

УДК 577.152.34.+616-092.18

© Коллектив авторов, 2012.

ВКЛАД ПРОФЕССОРА В.А. ПРОЦЕНКО В РАЗВИТИЕ УЧЕНИЯ О ПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВАХ ИНГИБИТОРОВ ПРОТЕИНАЗ В ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СИСТЕМАХ ОРГАНИЗМА ПРИ ПАТОЛОГИИ (К 85 – ЛЕТИЮ ПРОФЕССОРА В.А. ПРОЦЕНКО)

А.В. Кубышкин, В.З. Харченко, В.Ф. Веселов, Л.В. Анисимова, Е.Ю. Выхор

ГУ "Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского", г. Симферополь.

CONTRIBUTION OF PROFESSOR V. A. PROTSENKO TO THE DEVELOPMENT OF THE STUDY ABOUT THE PROTECTOR PROPERTIES OF THE INHIBITORS OF PROTEINASES IN THE FUNCTIONAL SYSTEMS OF ORGANISM WITH THE PATHOLOGY (IN COMMEMORATION OF THE 85TH ANNIVERSARY PROFESSOR V. A. PROTSENKO)

A.V. Kubyshkin, V. Z. Kharchenko, V. F. Veselov, L.V. Anysymova, E.Yu. Vykhor

SUMMARY

In the article are given the data about the contribution of professor V. A. Protsenko to the development of studies on the study of the role of unspecific proteinases and their inhibitors in the protector systems of organism and the development of this scientific direction by the colleagues of the department of the pathophysiology of Crimean state medical university.

ВКЛАД ПРОФЕСОРА В.О. ПРОЦЕНКО В РОЗВИТОК ВЧЕННЯ ПРО ПРОТЕКТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ ІНГІБОРІВ ПРОТЕЇНАЗ У ФУНКЦІОНАЛЬНИХ СИСТЕМАХ ОРГАНІЗМУ ПРИ ПАТОЛОГІЇ (ДО 85-РІЧЧЯ ПРОФЕСОРА В.О. ПРОЦЕНКО)

А.В. Кубишкін, В.З. Харченко, В.Ф. Веселов, Л.В. Анисимова, Е.Ю. Выхор

РЕЗЮМЕ

У статті приведені дані про вклад професора В.О. Проценко в розвиток досліджень по вивченню ролі неспецифічних протеїназ і їх інгібіторів в протекторних системах організму і розвитк цього наукового напрямку співробітниками кафедри патофізіології Кримського державного медичного університету.

Проценко Виктор Александрович (1927–2000г.), доктор медицинских наук, профессор, выпускник Крымского медицинского института (1959г.), заведующий кафедрой патологической физиологии Крымского медицинского института с 1974 по 1997

гг. Прошел путь от ассистента до заведующего кафедрой патофизиологии, где защитил кандидатскую (1964 г.), а затем докторскую диссертацию (1972 г.).



Рис.1. Профессор В.А. Проценко - заведующий кафедрой патофизиологии в период 1974-1997 гг.

Является автором более 300 научных работ, 5 учебных пособий и 2 монографий. Под его научным руководством защищены 16 кандидатский и 6 докторских диссертаций. В 1976 году награждён знаком «Отличник здравоохранения СССР», в 1981 - «За отличные успехи в работе» и в 1982 году награжден медалью «Ветеран труда». За большие успехи в подготовке научных и врачебных кадров в 1994 году присвоено звание «Заслуженного деятеля науки и техники Украины». За разработку теоретических основ протекторного действия

ингибиторов ферментов протеолиза при воспалительно-деструктивных заболеваниях и за их внедрение в медицинскую практику в 1995 году ему и членам возглавляемого им коллектива была присуждена премия Верховного Совета Автономной республики Крым.

Основные научные достижения профессора Проценко В.А. и его сотрудников были связаны с изучением и разработкой теоретических основ использования ингибиторов ферментов протеолиза для лечения различных патологических процессов.

