



ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК 615.244:616-005.4

ГЕНОМНЫЕ И ЭКСТРАГЕНОМНЫЕ МЕХАНИЗМЫ В РЕАЛИЗАЦИИ ИШЕМИЧЕСКИХ И РЕПЕРФУЗИОННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ В ХИРУРГИИ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

**С.А. АЛЕХИН¹, П.М. НАЗАРЕНКО¹
Д.В. ЛОПАТИН¹, В.В. АЛЕХИНА¹
Л.В. ИВАНОВА¹, В.П. ТРОШИН²
В.Д. ЛУЦЕНКО³, С.Л. СПЕРАНСКИЙ³**

¹⁾ *Курский государственный
медицинский университет*

²⁾ *Брянский патологоанатомический
институт*

³⁾ *Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет*

e-mail: s_alehin@mail.ru

В статье представлены современные взгляды на проблемы регуляции ишемического и реперфузионного повреждения тканей, взаимодействие геномных и экстрагеномных механизмов в реализации ишемического воздействия, составляющих суть ишемического воспаления.

Ключевые слова: ишемическое и реперфузионное повреждение, ишемическое воспаление.

Современная высокотехнологичная хирургия с внедрением таких методов, как трансплантация внутренних органов, расширенные операции с использованием так называемых сухих органов, аппаратов искусственного кровообращения, привнесла и другие, до того момента не изученные явления – тяжёлые повреждения органов и тканей, развивающиеся не только при прекращении кровотока, но и при его возобновлении, гипоперфузионные повреждения внутренних органов. Для преодоления негативных последствий от влияния этих повреждений была проделана огромная работа по их изучению на органном, тканевом, клеточном и даже геномных уровнях, которая, однако, ещё далека от своего завершения.

Ишемия лежит в основе патогенеза многих поражений внутренних органов. Характер ответа клеток и тканей на ограничение кровотока зависит как от длительности, так и от глубины его воздействия в случае надпорогового воздействия, реализуясь через один из вариантов ответа – некроз, апоптоз или пролиферацию, а зачастую их комбинацию или последовательную смену [2, 4, 5, 6, 57, 60].

Ишемический стимул реализует своё действие через геномные (HIF, NF-kb) и негеномные пути как в краткосрочном, так и долгосрочном аспекте. Однако подобное деление весьма условно, что говорит о глубокой взаимосвязи двух данных путей [56].

Если рассматривать действие ишемии без участия активации генома, то одним из наиболее важных этапов в реализации её воздействия является смена окислительного фосфорилирования на неокислительное, которое менее эффективно в отношении количества молекул АТФ, что сопровождается энергетическим голодом в условиях гипоксии и ведёт к падению концентрации макроэргических соединений [11, 13]. Как следствие переключения источника для синтеза АТФ, в клетке начинают накапливаться недоокисленные продукты с последующей дестабилизацией цитоскелета и активацией лизосомальных ферментов [11].



Явления ишемии усугубляются нарушениями функционирования сосудистого эндотелия, что, в свою очередь, ведёт к нарушению процессов газообмена, образованию в просвете агрегатов с дальнейшим ограничением кровотока [1, 3, 10].

В процесс ишемического повреждения вовлекаются не только клетки, но также структуры внеклеточного матрикса. В нём участвуют металлопротеиназы, макрофагальные NO-синтазы, коллагеназы, реактивные формы кислорода [9, 10].

Падение концентрации кислорода и накопление недоокисленных продуктов приводит к активации генома клетки путем воздействия так называемых факторов транскрипции, ключевым из которых является гипоксия-индуцируемый фактор Hif. Данный транскрипторный фактор является гетеродимерным белком, присутствующим в виде двух субъединиц α (альфа) и β (бета). Hif-1 β – конституционально экспрессируемый белок, и его концентрация поддерживается на постоянном уровне вне зависимости от парциального давления кислорода. Несмотря на то что транскрипция и синтез Hif-1 α также являются конституциональными и кислороднезависимыми, в условиях нормоксии сколь-нибудь значимого количества данного белка не определяется, что объясняется быстрой биодegradацией Hif-1 α . Развитие гипоксии приводит к стабилизации Hif-1 α , с последующей его транслокацией в ядро и связыванием с Hif-1 β . Димер, состоящий из двух субъединиц, является транскрипторно активным и, взаимодействуя с HRE участками регуляторных зон таргетных генов, после связи с коактиваторами, приводит к индукции экспрессии данных генов [16, 19, 31, 45, 80].

