

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
КЫРГЫЗСКО-РОССИЙСКИЙ СЛАВЯНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Ч.А. Убашева

**ПАТОФИЗИОЛОГИЯ КЛЕТКИ.
ГИПОКСИЯ**

Учебно-методическое пособие

Бишкек 2014

УДК 616.152.21-092 (07)

Рецензенты:

д-р мед. наук, проф. *Г.А. Захаров*,
д-р мед. наук, проф. *Р.Р. Тухватшин*

Рекомендовано к изданию Ученым советом
медицинского факультета КРСУ

П 20 ПАТОФИЗИОЛОГИЯ КЛЕТКИ. ГИПОКСИЯ: Учебно-методическое пособие / Сост. Ч.А. Убашева. Бишкек: КРСУ, 2014. 63 с.

Учебно-методическое пособие составлено в соответствии с утвержденной новой рабочей программой по патофизиологии по специальности «Стоматология» медицинских факультетов. В учебно-методическом пособии представлена современная информация о причинах, проявлениях и основных механизмах повреждения клетки и гипоксических состояний. В пособии представлены особенности реакции клеток слизистой оболочки, пульпы и костной ткани на повреждение.

Предназначено для работы студентов, как в аудиторное, так и во внеаудиторное время и направлено на теоретическое изучение вопросов патогенеза повреждения организма на молекулярном уровне.

© ГОУВПО КРСУ, 2014

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ КЛЕТКИ

Введение. Актуальность темы

Клетки являются активными участниками в тканевой среде, постоянно регулируя их структуры и функции с учетом меняющихся требований и внеклеточных воздействий. Когда клетки сталкиваются с физиологическими стрессами или патологическими стимулами, они могут пройти адаптацию, позволяющую достигнуть нового устойчивого состояния и сохранения жизнеспособности и функции. Если адаптивная способность превышена или если внешнее воздействие по своей сути вредно, то развивается повреждение клеток. Гибель клеток является одним из наиболее важных событий в развитии болезни в любой ткани или органа. Гибель клеток также является нормальным и необходимым процессом в эмбриогенезе, развитии органов и поддержании гомеостаза.

События, которые определяют, когда обратимое повреждение становится необратимым и приводит к гибели клеток, остаются мало изученными. Клиническая значимость этого вопроса очевидна, если есть возможность ответить на него, то есть возможность разработать стратегии для предотвращения повреждения клеток от постоянных пагубных последствий.

Цель занятия: Изучить причины, проявления и основные механизмы повреждения клетки.

В результате изучения темы студенты должны знать определение понятия «повреждение клетки»; специфические и неспецифические проявления повреждения клетки; морфологические и функциональные признаки повреждения клетки; основные механизмы повреждения клетки; особенности реакции клеток слизистой оболочки, пульпы и костной ткани на повреждение.

Студенты должны уметь объяснить патогенез отдельных проявлений повреждения клетки; объяснить механизмы повреждения мембран клетки и внутриклеточных структур; объяснить нарушения механизмов энергетического обеспечения клеток; объяснить механизм ишемического и реперфузионного повреждения клетки; объяснить патогенетическую роль кальция в механизмах повреждения клетки.

Основные вопросы

1. Определение понятия «повреждение клетки». Виды повреждения клетки.
2. Адаптация клеток при действии повреждающих агентов.

3. Апоптоз и некроз клеток.
4. Морфологические и функциональные признаки повреждения клетки.
5. Причины, вызывающие повреждение клеток.
6. Общие механизмы повреждения клетки.
7. Повреждение митохондрий и истощение АТФ.
8. Механизм повреждения клетки ионами кальция.
9. Повреждение мембраны. Свободные радикалы. Антиоксидантные механизмы защиты.
10. Повреждение ДНК и белков.
11. Ишемическое и гипоксическое повреждение клеток. Механизм реперфузионного повреждения клеток.
12. Особенности реакции клеток пульпы, слизистых оболочек и костной ткани на повреждение.

Информационный материал

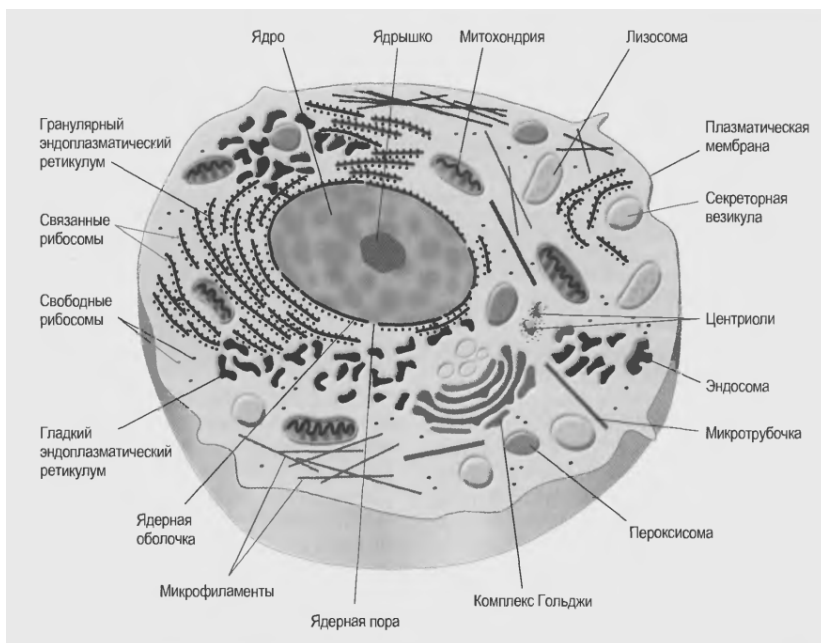


Рис 1. Строение клетки

Наиболее существенные внутриклеточные органеллы и их функции:

1. **Ядро** содержит ДНК и является местом синтеза ДНК и РНК.
2. **Клеточные мембраны** – главной задачей является поддержание гомеостаза клетки.
3. **Эндоплазматический ретикулум (ЭР)** – сеть мембранных трубочек и цистерн, занимающих половину объема клетки. Здесь синтезируются все мембранные, секреторные и внутриклеточные белки.
4. **Аппарат Гольджи** – стопки уплощенных цистерн; здесь сортируются синтезированные в ретикулуме белки и рассылаются по назначению. И ретикулум и аппарат Гольджи – полностью замкнутые структуры, все выходящее из них заключено в отпочковывающиеся, окруженные мембранами пузырьки.
5. **Митохондрии** – место окислительного метаболизма, где образуется большинство молекул АТФ, необходимых для энергетических нужд клетки.

