) - II тип. nNOS міститься переважно в нервовій тканині. Її знаходять в середньому в 2% нейронів кори великих півкуль, клітинах кори мозочка, гіпокампа, смугастого тіла, нюхових цибулин, епітелії бронхів, трахеї, скелетних м'язах, кардіоміоцитах. eNOS - в ендотеліоцитах, кардіоміоцитах, тромбоцитах, пейсмерних клітинах, легеновому та нирковому епітелії [Belleguette et al., 2011]. nNOS та eNOS є конститутивними мембранозв'язаними ферментами, розташованими на всій поверхні плазматичної мембрани клітини та експресуються постійно. iNOS - цитозольний фермент, що експресується під впливом прововуючих факторів. Крім того, в мітохондріях виявлено конститутивно експресовану NOS, що за основними характеристиками подібна до макрофагальної iNOS, але фіксована на внутрішній мембрані мітохондрій. Остаточне питання її приналежності до одного з типів NOS та функціональне призначення не вирішене.

Механізм реалізації біохімічного впливу оксиду азоту в фізіологічних умовах полягає в короткочасному

підвищенні вихідного синтезу азоту cNOS у відповідь на стимуляцію судинного ендотелію ацетилхоліном, брадикініном, серотоніном, глутаматом, тромбіном, аденіновими нуклеотидами. Кальмодулін-залежна eNOS активується також ангіотензином II. Стимулююча дія цих нейротрансмітерів здійснюється в поєднанні з їх судинорозширюючим ефектом та стимуляцією входу кальцію в ендотеліоцит, внаслідок чого активується кальмодулін-залежна ендотеліальна синтаза оксиду азоту з короткочасним виділенням незначної його кількості. Активність eNOS за участю кофактору тетрагідробіоптерину (BH4) забезпечує постійний базисний рівень NO, що пов'язується з реалізацією механізмів локальної ендотеліальної цитопротекції та підтриманням судинного гомеостазу [Гуревич, Стуров, 2006]. Молекула оксиду азоту досить реактогенна. Напівперіод життя становить 6 - 30 сек., тому її біологічні ефекти реалізуються безпосередньо поблизу місця синтезу. Синтезований оксид азоту дифундує в клітині суміжних гладких м'язів судин, де зв'язується з молекулою гему розчинної гуанілатциклази, що індукуює її активацію. При цьому посилюється синтез цГМФ в гладком'язевих клітинах, що активує K^+ канали, зменшує концентрацію внутрішньоклітинного кальцію шляхом пригнічення кальцієвих каналів та приводить до їх розслаблення та ендотеліальної вазодилатації (ЕЗВД). За рахунок підвищення внутрішньоклітинної концентрації цГМФ та активації калієвих каналів NO здійснює протизапальні ефекти, викликає вазодилатацію, інгібує експресію молекул адгезії, посилює експресію Р-селектину, сприяючи роллінгу лейкоцитів, безпосередньо пригнічує Ig E-опосередковану секрецію гістаміну, інгібує циклооксигеназу-2 та активує циклооксигеназу-1. Здійснює потужну антиоксидантну дію, інгібуючи НАДФ-оксидазу. Крім того, NO володіє антиапоптичною активністю за рахунок нітрозильовання внутрішньоклітинних цистеїнових протеаз та інших проапоптичних білків та активації синтезу цитопротекторних білків теплового шоку [Абатуров, 2009]. Вважається, що в умовах хронічного запалення активність cNOS та eNOS може бути підвищена, а біологічна дія зменшена, що обумовлено інактивацією NO супероксиданіоном ($\text{O}_2^{\cdot -}$) [Волоосевець та ін., 2007]. При низьких фізіологічних концентраціях NO, за рахунок сповільнення фосфорилування та переміщення факторів транскрипції NF- κB в ядро клітини, супресує продукцію макрофагами прозапальних цитокінів IL-1, IL-12 - індукторів Th-1-відповіді та посилює диференціювання по Th-1 типу. Водночас NO здійснює інгібування мітохондріальних ферментів, що призводить до зниження синтезу АТФ та ферментів, приймаючих участь у реплікації ДНК. Пошкодження ДНК під впливом NO є одним з механізмів розвитку апоптозу [Сосунів, 2000].