На данный момент насчитывается более 100 таргетных генов для Hif-1. Это гены, контролирующие эритропоэз (эритропоэтин, трансферрин), ангиогенез (VGEF, лептин, TGF β 3), сосудистый тонус (iNOs, гемоксигеназа, эндотелины, андреномедулин), гены, контролирующие метаболизм матрикса (металлопротеазы), метаболизм глюкозы и цикл Кребса, клеточную пролиферацию (IGF, TGF α) и апоптоз (Bcl-2, NIX). Список таргетных генов для Hif-1 постоянно растёт. Такое большое количество генов, конечными эффекторами которых зачастую являются субстанции с противоположным действием, как в случае с апоптозом и пролиферацией, наводит на мысль о том, что Hif-1 представляет собой универсальный активатор генома клетки в условиях ишемии, конечный результат действия которого модулируется в зависимости от различных условий [1, 21, 41, 42, 43, 54, 64, 76, 83, 84, 85, 90, 91].

Однако не только прекращение, но и возобновление кровотока в сосудах органа может являться причиной значительного увеличения зоны повреждения от первоначального ишемического воздействия, что составляет суть реперфузионного повреждения [59, 93].

Ишемическое и реперфузионное повреждение печени. Широкое развитие хирургии печени, и в особенности трансплантологии, повлекло за собой изучение ишемических и реперфузионных повреждений в гепатологии. Патофизиология реперфузионных поражений печени во многом сходна с таковыми других органов и тканей и включает как прямое ишемическое поражение, так и повреждение в результате активации воспаления. Активация воспаления происходит через повышение экспрессии ядерного фактора транскрипции NF- κ B с запуском каскада системного воспаления и с началом локальной продукции стартового медиатора TNF α [23, 33, 49, 72, 82, 88, 89].

Далее активируется каскад с продукцией медиаторов воспалительной реакции, таких как интерлейкины, которые активизируют выброс как про-, так и противовоспалительных агентов, значительную часть таких агентов составляют эйкозаноиды – продукты ферментативного превращения арахидоновой кислоты [7, 40, 61]. В результате патологического действия образуются новые, дистальные по отношению к цитокинам факторы повреждающего воздействия. К ним относятся промежуточные и конечные продукты нормального обмена в концентрациях выше физиологических (лактат, мочевины, креатинин, билирубин), накопленные в патологических концентрациях компоненты и эффекторы регуляторных систем (калликреин-кининовой, свертывающей, фибринолитической, нейромедиаторы), продукты патологического обмена (альдегиды, кетоны, высшие спирты), вещества кишечного происхождения типа индола, скатола [7, 8, 12]. Таким образом, замыкается патологический круг, когда локальное или системное поступление медиаторов воспаления, вызывая вторичное повреждение, усиливает ишемизацию тканей и приводит к увеличению зоны первичного повреждения. Исходя из вовлекаемых в процесс реперфузионных поражений медиаторов воспаления и характера их взаимодействия, возникают прямые параллели между синдромом системного воспалительного ответа (ССВО) и реперфузионными повреждениями тканей, что подтверждается исследованиями Sang Won Park и соавт., которые выяснили, что реперфузия печени приводит не только к усилению её собственного повреждения, но и к острому повреждению почечной паренхимы [71].

Ишемические и реперфузионные повреждения толстого и тонкого кишечника. Другие органы брюшной полости также подвержены реперфузионным повреждениям в не меньшей степени, чем печень. В частности, тонкий кишечник, один из



наиболее чувствительных органов к эпизодам ишемии, которая ведёт к снижению его функций, и в первую очередь барьерной, результатом чего является повышение микробной транслокации [20]. Даже 15-минутная ишемия приводит к значительному снижению клеточного и митохондриального дыхания. Имеются данные о разнице в реакциях на ишемию тонкого и толстого кишечника. F. W. Leung и соавт. были получены данные, свидетельствующие о более выраженном снижении перфузии в слизистой толстого кишечника по сравнению со слизистой тонкого кишечника в ответ на 30-минутную ишемию [29, 77].

Немаловажным вопросом для медицины вообще и для хирургии желудочно-кишечного тракта в частности является реакция тканей кишечника на восстановление кровотока в русле, приобретающая особую важность в свете открытого феномена ишемия/реперфузия.

В исследованиях Parks и Granger (1986) было показано, что восстановление кровотока в сосудах тонкого кишечника приводит к усилению повреждений предварительно ишемизированных тканей тонкого кишечника [66]. Реперфузия желудочно-кишечного тракта приводит к патологическому состоянию, характеризующемуся многочисленными расстройствами микроциркуляции, и повреждению слизистой оболочки, отёку и набуханию эндотелиальных клеток, тромбозу капиллярного русла, что, в свою очередь, усугубляет нарушение кровотока и приводит к ослаблению барьерной функции [34, 36, 69].

Снижение барьерной функции вызывает повышение поступления липидов в лимфу грудного лимфатического протока в течение первых трёх часов с момента ишемии, а впоследствии и в центральный кровоток, смещая спектр липопротеидов в сторону атерогенных. К концу первых суток с момента транзиторной ишемии всасывание липидов значительно падает [28, 47].