6. **Лизосомы** содержат гидролитические ферменты, разрушающие нежелательные для клетки вещества.

7. **Пероксисомы** – пузырьки с ферментами, катализирующими различные окислительные реакции.

Патология в организме проявляется повреждением клетки. Повреждение (альтерация) – всеобъемлющий термин, включающий в себя и деструкцию – разрушение, и любое изменение биологической структуры вообще, нарушающее ее функцию.

Повреждение клетки – типический патологический процесс, основу которого составляют нарушения внутриклеточного гомеостаза, приводящее к нарушению структуры и функции клетки.

Виды повреждений

В зависимости от скорости развития повреждение может быть острым и хроническим. *Острое повреждение* развивается быстро, в результате однократного, но интенсивного воздействия патогенного фактора. *Хроническое повреждение* протекает медленно и является следствием многократных, но менее интенсивных патогенных влияний.

В зависимости от степени нарушения внутриклеточного гомеостаза наблюдаются обратимое и необратимое повреждение. В тех случаях, когда нарушения внутриклеточного гомеостаза устраняются при мобилизации внеклеточных и внутриклеточных защитных механизмов, повреждение клеток носит *обратимый характер*. Например, обратимыми могут быть повреждения миокардитов при рефлекторной ишемии миокарда, эритроцитов при кратковременных изменениях осмотического давления крови, эпителия слизистой носа при воздействии пыльцы злаковых трав у больных поллинозами. Если повреждающие агенты вызывают стойкие изменения внутриклеточного гомеостаза, неустраняемые при вовлечении защитных механизмов, повреждение клеток носит *необратимый характер*. Например, повреждения миокардиоцитов при длительной ишемии миокарда, эритроцитов при действии активированного комплемента или гемолитических ядов, эпителия слизистой при действии вирусов гриппа.

Хотя нет никакого категорического морфологического или биохимического коррелята необратимости, два явления последовательно характеризуют необратимость: 1) невозможность восстановить обратно митохондриальную дисфункцию (отсутствие окислительного фосфорилирования и АТФ), и глубокие нарушения в функции мембран. Например, повреждение лизосомальных мембран приводит к ферментативно-му роспуску поврежденных клеток, что характерно для некроза.

Повреждения клетки при действии патогенных факторов подразделяются на специфические и неспецифические. *Специфические повре-*

ждения свойственны для данной определенной клетки или для данного патогенного фактора. *Неспецифические повреждения* свойственны для разных факторов, повреждающих клетки и для различных типов поврежденных клеток.

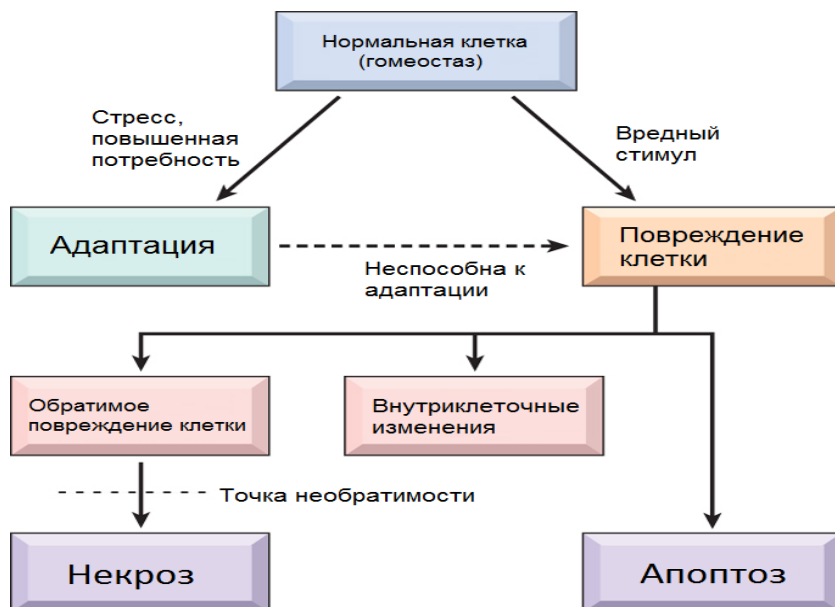


Рис. 2

При воздействии избыточных физиологических или патологических стимулов в клетках может развиваться процесс адаптации, следствием которого является достижение нового стационарного состояния, позволяющего им нормально функционировать в изменившихся условиях. Если резерв адаптационного ответа исчерпан, а адаптация не достигнута, наступает повреждение клетки. До определенного предела повреждение клетки обратимо, но даже если это нарушение имеет временный и обратимый характер, оно ухудшает состояние организма в целом. Если неблагоприятный фактор действует длительно или интенсивность его действия очень велика, наступает необратимое повреждение клетки и ее гибель (рис. 2).

Механизмы адаптации клеток к изменяющимся условиям функционирования тканей

Адаптация проявляется в обратимых изменениях количества, размера, фенотипа и функций клеток в ответ на изменения в окружающей среде (рис. 3). Физиологические адаптации обычно представляют ответы клеток к нормальной стимуляции гормонами или эндогенными химическими медиаторами (например, гормон-индуцированное расширение молочной железы и матки во время беременности). Патологические адаптации на стресс позволяют клеткам модулировать их структуру и функцию и тем самым избежать травм. Функциональная нагрузка на клетку, вызванная действием факторов среды, вызывает приспособительные изменения в этой клетке, влияя в первую очередь на ее генетический аппарат.