Кальційнезалежна індукцибельна iNOS переважає в макрофагах, але виявляється також в лімфоцитах, активованих нейтрофілах, ендотеліоцитах, кардіоміоцитах та міоцитах судинної стінки, хондроцитах, синові-

альних фібробластах та гепатоцитах. В фізіологічних умовах клітини не містять iNOS та не продукують NO. Активність цього ферменту виявляють в процесі здійснення макрофагами протипухлинної та антибактеріальної дії, з ним пов'язують антимікробний ефект нейтрофілів, що підтверджено експериментально [Kazuhiro, Michel, 1997]. Відмічено, що в умовах оксидантного стресу відбувається індукція гену iNOS під впливом γ -інтерферону, IL-1, IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α , TNF- β , епідермального фактору росту (EGF), інфекційних агентів та ендотоксинів. Це призводить до тривалої стимуляції iNOS та потужного синтезу NO і як наслідок - до вираженої вазодилатації, посилення судинної проникності, набряку та розвитку запальної реакції [Zhang et al., 2004]. IL-1 β та цАМФ активують транскрипцію гену iNOS спеціалізованим сигнальним шляхом, який диференційовано інгібується за участю дексаметазону та пірролідина дитіокарбамату - інгібіторів нуклеарного фактору κ B (NF- κ B). Водночас вони ж пригнічують активність eNOS [Белоусов, Намсараєв, 2004]. Механізм дії синтезованого iNOS оксиду азоту відмінний від eNOS-синтезованого та не пов'язаний з активацією цГМФ. Внаслідок відсутності аутоінгібуючої послідовності в структурі iNOS синтез NO сягає більш, ніж 1000-кратного зростання та здійснює цитотоксичну дію шляхом синтезу пероксинітриду (ONOO-) при взаємодії молекули NO з молекулою O₂ [Львова та ін., 2010]. Роль молекули ONOO- у метаболізмі досить неоднозначна. З одного боку пероксинітрид діє як високо реактивний окисник з вираженою цитотоксичною дією завдяки здатності окислювати ліпіди та білки клітинних мембран. З іншого - він пригнічує ріст бактерій, грибів, припиняє реплікацію вірусів та попереджує проникнення деяких вірусів в клітину.

Отже, при наявності оксидантного стресу, надмірний синтез NO, індукуючи iNOS, може посилити його явища. Внаслідок чого прогресують явища пероксидації, зростає активність прооксидантних та пригнічується активність антиоксидантних ферментів, утворюються гідроперекиси ліпідів, експресуються молекули клітинної адгезії VCAM-1, ICAM-1, E-селектин та P-селектин, пригнічуються процеси міграції та рециркуляції лімфоцитів. Відмічають зміну субпопуляційного складу Th під впливом NO та модифікацію набору цитокінів, продукуюваних Th-1 та Th-2 типів, що призводить до кількісного та якісного дисбалансу в імунній системі [Победьонна, 2005]. Так під впливом iNOS - синтезованого NO спостерігається пригнічення синтезу γ -інтерферону та IL-2 Th-1, без зміни синтезу IL-4 Th-2, що призводить до посилення запальних явищ. Виділяються фактори активації тромбоцитів, нейтрофілів, моноцитів, лейкотриєнів A₂ та прискорюється дозрівання дендритичних клітин і експресія антигенів головного комплексу гістосумісності II класу [Абатуров, 2009]. Нещодавно було з'ясовано здатність NO- з високим ступенем спорідненості зв'язуватися з гемом цитохрому P-450 і таким чином змен-

шувати його ферментативну активність. У високих концентраціях індукує експресію білка p-53, апоптоз-асоційованих білків, лігандів Fas, активуючи процеси апоптозу клітин певного типу (макрофаги, тимоцити, клітини острівців підшлункової залози, деяких нейронів та пухлинних клітин) [Абатуров, 2009]. Водночас існує механізм попередження токсичного впливу високих доз NO на самі клітини, в яких він синтезується шляхом високої активності ферменту супероксиддисмутази (СОД), який каталізує розпад токсичних радикалів та захищає клітину від загибелі [Сосунов, 2000]. Експресія iNOS гальмується кортикостероїдами, білком p53, тепловим шоком та самою молекулою NO, при цьому кортикостероїди не впливають на активність cNOS [Степанов и др., 2004].