Течение ишемических и реперфузионных поражений тканей кишечника имеет ряд сходных черт с таковыми других органов, однако имеется ряд отличительных черт. С одной стороны, действие ишемии с эпизодом ишемии приводит к развитию синдрома системного воспаления ССВО и полиорганной недостаточности [24, 32, 37]. В ответ на запущенный механизм системного воспаления с продукцией специфических цитокинов, а также в ответ на антигенный стимул происходит активация экспрессии индуцибельной NO-синтазы в ткани кишечника [50]. Повышение экспрессии индуцибельной NO-синтазы происходит по механизмам активации ядерных факторов транскрипции, в частности NF- κ B [30]. Впоследствии усиление продукции NO приводит к повреждению кишечного эпителия за счёт образования пероксинитрита, ответственного за активацию перекисного окисления липидов и образование нитротирозина [52, 55, 67, 78].

Патологическая роль NO в реализации ишемических реперфузионных поражений кишечника подтверждается положительным эффектом от применения ингибиторов индуцибельной NO-синтазы на моделях SIRS синдрома [15]. В то же время применение L-NAME только усиливает ишемические повреждения, что говорит о неоднозначности роли NO в течении ишемических и реперфузионных осложнений, а также о недостаточной её изученности [52]. Группой исследователей во главе с R. Udassin были получены данные о том, что нитроксид ослабляет степень выраженности ишемических и реперфузионных поражений тканей тонкого кишечника у крыс в эксперименте, что наглядно показывает противоречивость и неоднозначность данных об участии системы оксида азота в повреждении и защите тканей в ходе ишемического-реперфузионного повреждения [92].

С другой стороны, ишемия-реперфузия приводит к активации клеточного апоптоза в тканях кишечника через развивающуюся митохондриальную дисфункцию [39, 46, 68, 70]. Redox статус влияет на активность факторов транскрипции, внутри- и межклеточную передачу регуляторных сигналов, клеточный некроз, апоптоз и пролиферацию [27, 53, 74, 75, 86, 87].

Пути реализации запрограммированной клеточной гибели зависят как от афферентной ткани, так и от механизмов активации. В исследованиях на гендефицитных мышцах была установлена роль модулятора клеточного апоптоза p53. Степень выраженности апоптоза тканей тонкого кишечника в ответ на ишемию-реперфузию у мышей, лишённых гена, кодирующего данный модулятор, была значительно ниже [65]. Исследования запрограммированной клеточной гибели в ответ на ишемию и ишемию-реперфузию, проведенные H. Ikeda et al., позволили авторам предположить, что апоптоз является основным механизмом реализации клеточного повреждения в тканях тонкого кишечника [17].

В то же время активное участие полиморфноядерных лейкоцитов в ответ на регионарную ишемию в бассейне передней мезентериальной артерии у крыс, подтвержденное исследованиями H. Kurtel et al., Y. Chen et al., говорят о проявлениях воспалительной реакции. Так, было показано, что ишемия/реперфузия в режиме 45/60 приводит к деградации ворсин эпителия, а ПМЯН появляются через 3 часа реперфузии, значительно усиливая повреждение слизистой, при этом обработка ткани дихлорметиленбифосфонатом уменьшает повреждение слизистой [25, 48].



Поджелудочная железа и ишемия/реперфузия. Ишемия и реперфузия поджелудочной железы отличаются от патологического воздействия на другие органы желудочно-кишечного тракта в первую очередь тем, что не только приводят к развитию первичных повреждений, но и становятся причиной развития феномена колокализации, являющегося пусковым механизмом в развитии самостоятельной нозологии – острого панкреатита.

При ишемии поджелудочной железы отмечается явное перераспределение катепсина с его миграцией из лизосомальной фракции в зимогенную, что является подтверждением начала феномена колокализации [38]. Начало острого панкреатита также подтверждается и активацией панкреатических ферментов, причём феномен колокализации блокируется применением блокатора NO-синтазы N ω -nitro-L-arginine (NNA) в дозе 20 мг/кг. Вовлечённость системы оксида азота в повреждение поджелудочной железы при остром панкреатите подтверждается также и повышением концентрации стабильных метаболитов оксида азота после эпизода панкреатической ишемии, а назначение L-NAME приводит к значительному снижению активности панкреатических ферментов и в первую очередь липазы, после эпизода реперфузии [26].