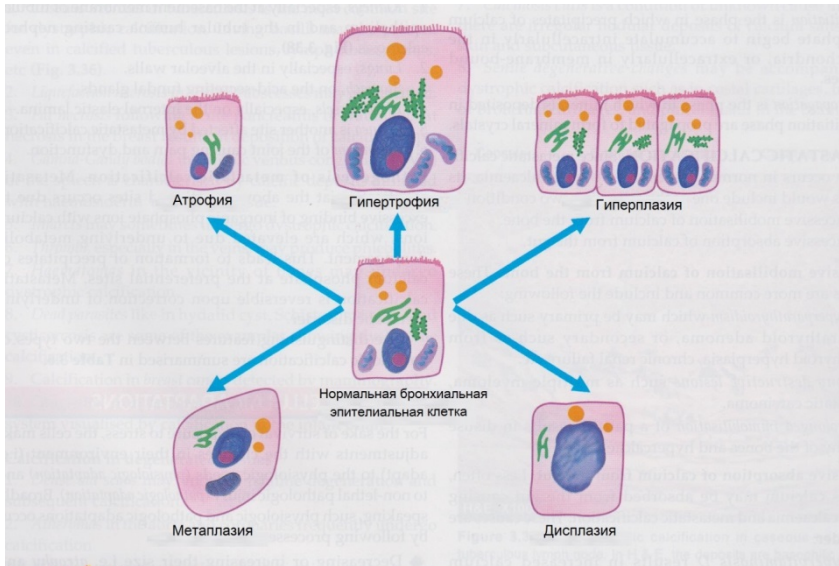


Рис. 3. Адаптация клетки при действии патогенных факторов

Гипертрофия – увеличение клеток и органов в размере, часто в ответ на повышение нагрузки; индуцируется механическими нагрузками и факторами роста, встречается в тканях, где клетки не способны делиться. Гипертрофия характеризуется изменениями в генетическом аппарате клеток, приводящие к синтезу многочисленных клеточных белков, в том числе факторов роста и структурных белков. Гипертрофия

может быть физиологической или патологической и развивается под действием повышенной нагрузки или гормональной стимуляции. Таким образом, физиологическое увеличение матки во время беременности происходит вследствие эстроген-стимулированной гладко-мышечной гипертрофии и гиперплазии гладких мышц. В противоположность этому, клетки поперечно-полосатых мышц, как в скелетных мышцах и сердце может подвергаться только гипертрофии в ответ на повышение спроса, поскольку у взрослых они имеют ограниченную способность к делению. Патологическая клеточная гипертрофия наблюдается при гипертонии или недостаточности аортального клапана.

Атрофия – снижение клеток и органов в размере, обусловленное снижением поступления или неспособностью использовать питательные вещества. Атрофия характеризуется снижением синтеза белка и повышенным распадом белка в клетках.

Причинами атрофии являются пониженная нагрузка (например, иммобилизация конечности, чтобы позволить заживление перелома), потеря иннервации, снижение кровоснабжения, неадекватное питание, потеря эндокринной стимуляции и старение (старческая атрофия). Хотя некоторые из этих стимулов являются физиологическими (например, потеря гормональной стимуляции в период менопаузы), а другие патологическими (например, денервация), фундаментальные клеточные изменения идентичны. Они представляют собой достижение клеткой меньшего размера, при котором выживание все еще возможно; новое равновесие достигается между размером клеток и снижением кровоснабжения, питания или трофической стимуляции.

Гиперплазия – увеличение числа клеток в ответ на гормоны и другие факторы роста; происходит в тканях, где клетки способны к делению.

Гиперплазия может быть физиологической или патологической. Большинство форм патологической гиперплазии вызвано чрезмерной стимуляцией гормонами или факторами роста. Гиперплазия также является важной реакцией клеток соединительной ткани при воспалении в заживлении ран, в которых пролиферирующие фибробласты и кровеносные сосуды восстанавливают дефект ткани. При воспалении также увеличивается количество лейкоцитов, вследствие стимуляции факторами роста костного мозга. Гиперплазия, связанная с определенными вирусными инфекциями, например, вирусы папилломы вызывают бородавки кожи и слизистой, состоящие из масс гиперпластического эпителия. Здесь факторы роста могут быть получены путем воздействия вируса на клетки.

Важно отметить, что во всех этих ситуациях, гиперпластический процесс остается под контролем, если уровень гормонального фактора роста или стимулирования снижается, то гиперплазия исчезает. Именно эта чувствительность к нормальным механизмам регулирующего контроля отличает доброкачественную патологическую гиперплазию от рака, в которых механизмы контроля роста стали дизрегуляторными или неэффективными. Тем не менее, патологическая гиперплазия представляет собой плодородную почву, на которой со временем может возникнуть раковая опухоль. Таким образом, пациенты с гиперплазией эндометрия имеют повышенный риск развития рака эндометрия, и некоторые папилломы предрасполагают к раку шейки матки.

Метаплазия – изменение фенотипа дифференцированных клеток, обратимое изменение, когда один тип взрослых клеток заменяется (эпителиальных или мезенхимальных) заменяется другим типом взрослых клеток. В этом типе адаптации клетки, чувствительные к конкретному стрессу заменены другими типами клеток, которые способны лучше выдержать неблагоприятную среду. Метаплазия, как полагают, возникает путем генетического «перепрограммирования» стволовых клеток, а не трансдифференцировкой уже дифференцированных клеток.