Відмічається загальна тенденція до зменшення вмісту оксиду азоту у хворих на різноманітну соматичну патологію та суттєвого зростання його вмісту при опіковій хворобі, у хворих з важкою поєднаною травмою, після оперативних втручань, при септичному, геморагічному, анафілактичному, тепловому, кардіогенному видах шоку [Волосовець та ін., 2007]. Оксид азоту досить швидко інактивується реакцією з супероксидним радикалом та вільними радикалами кисню. В результаті реакції оксиду азоту з киснем утворюються стабільні кінцеві метаболіти: нітрити (NO₂), та нітрати (NO₃), які широко використовуються як маркери оцінки концентрації оксиду азоту в організмі. Найбільше значення в зниженні продукції NO надають оксидативному стресу, в умовах якого зростають рівні окислених ліпопротеїдів низької щільності, які порушують біодоступність субстрату eNOS L-аргініну. Подібна ситуація виникає при дефіциті кофактора BH₄, чи зниженні його біодоступності в результаті переокисного окислення. Різко знижується продукція NO, замість якого надлишково синтезується супероксидрадикал та перекиси водню, що посилює явища пероксидації [Бабушкіна, 2009]. Порушується регуляція судинного тону з переважанням констрикторних реакцій ендотелію, посилюються явища ендотеліальної дисфункції (ЕД) [Ельський и др., 2008]. Основними проявами ендотеліальної дисфункції прийнято вважати з одного боку порушення біодоступності NO, що виникає в результаті зниження його синтезу eNOS та одночасного посилення деградації [Небиеридзе, 2005], а з іншого - підвищення синтезу патологічно зміненим ендотелієм ендотеліну-1, ангіотензину II, тромбоксану та інших вазоконстрикторів, агрегатів та коагулянтів. В цих умовах для відновлення синтезу NO ключовими моментами є біодоступність субстрату та регуляція NOS. В літературі описано механізм зниження місцевої доступності L-аргініну в якості субстрату для NOS внаслідок підвищеної активності аргіназного шляху утилізації L-аргініну з синтезом сечовини та орнітину, що призводить до порушення продукції NO та як наслідок - до ендотеліальної дисфункції. Однією з важливих характеристик функціонування системи NO є

рівень етильованих похідних L-аргініну - монометиларгініну (ММА), асиметричного диметиларгініну (АДМА) та симетричного диметиларгініну (СДМА) [Boger et al., 1998]. АДМА є досить сильним ендегенним регулятором синтезу NO, що незворотно інгібує NOS. Вперше описали (АДМА) в якості ендегенного інгібітора (NOS) у 1992 році [Muiesan et al., 1999]. За останніми даними СДМА регулює трансмембранний транспорт аргініну. АДМА та ММА є конкурентними блокаторами eNOS [Holden et al., 1998]. Концентрації ММА в крові людини на порядок нижчі від АДМА і переважно не використовуються в якості регулятора синтезу NO [Гилинский, 2007]. Встановлено кореляційний зв'язок між підвищеним рівнем АДМА та розвитком ендотеліальної дисфункції при різноманітних патологічних станах, яка зменшувалась після введення L-аргініну, що також призводило до пригнічення синтезу АДМА [Коваленко, Викторов, 2008]. Доведено, що підвищення рівня АДМА у крові хворих супроводжується зворотнім кореляційним зв'язком із вмістом L-аргініну, NO₂ та NO₃ [Одинец, Кононенко, 2011]. Окрім NO-опосередкованого механізму впливу АДМА на стан ендотелію у літературі з'явилися дані про існування й інших шляхів його пошкоджуючої дії. В останні роки припускають важливу роль АДМА у розвитку так званого "аргінінового парадоксу", коли кількість синтезованого NO починає залежати не від внутрішньоклітинної концентрації L-аргініну в ендотеліоцитах, а від його екстраклітинного вмісту [Гилинский, 2007]. Встановлено, що позаклітинний L-аргінін від екзогенних донаторів може швидко захоплюватись ендотеліоцитами для синтезу NO [Boger, 2007]. При низьких концентраціях в плазмі крові L-аргінін вибірково покращує ендотеліальну функцію. При середньому рівні концентрації може здійснювати пряму вазодилатацію внаслідок стимуляції секреції інсуліну та гормону росту. Високий вміст L-аргініну викликає неспецифічну вазодилатацію [Yi et al., 2009] та знижує активність iNOS, що пов'язують зі зміною активності кіннази, котра регулює її трансляцію. У багатьох дослідженнях при запальних процесах різних органів виявлено цитопротекторні властивості L-аргініну. NO, синтезований від екзогенних донаторів, діє таким же чином, як і ендегенний [Lubos et al., 2009].

В останні роки багато уваги надають вивченню маркерів ендотеліальної дисфункції та токсично-метаболических порушень при різних патологічних станах. Так в умовах ендотеліальної дисфункції було з'ясовано наявність кореляційних зв'язків між підвищеним вмістом АДМА та гіпергомоцистеїнемією (ГГЦ), що посилює явища метаболічних та токсичних порушень [Степанов и др., 2004]. Припускають, що під впливом гоомцистеїну (ГЦ) відбувається інгібування активності eNOS, зменшується доступність L-аргініну та тетрагідробіоптерину до активного центру NO-синтази, а також накопичується її інгібітор - АДМА, переважають вазоконстрикторні реакції, пов'язані із накопиченням кисневих дериватів,

що призводить до прогресування явищ судинної токсичності [Безсмертний та ін., 2011].