Ишемия поджелудочной железы не является обособленным феноменом, изучаемым в отрыве от реальных нозологических форм. Её роль в развитии острого панкреатита очевидна и подтверждается многими исследованиями [18]. При остром панкреатите, вызванном внутривенным введением таурахолата натрия, уже ко второй минуте происходит выраженный спазм сосудов на $79 \pm 2\%$ ($P < 0.01$) сопровождающийся последующей вазодилатацией и венозным полнокровием, при этом данные коррелируют со скоростью объёмного кровотока, отражая сущность ишемического и реперфузионного поражения поджелудочной железы, причём фаза усиления перфузии является ни чем иным, как полнокровием в ответ на активацию воспалительной реакции [18].

При более детальном рассмотрении выяснилось, что митохондрии поджелудочной железы реагируют на угнетение окислительного фосфорилирования при ишемии отлично от большинства органов, так как в них происходит ослабление ацетилэфирных связей липидов [58].

Реактивные формы кислорода и азота – это группы взаимосвязанных молекул, являющихся сигнальными, однако повышение их концентрации вследствие ишемии может приводить к повреждению клетки. Патологическое действие реактивных форм кислорода и азота при остром панкреатите описано в работах (Sanfey et al., 1984; Tsai et al., 1998; Schulz et al., 1999) [62, 63, 81].

Изучение процессов альтеративного и репаративного воспаления и активации генома во время гипоксии привело к чёткому осознанию их глубинной взаимосвязи и даже появлению термина «гипоксическое воспаление», где центральным звеном является взаимодействие двух основных транскрипторных факторов Hif-1 и NF-kb, что приобретает особое значение для состояний с длительным снижением концентрации кислорода [73, 79, 88]. Уже более 15 лет известна способность NF-kb к активации транскрипции в условиях гипоксии в различных клетках по классическому цитокиновому пути [22, 51]. По всей вероятности, результирующая вектора про- или противовоспалительного эффекта обусловлена характером клеток вовлечённых в процесс, что, в свою очередь, наводит на мысль о возможной разнице в тканевой и органной реакции на гипоксическое воспаление, которое в одном случае заканчивается выбросом цитокинов, а в другом – активацией Hif-1 с последующей адаптивной реакцией [88].

Если рассматривать острую абдоминальную патологию, то изменение направления вектора результирующей взаимодействия двух ключевых факторов транскрипции NF-kb и Hif в сторону репаративных процессов, с одной стороны, и уменьшения альтерации с другой, является одной из основных задач, стоящих перед фармакокоррекцией ишемических повреждений. Подобного эффекта можно добиться при уменьшении активации IKK – апрегулятора активности NF-kb и моделирования адаптивного действия Hif [35]. С нашей точки зрения, действие эритропоэтина, являющегося аффектором Hif и уменьшающего выраженность ишемических повреждений, с чем большинство авторов связывают его прекодиционирующий эффект, до конца не может быть объяснено этим его свойством. Большой интерес представляет возможность влияния ЕРО на прямое уменьшение цитокиновой агрессии путём воздействия на экспрессию NF-kb. Исследование воздействия эритропоэтина на IKK апрегуляцию NF-kb, а как следствие, и повышения транскрипции Hif-1a mRNA с последующим повышением уровня самого Hif-1a позволит дополнить представление о взаимосвязи и взаиморегуляции двух транскрипторных путей и обосновать применение рекомбинантного эритропоэтина и его дериватов при т.н. остром ишемическом воспалении.

Исследование выполнено в рамках государственного задания на НИОКР (госконтракт № 4.913.2011).