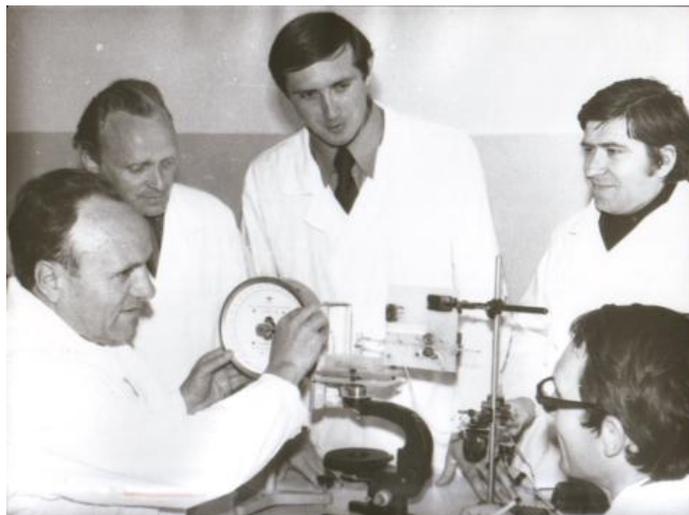


Рис.2. Проведение эксперимента (слева направо): профессор В.А.Проценко, доцент Д.В. Шаевский, ассистенты В.В. Опрышко, В.Ф. Веселов.

Многочисленными экспериментальными исследованиями, проведенными на кафедре патологической физиологии, показано, что при воспалительно-деструктивных процессах в организме происходит активация ферментов протеолиза и снижение ингибиторов протеолитических ферментов. Проведенное под его руководством комплексное исследование основных сывороточных ингибиторов ферментов протеолиза и их функциональной активности при воспалительно-деструктивных процессах показало, что степень изменения содержания основных ингибиторов протеиназ определяется тяжестью течения и распространенностью процесса и не зависит от места его локализации. При этом общей закономерностью является увеличение содержания альфа-1-ИП (ингибитора протеаз) и альфа-1-АХТ (антихемотрипсина) при значительном снижении антиферментной резистентности сыворотки крови, и это снижение совпадало с уменьшением содержания альфа-2-МГ (макроглобулина). Разделение сыворотки крови больных с острыми воспалительно-деструктивными заболеваниями методом гельфильтрации выявило наличие в крови при

патологии большого количества функционально неактивного альфа-1-ИП [5].

При этом, анализ морфофункциональных, ультраструктурных и метаболических нарушений в клетках при патологии показал, что, несмотря на различные этиологические факторы, в них наблюдаются типичные, в разной мере выраженные нарушения структурных образований цитоплазмы, митохондрий, лизосом, рибосом, аппарата Гольджи и ядра. Возникающие структурные нарушения сопровождаются глубокими функционально-метаболическими изменениями. Так, исследования ткани мозга крыс показали, что уровень протеолитической активности существенно влияет на состояние клеточного метаболизма и потребление клетками кислорода [2]. Незначительное повышение протеолитической активности усиливает способность клеток продуцировать ингибиторы протеаз, в то время как высокая протеолитическая активность нарушает течение обменных процессов, значительно снижает потребление кислорода и уровень антириптической активности клеток. При этом применение ингибиторов протеиназ снижает протеолитическую активность в клеточной среде. При 6-минутной механической асфиксии у крыс

происходят заметные морфологические и цитохимические нарушения жизнедеятельности клеток коры головного мозга. При введении контрикала в дозе 5 тыс. АТрЕ/кг массы тела улучшается микроциркуляция, нормализуется активность сукцинатдегидрогеназы, альфа-глицерофосфатдегидрогеназы и диафораз в клетках коры головного мозга. В тоже время активность АТФаз и щелочной фосфатазы у леченых животных остается на довольно высоком уровне, обеспечивающем интенсивный метаболизм клеток, и свидетельствует о повышении уровня трансмембранного обмена.

Научными работами сотрудников кафедры под руководством В.А. Проценко доказано, что лейкоциты способны быстро реагировать на воздействие токсинов. При этом наблюдаются грубые ультраструктурные повреждения нейтрофильных гранулоцитов, выражена вакуолизация, уменьшается число цитоплазматических отростков, снижается плотность цитоплазмы клеток, митохондрии набухают и разрушаются. В итоге происходит нарушение функции клеток и их фагоцитарной активности, способности к энергообразованию. Ингибиторы протеиназ предупреждают повреждение клеток. Так, при инфекционно-токсическом шоке у мышей контрикарл препятствует дегенерации клеток, способствует сохранению округлой формы клеток и выростов гиалоплазмы. В цитоплазме появляется фагоцитарные вакуоли и длинные каналы гранулярного эндоплазматического ретикулума. Количество и ультраструктурные характеристики митохондрий не изменялись [4].