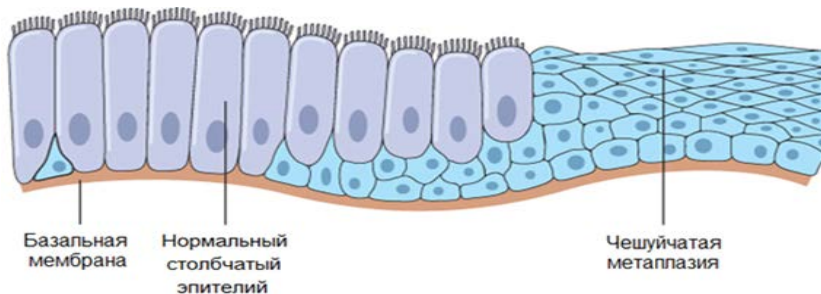


Рис. 4. Метаплазия эпителия

Примером эпителиальной метаплазии могут служить плоскоклеточные изменения, которые происходят в эпителии дыхательных путей и ротовой полости курильщиков (рис. 4). Плоскоклеточная метаплазия эпителия дыхательных путей часто сосуществует с раком, состоящим из злокачественных клеток плоского эпителия. Считается, что курение сигарет сначала вызывает плоскоклеточную метаплазию, а рак возникает позже в некоторых из этих измененных очагов. Дефицит витамина А может также вызвать плоскоклеточную метаплазию в эпителии дыхательных путей и ротовой полости. «Прочный» многослойный плоский

эпителий в состоянии выжить в условиях, которые более хрупкий специализированный эпителий не выдержит. Хотя метапластический плоский эпителий имеет большие способности к выживанию, важные защитные механизмы будут потеряны, например, секреция слизи и цилиарного оформления твердых частиц. Поэтому эпителиальная метаплазия – палка о двух концах, так как, метаплазия может предрасполагать к злокачественной трансформации эпителия.

На ранних стадиях или при легких формах повреждения функциональные и морфологические изменения являются обратимыми, при условии прекращения действия повреждающего стимула. При продолжающемся повреждении, травмы становятся необратимыми, клетка не может восстановиться и погибает. Есть два типа смерти клеток: **некроз и апоптоз** – которые различаются по своей морфологии, механизмам и роли в болезни и физиологии (рис. 5). Серьезное повреждение мембран приводит к выходу ферментов из лизосом, попаданию их в цитоплазму и перевариванию клетки, в результате чего наступает некроз. Клеточное содержимое также просачивается через поврежденную мембрану и вызывает реакцию воспаления. **Некроз** является основным путем гибели клеток при многих широко распространенных повреждениях, таких как, ишемия, воздействия токсинов, различных инфекциях и травмах. Когда клетка лишается факторов роста, или ДНК клетки или белки не подлежат ремонту, то клетка убивает себя другим типом смерти, называемым апоптоз. Апоптоз характеризуется растворением ядра без полной потери целостности мембран. Апоптоз является активным, энергозависимым, жестко регулируемым типом гибели клеток. В то время как некроз всегда патологический процесс, то апоптоз наблюдается при многих нормальных функциях организма и не обязательно связан с патологическим повреждением клеток.

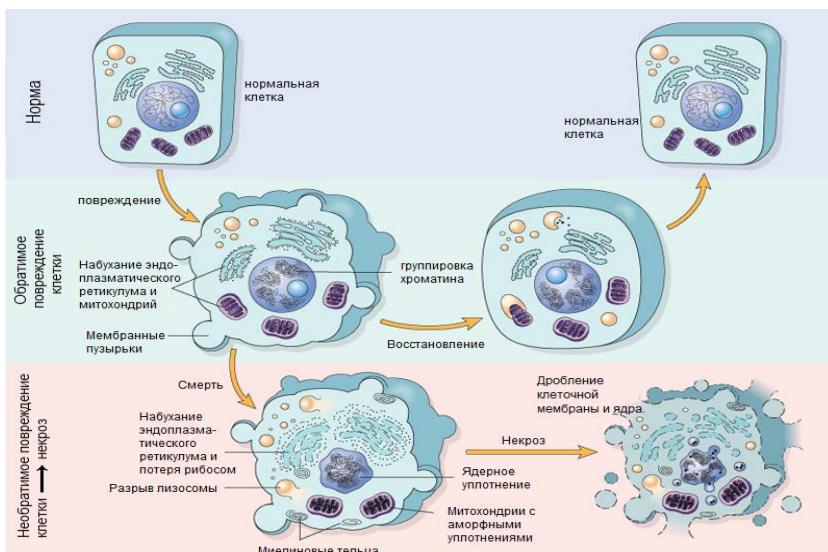


Рис. 5. Обратимое и необратимое повреждение клетки

Апоптоз – это путь гибели клеток, индуцируемый жестко регулируемой программой самоубийства, при котором клетке суждено умереть, включив ферменты, способные разлагать собственную ядерную ДНК, а также ядерные и цитоплазматические белки. Фрагменты апоптоза клеток затем разрываются, создав видимость, которая отвечает за имя (апоптоз, «падать»). При апоптозе плазматическая мембрана клетки остается целостной, но мембрана изменена таким образом, что клетка и его фрагменты становятся энергичными мишенями для фагоцитов. Мертвые клетки быстро очищаются пока их содержимое не просочилось в окружающее пространство, и, следовательно, гибель клеток этим путем не вызывает воспалительную реакцию хозяина. Некроз характеризуется потерей целостности мембраны, ферментативным расщеплением клеток, утечкой клеточного содержимого, а зачастую и воспалительной реакцией хозяина (рис. 6, таблица). Тем не менее, апоптоз и некроз иногда сосуществуют, и апоптоз, индуцированный некоторыми патологическими стимулами может прогрессировать в некроз.

Причины апоптоза. Апоптоз наблюдается обычно во многих ситуациях, и служит для устранения потенциально вредных и старых клеток. А также в патологических случаях, когда клетки не подлежат ремонту, особенно, когда повреждены ДНК или белки клетки.