Литература

1. Барабанова, Т.А. Особенности влияния низкоинтенсивного лазерного излучения и L-аргинина на механическую активность миокарда крыс Вистар с приобретённой дисфункцией эндотелия / Т.А. Барабанова // Нефрология : науч.-практ. журн. – 2005. – Т. 9, № 3. – С. 88-92.
2. Биленко, М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов (молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения) / М.В. Биленко. – М. : Медицина, 1989. – 279 с.
3. Булгак, А.А. Вовлечение дисфункции сосудистого эндотелия в патогенез необратимых реперфузионных повреждений миокарда / А.А. Булгак, А.Г. Мрочек, А.В. Гурин // Новости мед.-биол. наук. – 2004. – № 3. – С. 40-45.
4. Власов, Т.Д. Системные нарушения микроциркуляции как следствие органной постишемической реперфузии / Т.Д. Власов // Патофизиология микроциркуляции : сб. науч. работ / под ред. Н.Н. Петрищева. – СПб., 1998. – С. 90-106.
5. Капелька, В.И. Эволюция концепций и метаболическая основа ишемической дисфункции миокарда / В.И. Капелька // Кардиология. – 2005. – № 9. – С. 55-61.
6. Крыжановский, Г.Н. Некоторые общепатологические закономерности и базовые механизмы развития патологических процессов / Г.Н. Крыжановский // Арх. патологии. – 2001. – № 6. – С. 44-49.
7. Лейдерман, И.Н. Синдром полиорганной недостаточности (ПОН). Метаболические основы (Лекция. Ч. 1) / И.Н. Лейдерман // Вестн. интенсив. терапии. – 1999. – № 2. – С. 24-28.
8. Лейдерман, И.Н. Синдром полиорганной недостаточности (ПОН). Метаболические основы (Лекция. Ч. 2) / И.Н. Лейдерман // Вестн. интенсив. терапии. – 1999. – № 3. – С. 32-37 (78).
9. Марков, Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия / Х.М. Марков // Кардиология. – 2005. – № 12. – С. 62-72.
10. Петрищев, Н. Н. Физиология и патофизиология эндотелия / Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов // Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы. Фармакол. коррекция. – СПб. : СПб ГМУ, 2003. – С. 4-38.
11. Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты / М.О. Самойлов, Д.Г. Семенов, Е.М. Тюлькова и др. – М. : Истоки, 2004. – 585 с.
12. Руднов, В.А. Сепсис Эволюция представлений, необходимость унификации терминологии и критериев / В.А. Руднов // Хирургия. – 2000. – № 4. – С. 4-8.
13. Рыбакова, М.Г. Роль апоптоза в ишемическом повреждении миокарда / М.Г. Рыбакова, И.А. Кузнецова // Арх. патологии. – 2005. – № 6. – С. 23-25.
14. A hypoxiaresponsive element mediates a novel pathway of activation of the inducible nitric oxide synthase promoter / G. Melillo et al. // J Exp Med. – 1995. – Vol.182. – P. 1683-1693.
15. A novel potent inhibitor of inducible nitric oxide inhibitor, ONO-1714, reduces intestinal ischemiareperfusion injury in rats / Y. Naito // Nitric Oxide. – 2004. – Vol. 10. – P. 170-177.
16. Activation of hypoxia-inducible factor 1alpha: posttranscriptional regulation and conformational change by recruitment of the Arnt transcription factor / P.J. Kallio et al. // Proc Natl Acad Sci USA. – 1997. – Vol. 94. – P. 5667-5672.
17. Apoptosis is a major mode of cell death caused by ischaemia and ischaemia/reperfusion injury to the rat intestinal epithelium / H. Ikeda et al. // Gut. – 1998. – Vol. 42. – P. 530-537.
18. Arterial constriction, ischemia-reperfusion, and leukocyte adherence in acute pancreatitis / K. Kusterer et al. // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. – 1993. – Vol. 265. – P. G165-G171.
19. Asparagine hydroxylation of the HIF transactivation domain a hypoxic switch / D. Lando et al // Science (Wash DC). – 2002. – Vol. 295. – P. 858-861.
20. Bacterial translocation. In Splanchnic Ischemia and Multiple Organ Failure / Wells, C.L. et al // Edward Arnold, London. – 2005. – P. 195-204.
21. Bruick, R.K. Expression of the gene encoding the proapoptotic Nip3 protein is induced by hypoxia / R.K. Bruick // Proc Natl Acad Sci USA. – 2000. – Vol. 97. – P. 9082-9087.
22. Cummins, E.P. Hypoxia-responsive transcription factors / E.P. Cummins, C.T. Taylor // Pflugers Arch. – 2005. – Vol. 450. – P. 363-371.
23. Cutting Edge: High-Mobility Group Box 1 Preconditioning Protects against Liver Ischemia-Reperfusion Injury / I. Kunihiko et al. // J. Immunol. – 2006. – Vol. 176. – P. 7154-7158.
24. Deitch, E.A. The role of intestinal barrier failure and bacterial translocation in the development of systemic infection and multiple organ failure / E.A. Deitch // Arch Surg. – 1990. – Vol. 125. – P. 403-404.
25. Depletion of intestinal resident macrophages prevents ischaemia reperfusion injury in gut / Y. Chen et al. // Gut. – 2004. – Vol. 53. – P. 1772-1780.
26. Detection of nitric oxide production and its role in pancreatic ischemia-reperfusion in rats / S. Tanaka et al. // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. – 1996. – Vol. 271. – P. G405-G409.
27. Effect of ceramide on intracellular glutathione determines apoptotic or necrotic cell death of JB6 tumor cells / M.A. Davis et al. // Toxicol Sci. – 2000. – Vol. 53. – P. 48-55.
28. Effect of ischemia-reperfusion on lipid digestion and absorption in rat intestine / K. Fujimoto et al. // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. – 1991. – Vol. 260. – P. G595-G602.
29. Enterocyte respiration rates in feline small intestine exposed to graded ischemia. D. D. Henninger, D. N. Granger, and T. Y. Aw Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, Jan. – 1995. – Vol. 268. – P. G116-G120.
30. Exogenous nitric oxide can control SIRS and downregulate NFkappaB / F.S. Lozano // J Surg Res. – 2005. – Vol. 124. – P. 52-58.