Под руководством профессора В.А.Проценко изучена роль ингибиторов протеиназ в предупреждении дегрануляции перитонеальных тканевых базофилов в раннем периоде постишемических расстройств у крыс. Так, введение крысам ингибиторов протеолитических ферментов до реваскуляризации ранее ишемизированных конечностей препятствовало дегрануляции тканевых базофилов, что уменьшало участие секретируемых ими биологически активных веществ в патогенезе реперфузионного шока [3].

Парентеральное введение поливалентных ингибиторов ферментов протеолиза (ингитрил, контрикарл, гордокс, альфа-2-макроглобулин), а также сыворотки, содержащей антитела к калликреину предупреждало развитие грубых морфофункциональных изменений в организме, облегчало течение шока и способствовало выживанию более 70% животных при летальной модели шока. Ингибиторы ферментов протеолиза в этих условиях улучшали общую гемодинамику, органный кровоток, предупреждали образование биологически активных веществ, блокировали активацию ограниченного протеолиза [1].

Значительный вклад профессора Проценко и его учеников внесен в решение проблемы профилактики и лечения поражения легких при шоковых состояниях [1]. Выдвинута гипотеза, что в основе развития поражения легких при шоке лежит нарушение их метаболической функции, обусловленной активацией ограниченного протеолиза. Установлено, что в этих условиях легкие теряют способность инактивировать биологически активные вещества вазодилаторного действия, которые воздействуют на сосуды микроциркуляции легких и гладкую мускулатуру бронхов, что приводит к нарушению перфузии, диффузии и вентиляции легких и к поражению легочной паренхимы. Такой характер развития патологического процесса приводит к тому, что легкие из органа инактивирующего биологически активные вещества становятся их источником, что усугубляет состояние эндоинтоксикации и отягощает течение шока. Полученные им данные свидетельствуют, что в результате дистресс синдрома ведущая роль принадлежит резкому снижению антипротеазного потенциала легких. Применение ингибиторов ферментов протеолиза предупреждало развитие морфофункциональных изменений в легких, нормализовало кислородный баланс в организме и метаболическую функцию легких.

Кроме того, показано, что при воспалительно-деструктивных процессах ингибиторы протеиназ, введенные перифокально, являются мощным средством местной детоксикации, они блокируют резорбтивные влияния из очага, способствуют ограничению и ликвидации воспаления [6].

Полученные профессором Проценко В.А. и его учениками научные данные об изменениях происходящих в системах ферментов протеолиза и их ингибиторов явились основанием для дальнейшего их изучения на молекулярном, клеточном и системном уровнях, что является приоритетом научной работы кафедры патофизиологии Крымского государственного медицинского университета до настоящего времени. Они способствовали получению новых научных данных, которые легли в основу разработки патогенетически обоснованных способов профилактики и лечения заболеваний, сопровождающихся активацией ограниченного протеолиза. Развитие исследований, фундамент которых заложил профессор В.В. Проценко, продолжены под руководством профессоров Харченко В.З. и А.В. Кубышкина.

В настоящее время на кафедре активно ведутся исследования протеиназ-ингибиторной системы при воспалительно-деструктивных заболеваниях ЖКТ - язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [7-10], при бронхо-лёгочной патологии [11-13], реперфузионном синдроме, осложненном радиационным повреждением и кровопотерей [17],

при синдроме системной воспалительной реакции [14]. Изучается их участие в процессах канцерогенеза [15] и при нарушениях репродуктивной функции женщин [16, 18].