Апоптоз в физиологических ситуациях. Смерть от апоптоза является нормальным явлением, которое служит для устранения клеток, которые больше не нужны и поддержания устойчивого равновесия различных клеточных популяций в тканях. Запрограммированное разрушение клеток во время эмбриогенеза, в том числе имплантации, органогенеза, инволюции развития и метаморфозы. Инволюция гормонозависимых тканей, таких как эндометрий во время менструального цикла, и регрессия молочных желез после прекращения кормления. Апоптоз клеток в пролиферирующих клеточных популяциях, например, кишечный эпителий, для поддержания постоянного количества. Смерть клеток, которые уже выполнили свои полезные цели, такие как нейтрофилы в острой воспалительной реакции и лимфоциты в конце иммунного ответа. В таких ситуациях, клетки подвергаются апоптозу, потому что они лишены необходимых сигналов выживания, таких как ростовые факторы. Элиминация потенциально вредных самореактивных лимфоцитов в целях предотвращения реакции против собственных тканей.

Апоптоз в патологических состояниях. Апоптоз устраняет клетки, генетически измененные или не подлежащие ремонту, не вызывая жесткую реакцию хозяина. Апоптоз развивается при следующих патологических состояниях:

- *Повреждение ДНК.* Излучение, цитотоксические противоопухолевые препараты, экстремальные температуры, и даже гипоксия могут привести к повреждению ДНК, либо непосредственно, либо через образование свободных радикалов. Если ремонтные механизмы не могут справиться с травмой, клетка запускает механизм апоптоза. В таких ситуациях, ликвидация клетки может быть лучшей альтернативой, чем рисковать мутациями в поврежденной ДНК, которые могут перейти в злокачественную трансформацию. Эти вредные стимулы вызывают апоптоз, если действуют в малых дозах, но в больших дозах те же раздражители приводят к некротической гибели клеток. Индукция апоптоза раковых клеток является желаемым эффектом химиотерапевтических агентов, многие из которых работают, повреждая ДНК.

- *Накопление неправильно свернутых белков.* Неправильно свернутые белки могут возникнуть из-за мутаций в генах, кодирующих эти белки или из-за внешних факторов, которые вызывают образование свободных радикалов. Избыточное накопление этих белков в эндоплазматическом ретикулуме приводит к смерти клетки в результате апоптоза.

- *Повреждение клеток некоторыми инфекциями,* в частности вирусными, в которой потеря инфицированных клеток во многом обусловлена апоптозом. Апоптоз в этих случаях может быть индуцирован вирусом или иммунным ответом хозяина (как при вирусном гепатите).

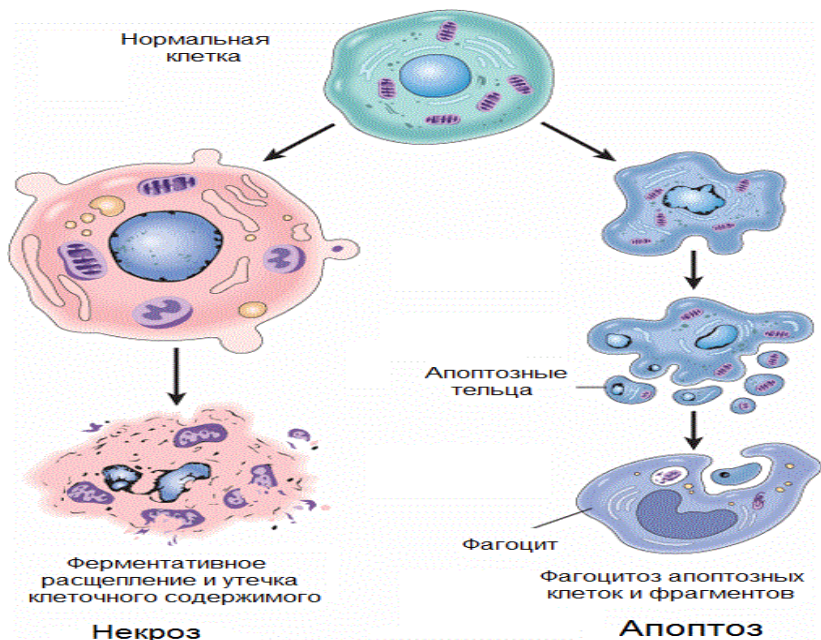


Рис. 6. Апоптоз и некроз

Таблица

Особенности	Некроз	Апоптоз
Размер клетки	Увеличение (отек)	Уменьшение (усадка)
Ядро	Пикноз → кариорексис → кариолизис	Фрагментация на фрагменты
Плазматическая мембрана	Повреждается	Измененная структура, особенно ориентация липидов
Содержимое клетки	Ферментативное расщепление, может вытекать из клетки	Может быть выпущено в апоптотические тельца
Воспаление	Часто	Нет
Содержание АТФ	Истощение АТФ, дефицит энергии	Энергозависимый процесс, использование АТФ для апоптоза
Физиологическая или патологическая роль	Неизменно патологическая (кульминация необратимого повреждения клеток)	Часто физиологическая, средство устранения нежелательных клеток; может быть патологическим после некоторых форм повреждения клеток, особенно повреждения ДНК

Сейчас мы рассмотрим неспецифические морфологические и функциональные признаки повреждения клеток.

Морфологические изменения поврежденных клеток

Универсальным признаком повреждения клетки является ее набухание, сопровождающееся нарушением контактов со смежными клетками и поддерживающими структурами. Также наблюдаются набухание, вакуолизация, гомогенизация крист митохондрий. Наблюдаются изменения размеров и формы ядра, маргинация хроматина, разрывы ядерной оболочки. Повреждение ЭР сопровождается расширением канальцев, образованием вакуолей и расширенных цистерн, разрывом мембран канальцев и их фрагментацией. Наблюдается разрушение полисом, уменьшение числа рибосом и нарушение их связи с мембранами. Повреждение мембран лизосом сопровождается выходом и активацией лизосомальных ферментов, что ведет к необратимому повреждению внутриклеточных структур и гибели клетки.