31. FIH-1 is an asparaginyl hydroxylase enzyme that regulates the transcriptional activity of hypoxia-inducible factor/ D. Lando et al. // *Genes Dev.* – 2002. – Vol. 16. – P. 1466-1471.
32. Fink, M.P. Intestinal epithelial hyperpermeability: update on the pathogenesis of gut mucosal barrier dysfunction in critical illness / M.P. Fink // *Curr Opin Crit Care.* – 2003. – Vol. 9. – P. 143-151.
33. Fondevila, C. Hepatic ischemia/ reperfusion injury; a fresh look/ C. Fondevila, R.W. Busuttil, J.W. Kupiec-Weglinski // *Exp. Mol. Pathol.* – 2003. – Vol. 74. – P. 86-93.
34. Granger, D.N. Ischemia-reperfusion injury: role of oxygen-derived free radicals / D.N. Granger, M.E. Hollwarth, D.A. Parks // *Acta Physiol Scand (Suppl.)*. – 1986. – Vol. 548. – P. 47-63.
35. Häcker, H. Regulation and function of IKK and IKK-related kinases / H. Häcker, M. Karin // *Sci. STKE.* – 2006. – Vol. 13. – P. 356-357.
36. Haglund, U. On the pathophysiology of intestinal ischemic injury: Clinical review / U. Haglund, G.B. Bulkley, D.N. Granger // *Acta Chir Scand.* – 1987. – Vol. 153. – P. 321-324.
37. Hindlimb Ischemia/Reperfusion-Induced Remote Injury to the Small Intestine: Role of Inducible Nitric-Oxide Synthase-Derived Nitric Oxide / K. Katada et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2009. – Vol. 329. – P. 919-927.
38. Hirano, T. Possible Involvement of Nitric Oxide (NO) as a Free Radical in the Pathogenesis of Pancreatic Ischemia-Reperfusion Injuries in Rats / T. Hirano // *Vascular and Endovascular Surgery.* – 1998. – Vol. 32. – P. 353-360.
39. Histaminergic effect on apoptosis of rat small intestinal mucosa after ischemia-reperfusion / T. Yoshida et al. // *Dig Dis Sci.* – 2005. – Vol. 45. – P. 1138-1144.
40. Horn, K.D. Evolving strategies in the treatment of sepsis and systemic inflammatory response syndrome (SIRS) / K.D. Horn // *QJM.* – 1998. – Vol. 91. – P. 265-277.
41. Hypoxia inducible nuclear factors bind to an enhancer element located 3α to the human erythropoietin gene / G.L. Semenza et al. // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1991. – Vol. 88. – P. 5680-5684.
42. Hypoxia-inducible factor 1 transactivates the human leptin gene promoter / A. Grosfeld et al. // *J Biol Chem.* – 2002. – Vol. 277. – P. 42953-42957.
43. Hypoxia-inducible factor-1 mediates transcriptional activation of the heme oxygenase-1 gene in response to hypoxia / P.J. Lee et al. // *J Biol Chem.* – 1997. – Vol. 272. – P. 5375-5381.
44. Impairment of endoplasmic reticulum in liver as an early consequence of the systemic inflammatory response in rats / S. Nürnberger et al. // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2012. – Vol. 303. – P. G1373-G1383.
45. Induction of endothelial PAS domain protein-1 by hypoxia: characterization and comparison with hypoxia-inducible factor-1α / M.S. Wiesener // *Blood.* – 1998. – Vol. 92. – P. 2260-2268.
46. iNOS enhances intestinal apoptosis after ischemiareperfusion / B. Wu et al. // *Free Radic Biol Med.* – 2003. – Vol. 33. – P. 649-658.
47. Ischemia-reperfusion-induced mucosal dysfunction: role of neutrophils / H. Kurtel et al // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 1991. – Vol. 261. – P. G490-G496.
48. Ischemia-reperfusion-induced mucosal dysfunction: role of neutrophils / H. Kurtel et al. // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 1991. – Vol. 261. – P. G490-G496.
49. Jaeschke, H. Mechanisms of Liver Injury. II. Mechanisms of neutrophil-induced liver cell injury during hepatic ischemia-reperfusion and other acute inflammatory conditions / H. Jaeschke // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2006. – Vol. 290. – P. G1083-G1088.
50. Kleinert, H. Regulation of the expression of inducible nitric oxide synthase / H. Kleinert, P.M. Schwarz, U. Fo"rstermann // *Biol Chem.* – 2003. – Vol. 384. – P. 1343-1364.
51. Koong, A.C. Hypoxia causes the activation of nuclear factor κB through the phosphorylation of IκBα on tyrosine residues / A.C. Koong, E.Chen, A.J. Giaccia // *Cancer Res.* – 1994. – Vol. 54. – P. 1425-1430.
52. Kubes, P. Ischemia-reperfusion in feline small intestine: a role for nitric oxide / P. Kubes // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 1993. – Vol. 264. – P. G143-G149.
53. Lipid hydroperoxide-induced apoptosis in human colonic Caco-2 cells is associated with an early loss of cellular redox balance / T.G. Wang et al. // *FASEB.* – 2000. – Vol. 14. – P. 1567-1576.
54. Lok, C.N. Identification of a hypoxia response element in the transferrin receptor gene / C.N. Lok, P. Ponka // *J Biol Chem.* – 1999. – Vol. 274. – P. 24147-24152.
55. Lush, C.W. Regulation of intestinal nuclear factor-κB activity and E-selectin expression during sepsis: a role for peroxynitrite / C.W. Lush, G. Cepinskas, P.R. Kvietys // *Gastroenterology.* – 2002. – Vol. 124. – P. 118-128.
56. Manganese activates caspase-9-dependent apoptosis in human bronchial epithelial cells / L. Zhang et al. // *Human and Experimental Toxicology.* – 2012. – Vol. 10. – P. 1177.
57. Mitochondrial Control of Cellular Life, Stress, and Death / G. Lorenzo et al. // *Circ. Res.* – 2012. – Vol. 111. – P. 1198-1207.
58. Mitochondrial Vulnerability and Lipid Metabolism: Brain and Pancreatic Mitochondria / K. Ozava et al. // *J. Biochem.* – 1969. – Vol. 66. – P. 361-367.
59. Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog / R.B. Jennings et al. // *Arch Pathol.* – 1960. – Vol. 70. – P. 68-78.
60. Ng, C.S.H. Pulmonary ischaemia-reperfusion injury: role of apoptosis / C.S.H. Ng, S. Wan, A.P.C. Yim // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 25. – P. 356-363.
61. Nystrom, P.O. The systemic inflammatory response syndrome: definitions and aetiology / P.O. Nystrom // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* – 1998. – Vol. 41. – P. 1-7.