Враховуючи важливі фізіологічні функції NO в інтактному організмі, в умовах патології він безсумнівно залучається в розвиток багатьох патологічних реакцій. На сьогоднішній день в експериментальній та клінічній медицині активно вивчають наступні групи захворювань, для розвитку яких характерні зміни в обміні NO: хвороби серцево-судинної системи, у тому числі гіпертонію, інфаркт міокарду, легеневу гіпертензію, атеросклероз; інсульти і пізні дегенеративні захворювання нервової системи; різні аутоімунні захворювання, цукровий діабет, відторгнення трансплантатів; процеси гострого і хронічного запалення різних органів і тканин, шок, цирроз печінки, хвороби нирок, легень, ШКТ, онкологічні захворювання [Проскурняков и др., 1999].

У сучасних медичних дослідженнях активно вивчається можливість використання NO як інгібітора розвитку атеросклерозу у зв'язку з його здатністю впливати на пошкоджуючу дію гоомцистеїну на судинну стінку та утворення комплексів окисленого хоомцистерину з ліпопротеїнами низької щільності і на подальший розвиток атеросклеротичних бляшок. При тривалих запальних станах можливе виснаження джерела NO-L-аргініну або кофактора NO-синтази - H4B. в цьому випадку фермент починає відновлювати внутрішньоклітинний кисень до супероксид-радикала та перекису, порушуючи таким чином антиоксидантний захист клітин.

Будучи унікальною багатофункціональною молекулою, NO бере участь у формуванні імунного захисту, має прямий протимікробний вплив, впливає на диференціацію Т-лімфоцитів, пригнічує продукцію ІНФ-α, тощо. Дослідження NO та його метаболітів також широко використовують для характеристики ендотеліальної дисфункції, яка має велике значення у формуванні легеневої гіпертензії, ремоделюванні легневих судин, тісно пов'язана з розвитком ускладнень та системних ефектів при ХОЗЛ і прогресуванні хвороби [Лемко, 2012].

У хворих на хронічну ІХС комбінована терапія із застосуванням екзогенного L-аргініну покращила функцію ендотелію, що дозволило поліпшити толерантність до фізичного навантаження - вірогідно збільшувався час навантаження й обсяг виконаної роботи. Найкращі результати було отримано у пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження ІІІ ФК. У пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження ІІ ФК спостерігалась тенденція до покращення цих показників. Застосування екзогенного L-аргініну сприяло поліпшенню якості життя хворих - значно зменшувалося споживання нітроглицерину [Слободський, 2010].

Виявлено закономірність зміни метаболізму оксиду азоту у пацієнтів з глаукомою. За результатами проведених досліджень розроблено новий спосіб терапії глаукоматозної оптичної нейропатії з застосуванням NO, що дозволяє ефективно впливати на динаміку глауко-

матозного процесу та рівень стабільних метаболітів оксиду азоту в слизній рідині та сироватці крові хворих [Нагорнова, 2003].

Отримані дані досліджень обміну NO у вагітних свідчать про його можливу ключову роль у зниженні загального периферичного судинного опору. Так виявлено збільшення вмісту L-аргініну в динаміці вагітності у жінок з артеріальною гіпотонією в I половині гестації з одночасним підвищенням кількості NO. Істотна роль у цьому процесі належить дисбалансу синтезу судинним ендотелієм вазодилатуючих (NO) та вазоконстрикторних (ендотелін - 1) факторів. При цьому оксид азоту є одним із найважливіших регуляторів плацентарного кровоплину й відіграє істотну роль у гарантії нормального розвитку плода.

Дослідження у дітей з ознаками серцево-судинної недостатності, що супроводжувалась легеневою гіпертензією внаслідок ЕД, дослідження різних шляхів корекції синтезу NO виявили достатню ефективність застосування з цією метою безпосередньо ін'єкційного L-аргініну, інгаляційного NO та стимуляцію синтезу власного NO. Достовірно доведено можливість застосування як L-аргініну, так і його попередників [Peng et al., 1994]. У дітей з гострими та хронічними захворюваннями нирок виявлено АДМА, рівень якого не залежить від віку пацієнтів, але має залежність від тривалості та гостроти патологічного процесу. З'ясовано причетність АДМА до прогресування атеросклерозу та можливої хронізації захворювань нирок у дітей, а також прямий кореляційний зв'язок між рівнем протеїнурії та АДМА. Проведені дослідження дозволили авторам говорити про можливість корекції рівня АДМА шляхом введення екзогенного L-аргініну у вигляді лікарських засобів [Одинец, Кононенко, 2011]. Існують докази впливу гіпоксії на синтез NO та стан центральної гемодинаміки у новонароджених. З'ясовано, що оксид азоту відіграє важливу роль в регуляції судинного тону, що забезпечує повноцінне кровопостачання життєво важливих органів плоду та їх нормальний розвиток і постнатальну адаптацію новонароджених. У новонароджених, що перенесли гіпоксію в період внутрішньоутробного розвитку та після народження, підвищена продукція NO, що на певному етапі розглядається компенсаторно - пристосувальною реакцією [Загребельная, 2009].