Функциональные признаки повреждения клетки

1. Снижение функциональной активности клеток, прежде всего специализированных функций клеток. Так при повреждении миокардиоцитов снижается или утрачивается способность к возбуждению и сокращению; повреждение гепатоцитов сопровождается снижением антиоксидантной, экскреторной и других функций; повреждение одонтобластов в пульпе зуба приводит к нарушению синтеза дентина и трофики тканей зуба.

2. Повышение проницаемости мембраны клеток и внутриклеточных структур для макромолекул (белков, коллоидных красителей), соединений с низкой молекулярной массой (аминокислот, глюкозы, нуклеотидов) и ионов. Свидетельством повышения проницаемости клеточных мембран является способность поврежденных клеток окрашиваться витальными красителями (нейтральным красным, трипановым синим), появление в крови цитоплазматических ферментов. Например, при повреждении гепатоцитов происходит освобождение в кровь аминотрансфераз. Повышение концентрации калия наблюдается при повреждении любых клеток (слизистой, костной, слюнных желез). При повреждении костной ткани: переломах, метастазах опухолей в костную ткань, миеломной болезни и т.д., наблюдается гиперкальциемия.

3. Изменение метаболизма с усилением синтеза медиаторов воспаления или ответа острой фазы. Например, тучные клетки, макрофаги и нейтрофилы при аллергической реакции высвобождают лейкотриены, вызывающие сокращение гладкой мускулатуры бронхов; лейкоциты под

действием бактериальных эндотоксинов выделяют эндогенные пирогены, вызывающие развитие лихорадки.

4. Вследствие изменения биохимических процессов в поврежденных клетках наблюдается: снижение синтеза белка; уменьшение АТФ; ацидоз цитоплазмы; утечка калия из клетки и увеличение содержания внеклеточного калия; увеличение внутриклеточного кальция; снижение мембранного потенциала; гипергидратация.

Причины, вызывающие повреждение клеток

1. *Гипоксия*, или дефицит кислорода, нарушает биологическое окисление и приводит к энергодефициту и является чрезвычайно важной и частой причиной повреждения и гибели клеток. Причины гипоксии:

- ишемия – уменьшение кровотока, возникающее при появлении препятствий в артериях (атеросклерозе, тромбозе),
- неадекватная оксигенация крови при сердечно-сосудистой или легочной патологии,
- снижение способности крови к транспортировке кислорода, например, при анемии, отравлении окисью углерода (СО образует стабильный комплекс с гемоглобином, который предотвращает связывание кислорода).

2. *Химические вещества и лекарства*. Глюкоза и поваренная соль, в повышенных концентрациях могут вызвать повреждение клеток непосредственно или путем нарушения их электролитного гомеостаза. Кислород в высоких концентрациях очень токсичен. Даже следы известных ядов (мышьяк, цианиды, соли ртути), могут разрушить достаточно большое количество клеток в течение минут и часов. Разрушительным действием обладают многие факторы окружающей среды: пыль, инсектициды, гербициды; промышленные и природные факторы (уголь, асбест); социальные факторы: алкоголь, курение, наркотики. Даже терапевтические препараты могут вызвать повреждение клетки или ткани у восприимчивого пациента или, если используются чрезмерно или необоснованно высокие дозы лекарств.

3. *Инфекционные агенты*. К ним относятся вирусы, риккетсии, бактерии, грибы, простейшие, паразиты.

4. *Физические агенты*. Травмы, чрезмерное снижение или повышение температуры, радиация, поражение электрическим током, и внезапные изменения в атмосферном давлении могут иметь широко-масштабные последствия для клеток.

5. *Иммунные реакции*. Хотя иммунные реакции защищают организм от воздействия биологических агентов, в ряде случаев (аллергия,

аутоиммунные реакции) они могут обуславливать повреждение клеток. Развитие некоторых иммунных реакций лежит в основе аутоиммунных болезней.

6. *Генетические нарушения.* Многие врожденные нарушения метаболизма связаны с энзимопатиями (отсутствие фермента).

7. *Дисбаланс питания.* Даже в нынешнюю эпоху растущего глобального богатства, пищевые дефициты остаются одной из основных причин повреждения клеток. Белково-калорийная недостаточность среди обездоленных групп населения является лишь наиболее очевидным примером; недостаток витаминов не является редкостью даже в развитых странах с высоким уровнем жизни. Неправильное питание также является важной причиной заболеваемости и смертности, например, ожирение заметно увеличивает риск для сахарного диабета 2 типа. Кроме того, диеты, богатые животным жиром повышают риск развития атеросклероза, а также других расстройств, включая рак.

Механизмы клеточного повреждения

Биохимические механизмы повреждения клеток сложны, взаимосвязаны, и тесно переплетены со многими внутриклеточными метаболическими путями. Тем не менее, существует несколько общих принципов повреждения большинства клеток. Наиболее важными объектами повреждения клеток при воздействии вредных раздражителей являются (рис. 7):

- 1) митохондрии, где идет образование АТФ;
- 2) клеточные мембраны, регулирующие ионный и осмотический гомеостаз клетки и ее органелл;
- 3) синтез белка;
- 4) цитоскелет;
- 5) генетический аппарат клетки.