62. Oxidative stress in acute pancreatitis / H.U. Schulz et al. // *Hepatogastroenterology*. – 1999. – Vol. 46. – P. 2736-2750.
63. Oxidative stress: an important phenomenon with pathogenetic significance in the progression of acute pancreatitis / K. Tsai et al. // *Gut*. – 1998. – V. 42. – P. 850-855.
64. Oxygen-regulated transferrin expression is mediated by hypoxia-inducible factor-1 / A. Rolfs et al. // *J Biol Chem*. – 1997. – 272. – P. 20055-20062.
65. p53 independent induction of PUMA mediates intestinal apoptosis in response to ischaemia-reperfusion / W. Bin et al. // *Gut*. – 2007. – Vol. 56. – P. 645-654.
66. Parks, D.A. Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation / D.A. Parks, D.N. Granger // *Am J Physiol*. – 1986. – Vol. 250. – P. G749-G753.
67. Participation of Nitric Oxide in the Mucosal Injury of Rat Intestine Induced by Ischemia-Reperfusion / T. Kohei et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1998. – Vol. 287. – P. 403.
68. Platelet activating factor promotes mucosal apoptosis via FasL mediating caspase-9 active pathway in rat small intestine after ischemia-reperfusion / B. Wu et al // *FASEB*. – 2003. – Vol. 17. – P. 1156-1158.
69. Posthypotensive generation of superoxide free radicals: Possible role in the pathogenesis of the intestinal mucosal damage / M.H. Schoenberg // *Acta Chir Scand*. – 1984. – Vol. 150. – P. 301-309.
70. Programmed cell death induced by ischemia-reperfusion in the rat intestinal mucosa / T. Noda // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. – 1998. – Vol. 274. – P. G270-G276.
71. Protection against Acute Kidney Injury via A₁ Adenosine Receptor-Mediated Akt Activation Reduces Liver Injury after Liver Ischemia and Reperfusion in Mice / S.W. Park et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2010. – Vol. 333. – P. 736-747.
72. Protective strategies against ischemic injury of the liver/ N. Selzner, et al. // *Gastroenterology*. – 2003. – Vol. 125. – P. 917-936.
73. Red blood cells induce hypoxic lung inflammation / R. Kiehm et al. // *Blood*. – 2008. – Vol. 111. – P. 5205-5214.
74. Redox regulation of signal transduction: tyrosine phosphorylation and calcium influx / F.J.T. Staal et al. // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 1994. – Vol. 26. – P. 3619-3622.
75. Redox state is a central modulator of the balance between self-renewal and differentiation in a dividing glial precursor cell / J. Smith et al. // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2000. – Vol. 97. – P. 10032-10037.
76. Redox-regulated recruitment of the transcriptional coactivators CREB-binding protein and SRC-1 to hypoxia-inducible factor 1α / P. Carrero et al. // *Mol Cell Biol*. – 2000. – Vol. 20. – P. 402-415.
77. Regional differences in gut blood flow and mucosal damage in response to ischemia and reperfusion / F.W. Leung et al. // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. – 1992. – Vol. 263. – P. G301-G305.
78. Role of nitric oxide and peroxynitrite in gut barrier failure / D.A. Potoka et al. // *World J Surg*. – 2002. – Vol. 26. – P. 806-811.
79. Safronova, O. Transcriptome Remodeling in Hypoxic Inflammation / O. Safronova, I. Morita // *Journal of Dental Research*. – 2010. – Vol. 89. – P. 430-444.