Місце оксиду азоту у біології злоскісних новоутворень тільки починає досліджуватися. Але вже відомо, що продукти модифікації амінів та ДНК реактивними оксидами азоту беруть участь в процесах злоскісного переродження клітин [Проскурнянов и др., 1999]. Більшість з компонентів, що регулюють ріст новоутворень, - ендотеліальні клітини судин пухлини, інфільтруючі імунні клітини та самі пухлинні клітини - можуть генерувати NO. Процес пухлинного росту значною мірою залежить від здатності пухлинних макрофагів до експресії NO-синтази. Можливо оксид азоту має відношення і до метастазування пухлин. Так, показана негативна

кореляція між активністю індукованої NO-синтази і утворенням метастазів меланоми у експериментальних тварин. Підвищена і тривала продукція оксиду азоту на тлі тканинної гіпоксії та синтезу протизапальних цитокінів може, з одного боку, призводити до активації онкогена p53 та формування мутантних клітин, що дають початок росту пухлини, а з іншого боку, сприяти виробленню ангіостимулюючого чинника, що забезпечує розвиток судинної мережі пухлини. Накопичуються повідомлення про перспективність використання в протипухлинній терапії агентів, що модифікують синтез NO. Це відноситься не лише до індукції загибелі пухлинних клітин, але і до регуляції тону судин пухлинних судин [Проскурнянов и др., 1999]. Існують дані про радіосенсибілізуючі властивості екзогенних джерел оксиду азоту, що може представляти інтерес для комбінованої радіотерапії пухлин. Цікаво, що інгібітор NO-синтази - метиловий ефір нітроаргініну - істотно знижує токсичні ефекти протипухлинного препарату цис-платини у щурів. Тому вивчення ролі змін обміну оксиду азоту в індукції, прогресії та росту пухлин та в їх чутливості до таких лікувальних дій, як іонізуюча радіація, хіміопрепарати, електромагнітна гіпертермія і їх поєднання, може виявитися дуже перспективним для вдосконалення існуючих і розробки нових методів профілактики і терапії раку [Проскурнянов и др., 1999].

За результатами сучасних досліджень було з'ясовано, що порушення метаболізму NO відіграють неабияку роль у патогенезі системної склеродермії [Звягина, 2002]. У високих концентраціях NO виявляє не регуляторну, а цитотоксичну дію, що зумовлює збільшення кількості різних виявів аутоімунного характеру. Нітрування білків за участю NO підвищує їхню антигенність, сприяючи поглибленню патологічного процесу. При системній склеродермії спостерігаються порушення метаболізму NO, які характеризуються підвищенням нітритемії при зниженні вмісту аргініну та цГМФ в крові і зумовлені характером клінічного перебігу захворювання. Окрім того, реєструються порушення фізико-хімічних властивостей крові (пригнічення динамічного поверхневого натягу та в'язкоеластичності), котрі визначаються концентрацією метаболітів NO і залежать від певних вісцеральних проявів склеродермії. Корекція порушень стану метаболізму NO у хворих на склеродермію сприяє відновленню фізико-хімічних властивостей крові [Єрмолаєва та ін., 2006].

Виявлено суттєві порушення у роботі системи NO у хворих на справжню пухирчатку [Суколина, 2007]. Так вміст оксиду азоту у сироватці крові хворих на момент госпіталізації більш ніж у 3 рази перевищував контрольні значення. Автором запропоновано розглядати NO як показник тяжкості патологічного процесу та високочутливий індикатор запального процесу. Під впливом лікування відмічалось суттєве зниження вмісту NO, яке не досягло рівня контролю.