ЛИТЕРАТУРА

1. Проценко В. А., Богадельников И. В., Шпак С. И., Харченко В. З. // Шок: патогенез и экспериментальная терапия.- «Здоровье» Киев.- 1988.- 152 с.
2. Веселов В. Ф., Проценко В.А. Влияние ферментов протеолиза и их ингибиторов на поглощение кислорода тканью мозга крыс и ее антитриптическую активность // Украинск. биохим. журнал.- 1981.- т. 53.- № 4, с. 106.
3. Проценко В. А., Шпак С. И., Доценко С.М. // Тканевые базофилии и базофильные гранулоциты крови. – М.: Медицина, - 1987.-126.
4. Проценко В.А., Шпак С.И. Ингибиторы протеолитических ферментов – протекторы клеточных повреждений // Успехи современной биологии.- 1988.- т.106.- вып. 2 [5]. – с.255-263.
5. Проценко В.А., Старосек В.Н. Состояние системы ингибиторов ферментов протеолиза при воспалительно-деструктивных процессах в брюшной полости // Хирургия.-1984.-№4.-с.49-52
6. Проценко В.А., Харченко В.З., Богадельников И.В., Шпак С.И., Опришко В.В., Веселов В.Ф., и др. Протекторное действие ингибиторов протеиназ в патогенезе заболеваний // Актуальные вопросы теоретической и практической медицины (К 60-летию Крымского медицинского института). – Тр.Крым.мед. ин-та.-1991.- т.130-с.83-89.
7. Anisimova L.V. Local nonspecific pteinase – inhibitory potential in experimental stressful ulcers of gastro – intestinal mucosa // Таврический медико-биологический вестник.-2007.- т.10, №3.-с.112-114.
8. Анисимова Л.В., Кубышкин А.В., Бабич І.О. Стан місцевого неспецифічного протеїназ – інгібіторного потенціалу при патології слизової оболонки шлунку // Лікарська справа – 2007.- №4.- 62-65.
9. Анисимова Л.В., Кубышкин А.В. Сравнительное изучение протеиназ-ингибиторного потенциала слизистой оболочки желудка у детей и взрослых // Проблемы, достижения и перспективы развития медикобиологических наук и практического здравоохранения. Труды КГМУ.-2008.- т.144, ч. VI.- с.156-157.
10. Анасимова Л.В., Кубышкин А.В., Семенец П.Ф., Можаяев П.Н. Взаимосвязь протеолитических и морфологических изменений слизистой оболочки при экспериментальной язве желудка // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины.-2011.- № 1. – с. 8-12.
11. Kubyshrin A.V., Fomoshkina I.I., Palena Y.V., Anisimova L.V., Sherbak V.V., Kubyshrin V.A., Aliev L.L., Drusenok N.G., Kovalenko E. P., Petrosian A.M. Protective Effects of Protease Inhibitors in Acute Lung Inflammatory // Таврический медико-биологический вестник.- 2007.- т. №3.- с.165-168.
12. Кубышкин А.В., Фомочкина И.И. Эластолитическая активность бронхоальвеолярного лаважа при моделировании воспалительного процесса в легких. // Укр.біохімі. журн.- 2008.- т.80, №1.- с.89-95
13. Кубышкин А.В., Фомочкина И.И. Влияние способа введения ингибиторов протеиназ на эффективность подавления активности протеолиза при воспалении легких. // Физиологический журнал.- 2009.- т.55, №1.- с.43-48.
14. Кубышкин А.В. Фомочкина И.И. Синдром системной воспалительной реакции: место в патогенезе экстремальных клинической ситуаций // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2010.- т.5.-№3.-с.20-26.
15. Палёная Ю.В., Кубышкин В.А., Кубышкин А.В., Опришко В.В. Роль протеиназ-ингибиторной системы в процессах канцерогенеза // Укр.мед.альманах.-2007.
16. Коваленко Е.П., Литвинова С.В., Адамов М.М., Ткачева Н.Ю., Кубышкин А.В. Возможности исследования местных протеаз для оценки формирования нарушений репродуктивной функции у женщин // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. - Труды КГМУ.- 2009.- т.145,- ч. III.- с.121-124.
17. Харченко В.З., Кубышкин А.В., Фомочкина И.И., Алиев Л.Л., Харченко С.В. // Молекулярные механизмы развития экстремальных состояний и их коррекция. – 2011.- 155с.
18. Литвинова С.В. Состояние протеиназ-ингибиторной системы цервик-вагинальных смывов у женщин различных возрастных групп и при бесплодии // Общая патология и патологическая физиология.-2011.-т.6.-№2.- с.131-135.