80. Salceda, S. Hypoxia-inducible factor 1α (HIF-1α) protein is rapidly degraded by the ubiquitin-proteasome system under normoxic conditions. Its stabilization by hypoxia depends on redox-induced changes / S. Salceda, J. Caro // *J Biol Chem*. – 1997. – Vol. 272. – P. 22642-22647.
81. Sanfey, H. The role of oxygen-derived free radicals in the pathogenesis of acute pancreatitis / H. Sanfey, G.B. Bulkley, J.L. Cameron // *Ann. Surg*. – 1984. – Vol. 200. – P. 405-413.
82. Schwabe, R.F. Mechanisms of Liver Injury. I. TNF-α-induced liver injury: role of IKK, JNK, and ROS pathways / R.F. Schwabe, D.A. Brenner // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. – 2006. – Vol. 290. – P. G583-G589.
83. Semenza, G.L. Hypoxia-inducible factor 1: master regulator of O₂ homeostasis / G.L. Semenza // *Curr Opin Genet Dev*. – 1998. – Vol. 8. – P. 588-594.
84. Semenza, G.L. Involvement of hypoxia-inducible factor 1 in human cancer / G.L. Semenza // *Intern Med*. – 2002. – Vol. 41. – P. 79-83.
85. Semenza, G.L. Targeting HIF-1 for cancer therapy / G.L. Semenza // *Nat Rev Cancer*. – 2003. – Vol. 3. – P. 721-732.
86. Sun, Y. Redox regulation of transcriptional activators / Y. Sun, L.W. Oberley // *Free Radic Biol Med*. – 1996. – Vol. 21. – P. 335-348.
87. Suzuki, Y.J. Oxidants as stimulators of signal transduction / Y.J. Suzuki, H.J. Forman, A. Sevanian // *Free Radic Biol Med*. – 1997. – Vol. 22. – P. 269-285.
88. Taylor, C.T. Interdependent roles for hypoxia inducible factor and nuclear factor-κB in hypoxic inflammation / C.T. Taylor // *J. Physiol*. – 2008. – Vol. 586. – P. 4055-4059.
89. The nuclear factor HMGB1 mediates hepatic injury after murine liver ischemia-reperfusion / A. Tsung et al. // *J. Exp. Med*. – 2005. – Vol. 201. – P. 1135-1143.
90. Transcriptional regulation of genes encoding glycolytic enzymes by hypoxia-inducible factor 1 / G.L. Semenza et al. // *J Biol Chem*. – 1994. – Vol. 269. – P. 23757-23763.
91. Transcriptional regulation of the rat vascular endothelial growth factor gene by hypoxia / A.P. Levy et al. // *J Biol Chem*. – 1995. – Vol. 270. – P. 13333-13340.
92. Udassin, R. Nitroxide radical attenuates ischaemia/reperfusion injury to the rat small intestine / R. Udassin, Y. Haskel, A. Samuni // *Gut*. – 1998. – Vol. 42. – P. 623-627.



93. Yellon, D.M. Myocardial reperfusion injury / D.M. Yellon, D.J. Hausenloy // N Engl J Med. – 2007. – Vol. 357. – P. 1121-1135.

GENOMIC AND EXTRAGENOMIC IMPLEMENTATION MECHANISMS AT ISCHEMIC AND REPERFUSION DAMAGE IN ABDOMINAL ORGANS SURGERY

S.A. ALEHIN¹, P.M. NAZARENKO¹

D.V. LOPATIN¹, V.V. ALEHINA¹

L.V. IVANOVA¹, V.P. TROSHIN²

V.D. LUTSENKO³

S.L. SPERANSKIY³

¹⁾ Kursk State Medical University

²⁾ Bryansk Pathologic Anatomy Institute

³⁾ Belgorod National Research University

e-mail: s_alehin@mail.ru

Current outlook in ischemic and reperfusion tissue damage regulation, interaction between genomic and extragenomic mechanisms of regulation action of ischemia constituting the core of the problem were shown in this article.

Keywords: ischemic and reperfusion damage, ischemic inflammation.