Патогенез нейродерміту також тісно пов'язаний із

розвитком мікроциркуляторних порушень у вигляді стійкого спазму капілярів шкіри, сповільнення кровотоку, ішемії та появи аномальних реакцій на холодові та теплові подразники у вигляді підвищеної збудливості та гіперреактивності. Спостерігаються реологічні зміни зі схильністю до гіперкоагуляції, що зберігаються тривалий час як у вогнищах ураження, так і перифокально, а у випадках важкого перебігу зберігаються й після лікування. Внаслідок розвитку ендотеліальної дисфункції розвиваються вазоконстрикція артерій та прекапілярів, зменшується локальний кровотік, посилюється звивистість венул, ішемія, гіпагрегація еритроцитів в мікроциркуляторному руслі. Спостерігається підвищення проникності судинної стінки, набряк, посилення процесів перекисного окислення ліпідів та окисної модифікації білків. Накопичення первинних та вторинних продуктів вільнорадикального окислення супроводжується посиленням руйнування клітинних мембран, додатковим вивільненням медіаторів запалення, що призводить до порушення їх функціонування та перебігу всіх видів обмінних процесів, у тому числі й тканинного дихання. Відбувається виснаження компенсаторних можливостей антиоксидантної системи, розвиваються явища оксидантного стресу. Зміна співвідношення антиоксидантної та оксидантної систем у хворих на нейродерміт призводить до збільшення концентрації вільних радикалів кисню - гідроксильного радикалу (OH^\cdot) та супероксиданіона (O_2^\cdot). Внаслідок активної взаємодії O_2^\cdot з ендогенним вазодилатуючим фактором NO відбувається поступове виснаження оксиду азоту та утворення радикалу пероксинітриду (OONO^\cdot), який приймає активну участь у пошкодженні мембран клітин та перекисному окисленні ліпідів. Ці процеси посилюють явища ендотеліальної дисфункції, що у свою чергу призводить до посилення запальних явищ у вогнищі ураження та сприяє формуванню "хибного кола". Встановлено суттєве зниження вмісту метаболітів NO у хворих на нейродерміт, що супроводжується зростанням кількості АДМА та СДМА. Достовірно доведена можливість корекції виявлених змін шляхом додавання до лікування екзогенного L-аргініну [Наліжитий та ін., 2012].

теліальної дисфункції, що у свою чергу призводить до посилення запальних явищ у вогнищі ураження та сприяє формуванню "хибного кола". Встановлено суттєве зниження вмісту метаболітів NO у хворих на нейродерміт, що супроводжується зростанням кількості АДМА та СДМА. Достовірно доведена можливість корекції виявлених змін шляхом додавання до лікування екзогенного L-аргініну [Наліжитий та ін., 2012].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Визначення вмісту нітритів та нітратів у сироватці крові хворих впевнено застосовується багатьма науковцями для оцінки функціонування ендотелію судин. У якості додаткових діагностичних критеріїв пропонується оцінювати концентрацію АДМА та СДМА.

2. Наукові дослідження, що були проведені в останні роки, свідчать про формування принципово нових підходів до терапії широкого кола захворювань, в патогенезі яких лежить ендотеліальна дисфункція, що супроводжується порушенням обміну оксиду азоту.

3. Результати численних досліджень свідчать про існування можливості ефективного впливу на шляхи синтезу та обміну NO та його метаболітів шляхом застосування екзогенних донорів L-аргініну. Різноманітні форми застосування цієї амінокислоти знайшли своє місце у лікуванні багатьох патологічних станів.

Перспективним є подальше дослідження взаємодії компонентів системи NO у хворих на захворювання шкіри з метою вдосконалення існуючих методів їх лікування. Застосування екзогенних донорів L-аргініну при лікуванні деяких захворювань шкіри є доцільним та потребує подальшого ретельного вивчення.