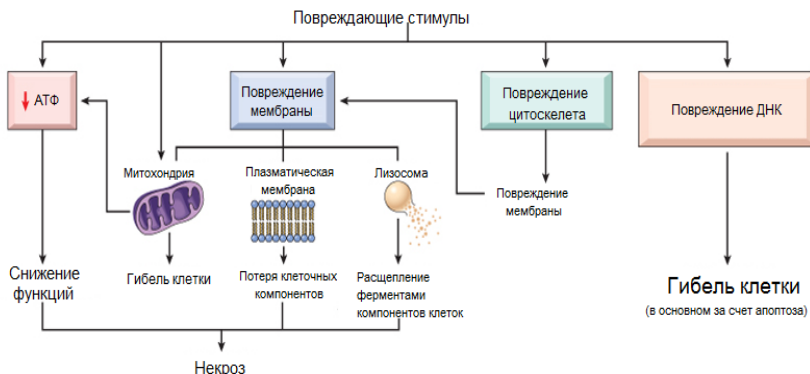


Рис. 7. Механизмы повреждения клетки

Истощение запаса энергии в клетке. Образование молекул АТФ происходит в результате окислительного фосфорилирования. Кроме того, гликолитический путь может генерировать образование АТФ в отсутствие кислорода с использованием глюкозы. Основными причинами истощения АТФ являются уменьшение доставки кислорода и питательных веществ, повреждение митохондрий, и действие некоторых токсинов (например, цианидов). Ткани с большой мощностью гликолиза (например, печень) способны выжить при гипоксии и снижении окислительного фосфорилирования лучше, чем ткани с ограниченным потенциалом для гликолиза (например, мозг). Высокоэнергетический фосфат в виде АТФ требуется практически во всех синтетических и дегенеративных процессах в клетке, в том числе для мембранного транспорта, синтеза белка, липогенеза и др. Истощение АТФ от 5% до 10% от нормального уровня оказывает широкое воздействие на многие важные клеточные системы (рис. 8). Активность плазматической мембраны, зависящая от энергии натриевого насоса, снижается, что приводит к внутриклеточному накоплению натрия и оттоку калия. Накопление натрия приводит к отеку и растяжению клетки. Происходит компенсаторное увеличение анаэробного гликолиза в попытке сохранить источники энергии клетки. Как следствие, внутриклеточные запасы гликогена быстро истощаются, и молочная кислота накапливается, что приводит к снижению внутриклеточного pH и снижению активности многих клеточных ферментов. Нарушение кальциевого насоса приводит к притоку Ca^{2+} , который оказывает пагубное воздействие на многочисленные клеточные компоненты. Длительное истощение АТФ вызывает структурные нарушения белкового синтетического аппарата, с последующим

сокращением синтеза белка. В конечном счете, происходит необратимое повреждение в митохондриальных и лизосомальных мембранах, и клетка подвергается некрозу.

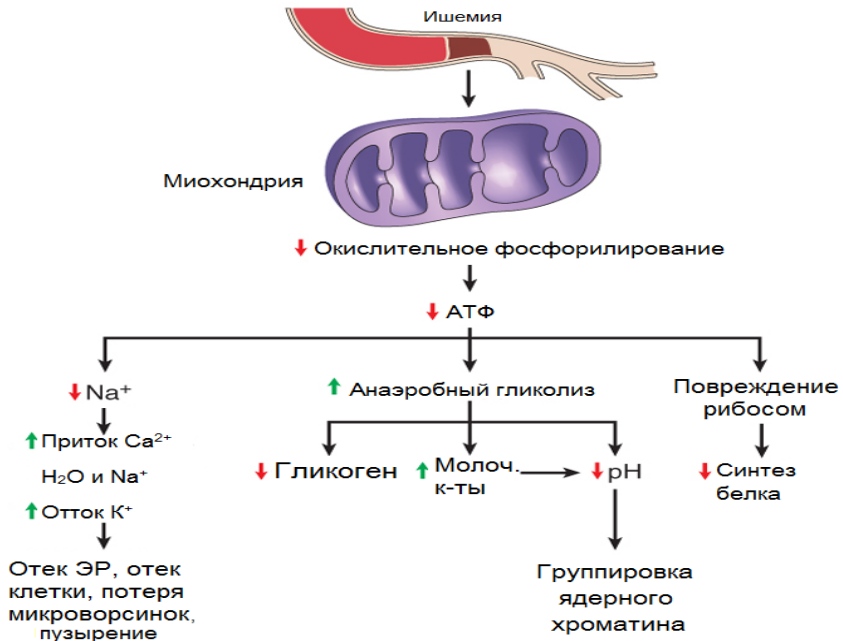


Рис. 8. Последствия снижения АТФ

Повреждение митохондрий. Митохондрии являются поставщиками энергии в виде АТФ для поддержания жизни клетки, но они также являются важными игроками в повреждении и гибели клеток. Митохондрии могут быть повреждены повышенным содержанием цитозольного Ca²⁺, активных форм кислорода, а также, недостатком кислорода, и поэтому они чувствительны практически ко всем видам вредных раздражителей. Есть два основных последствия повреждения митохондрий (рис. 9):

- разрушение митохондрий часто приводит к образованию канала высокой проводимости в митохондриальной мембране. Открытие этого канала приводит к потере митохондриального мембранного потенциала и изменению рН, что приводит к нарушению окислительного фосфорилирования и постепенному истощению АТФ.

- митохондрии также содержат несколько белков, которые способны активировать пути апоптоза, в том числе цитохром С. Повышение проницаемости мембраны митохондрий может привести к утечке этих белков в цитозоль и смерти в результате апоптоза. Таким образом, цитохром С играет ключевую двойную роль в выживаемости и смерти клеток. Содержание цитохрома С внутри митохондрий важно для выработки энергии и жизни клетки. Если же цитохром С выходит из митохондрий в цитозоль, он активирует апоптоз и клетка погибает.