Список літератури

- Абатуров А.Е. Роль монооксида азота в системе неспецифической защиты респираторного тракта /А.Е.Абатуров //Здоровье ребенка. - 2009. - №1(16). - С. 130-137.
- Аргинин в медицинской практике /Ю.М. Степанов, И.Н.Кононов, А.И.Журбина, [и др.] //Журн. АМН України. - 2004. - №10(1). - С. 340-352.
- Бабушкина А.В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины /А.В.Бабушкина //Український медичний часопис. - 2009. - №6(74). - С. 1-6.
- Безсмертний Ю.О. Вплив гомоцистеїну та гідрогену сульфідів на тонус стенозних артерій шурів та його зміни за умов модулювання обміну сірковмісних амінокислот /Ю.О.Безсмертний, Н.В.Заїчко, А.В.Мельник //Буковинський медичний вісник. - 2011. - Том 15. - №4(60). С. 35-43.
- Белоусов Ю.Б. Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротического поражения артерий при артериальной гипертензии: методы коррекции /Ю.Б.Белоусов, Ж.Н.Нам-сараев //Фарматека. - 2004. - №6. - С. 62-72.
- Биология окиси азота /[С.Я. Проскурянов, А.Г. Конопляников, А.И. Иванов, В.Г.Скворцов]. - Обнинск: Медицинский радиологический научный центр РАМН, 1999. - 86 с.
- Волосовець О.П. Патогенетична роль оксиду азоту та ендотеліальної дисфункції в розвитку захворювань серцево-судинної системи у дітей /О.П.Волосовець, С.П.Кривопустов, Т.С.Мороз //Здоровье ребенка. - 2007. - №2(5). - С.32-37.
- Гилинский М.А. Асимметричный диметиларгинин: метаболизм, аргининовый парадокс, патофизиология /М.А.Гилинский //Успехи физиол. наук. - 2007. - №38(3). - С. 21-39.
- Гуревич М.А. Дефицит оксида азота и поддержание сосудистого гомеостаза: роль мононитратов и проблемы цитопroteкции //М.А.Гуревич, Н.В.Стуров //Трудный пациент. - 2006. - №3. - С. 23-29.
- Эндотеліально-пероксидаційні зміни у хворих на нейродерміт та корекція їх комплексним методом терапії /А.А.Наліжитий, С.А.Бондар, Л.Л.Гармаш [та ін.] //Набуття молодих вчених дерматовенерологів: матеріали регіональної науково-практичної школи. - Київ, 2012. - С. 61-64.
- Загребельная И.В. Применение оксида азота в медицинской практике /И.В.Загребельная //Международный медицинский журнал. - 2009. - №4. - С. 100-104.
- Звягина Т.В. Изучение взаимосвязи иммунитета и метаболизма оксида азота при системной склеродермии /Т.В.Звягина //Укр. мед. альманах. - 2002. - №6. - С. 51-53.
- Коваленко В.Н. Компендиум 2008. - лекарственные препараты; под. ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторов. - Киев: МОРИОН, 2008. - 2270 с.
- Лейдерман Н.Н. Иммуноное питание (immunonutrition) /Н.Н. Лейдерман //Вестн. интенсивной терапии. - 2002. - №1. - С. 57-61.

- Лемко О.І. /Деякі аспекти етіології, патогенезу та перебігу хронічного обструктивного захворювання легень (частина I) /О.І.Лемко //Науковий вісник Ужгородського університету. - 2012. - №1(43). С. 180-189.
- Львова О.А. К вопросу о роли оксида азота в норме и при патологии нервной системы [http://www.sys-int.ru] /О.А.Львова, А.Е.Орлова, В.В.Гусев [и др.] //Электронный научный журнал "Системная интеграция в здравоохранении". - 2010. - №4(10). - С.35. - Режим доступа до журналу: http://www.sys-int.ru.
- Нагорнова Н.Д. Метаболическая концепция патогенеза глаукомной оптической нейропатии /Н.Д.Нагорнова //Современные технологии лечения глаукомы: сб. тез. науч.-практ. конф. - М., 2003. - С. 87-95.
- Небиеридзе Д.В. Клиническое значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертензии /Д.В.Небиеридзе //Consilium medicum: Системные гипертензии (прил.). - 2005. - Т.7, №1. - С. 31-38.
- Одинец Ю.В. Значение определения асимметричного диметиларгинина при хроническом заболевании почек у детей /Ю.В.Одинец, Е.В.Конonenko //Клінічна педіатрія. - 2011. - №1(22). - С. 62-65.
- Оксид азота як чинник, що визначає фізико-хімічний стан крові у хворих на системну склеродермію /М.В.Єрмолаєва, Т.Б.Бевзенко, Т.В.Звягіна [та ін.] //Український терапевтичний журнал. - 2006. - №1. - С. 24-27.
- Победьонна Г.П. Системні порушення цитокінового оксидантного та стрес-лімітувального гомеостазу при загостренні бронхіальної астми важкого перебігу /Г.П.Победьонна //Астма та алергія. - 2005. - №2-4. - С. 22-24.
- Роль дисфункции эндотелия в генезе сердечно-сосудистых заболеваний /В.Н.Ельський, Н.Т.Ватутин, Н.В.Калинкина [и др.] //Журн. АМН України. - 2008. - №14(1). - С. 51-62.
- Слободський В.А. Переваги комбінованого застосування інфузійної та пероральної форми L-аргініну при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги /В.А.Слободський //Здоров'я України. - 2010. - тематичний номер №2-3.
- Сосунів А.А. Оксид азота как межклеточный посредник /А.А.Сосунів /Соросовский образовательный журнал. - 2000. - №12. - С. 27-34.
- Суколина О.Г. Гуморальные факторы неспецифической реактивности у больных истинной пузырчаткой /О.Г.Суколина //Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2007. - №7. - С. 51-53.
- Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia /R.N.Boger, S.M.Bode-Boger, A.Szuba [et al.] //Circulation. - 1998. - Vol.98. - P. 1842-1847.
- Buger R.H. The pharmacodynamics of L-arginine /R.H.Burger //J. Nutr. - 2007. - Vol.137. - 1650S-1655S.
- Effect of Treatment on Flow Dependent Vasodilation of the Brachial Artery in Essential Hypertension /M.L.Muiesan, M.Salvetti, C.Monteduro [et al.] //Hypertension. - 1999. - Vol.33. - P. 575-80.
- Kazuhiro S. Expression and regulation of endothelial nitric oxide synthase /S.Kazuhiro, T.Michel //TCM. - 1997. - № 7(1). - С. 28-37.
- L-Arginine and Alzheimer's disease /J.Yi, L.L.Horky, A.L.Friedlich [et al.] //Int. J. Clin. Exp.Pathol. - 2009. - Vol.3. - P. 211-238.
- Lubos E. Role of oxidative stress and nitric oxide in atherothrombosis /E.Lubos, D.E.Handy, J.Loscalzo //Front. Biosci. - 2009. - Vol.13. - P. 5323-5344.
- Moncada S. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology /S.Moncada, R.M.Palmer, E.A.Higgs /Pharmacol. rev. - 2001. - Vol.43. - P. 109-142.
- Nitric oxide as key mediator of neuron-to-neuron and endothelial-to-glia communication involved in the neuroendocrine control of reproduction /N.Bellefontaine, N.K.Hanchate, J.Parkash [et al.] //Neuroendocrinology. - 2011. - Vol.93. - P. 74-89.
- Peng Y.K. Effects of L-arginine on pulmonary circulation and cerebral blood flow in acute and chronic hypoxic rats /Y.K.Peng, J.Z.Yu, X.R.Jin //Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. - 1994. - Vol.17, №2. - P. 99-102.
- Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, a natural inhibitor of nitric oxide synthase, in normal pregnancy and preeclampsia /D.Holden, S.Fickling, G.Whitley [et al.] //Am. J. Obstet. Gynecol. - 1998. - Vol.178. - P. 551-556.
- Upregulation of vascular arginase in hypertension decreases nitric oxide-mediated dilation of coronary arterioles /C.Zhang, T.W.Hein, W.Wang [et al.] //Hypertension. - 2004. - Vol.44. - P. 1-9.

Налижитый А.А., Бондарь С.А.

ОБЗОР НАПРАВЛЕНИЙ ИЗУЧЕНИЯ ПРОЦЕССОВ, СВЯЗАННЫХ С ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КОЖИ

Резюме. В обзорной статье представлены данные об обмене оксида азота в организме человека, рассмотрено его значение как в физиологических условиях, так и в условиях патологии. Освещена проблема эндотелиальной дисфункции как универсального патогенетического механизма развития микроциркуляторных нарушений. Целью обзора литературы является изучение существующих механизмов влияния на пути синтеза и обмена NO и его метаболитов, а также разработка нового способа коррекции нарушений этих процессов при заболеваниях кожи.

Ключевые слова: оксид азота, синтаза оксида азота, эндотелиальная дисфункция, АДМА, СДМА, L - аргинин, оксидантный стресс, гомоцистеин, диабет, глаукома, атеросклероз, ХОЗЛ, заболевания почек, злокачественные новообразования, системная склеродермия, пузырчатка, нейродермит.

Nalizhitiy A.A., Bondar S.A.

REVIEW OF DIRECTIONS OF STUDY OF PROCESSES, RELATED TO ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AT CHRONIC DISEASES OF SKIN

Summary. In this review article the information about the exchanging of nitric oxide in a human body is presented and its meaning is considered as in the physiological conditions as in the pathological conditions. The problem of the endothelial dysfunction as a universal pathogenetic mechanism of the microcirculatory disorders development is also considered. The purpose of the literature review is to examine the existing methods of influence on the ways of synthesis and metabolism of NO and its metabolites and also to develop a new correction method of these processes disorders in diseases of the skin.

Key words: nitric oxide, nitric oxide synthase, endothelial dysfunction, ADMA, SDMA, L-arginine, stress oxidative, homocysteine, diabetes, glaucoma, atherosclerosis, COPD, nephrology diseases, malignant new formations, systemic scleroderma, pemphigus, neurodermatitis.

Стаття надійшла до редакції 19.11.2012 р.