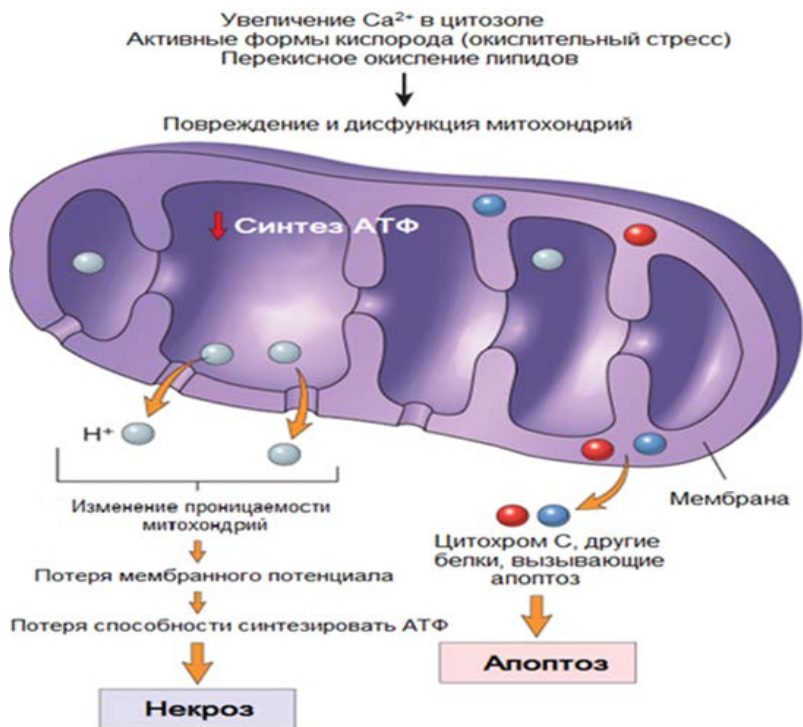


Рис. 9. Последствия повреждения митохондрий

Механизм повреждения клеток ионами кальция. Содержание цитозольного кальция, который поддерживается АТФ-зависимыми транспортерами, в 10000 раз ниже, чем концентрация внеклеточного кальция или поглощенного внутриклеточного митохондриального и эндоплазматического кальция. Ишемия и некоторые токсины вызывают увеличение концентрации кальция в цитозоле, первоначально из-за

высвобождения Ca^{2+} из внутриклеточных хранилищ, а затем в результате увеличения притока через плазматическую мембрану.

Увеличение цитозольного Ca^{2+} активирует ряд ферментов с потенциально вредными клеточными эффектами (рис. 10). К этим ферментам относятся:

- фосфолипазы (вызывают повреждение мембраны),
- протеазы (разрушают мембраны и белки цитоскелета),
- эндонуклеазы (вызывают повреждение ДНК и фрагментацию хроматина),
- аденозинтрифосфатазы (АТФаза вызывает истощение АТФ).

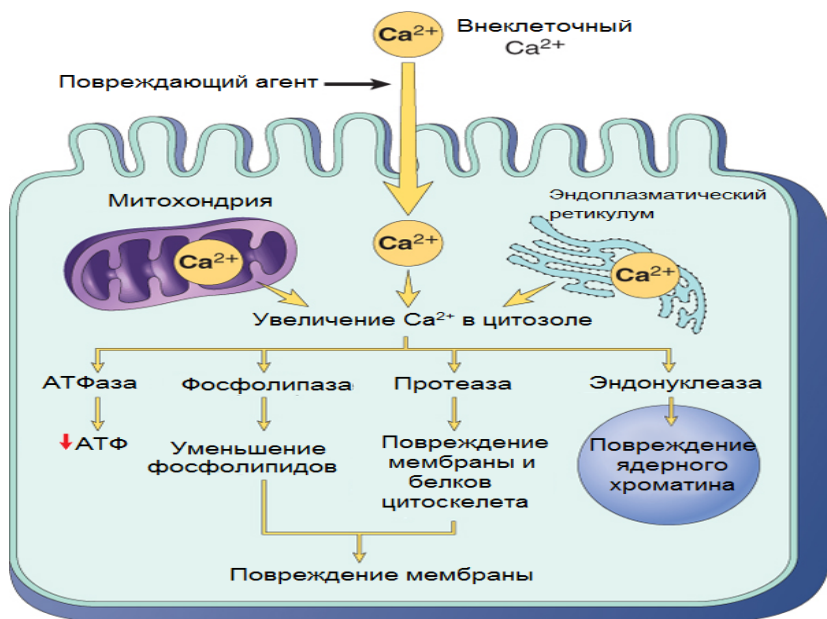


Рис. 10. Механизм повреждающего действия кальция

Увеличение уровня внутриклеточного Ca^{2+} может привести к индукции апоптоза, за счет прямой активации каспаз и увеличения митохондриальной проницаемости. Было выяснено, что истощение внеклеточного Ca^{2+} приводит к задержке гибели клеток при гипоксии и воздействии некоторых токсинов.

Повреждение мембраны. Ранняя потеря избирательной проницаемости мембран в конечном итоге приводит к открытому повреждению мембраны и является закономерным признаком повреждения

большинства форм клеток (кроме апоптоза). Плазматические мембраны могут быть повреждены ишемией, различными микробными токсинами, литическими компонентами комплемента, а также различными физическими и химическими агентами.

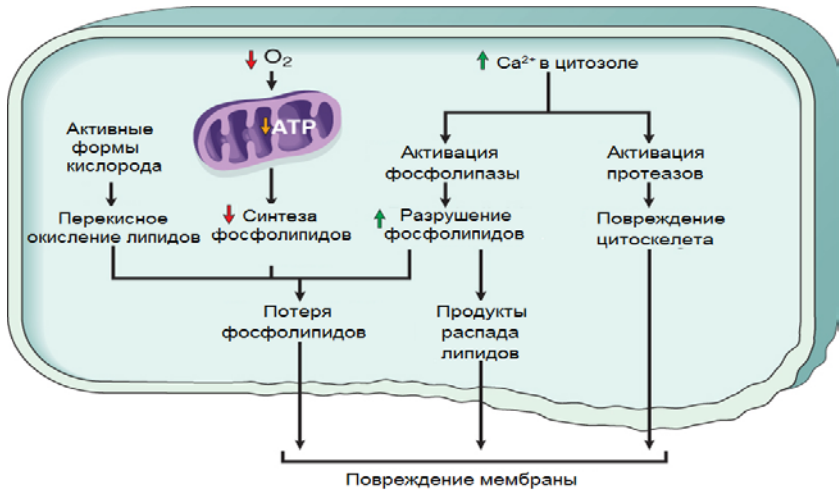


Рис. 11. Механизмы повреждения мембраны

Несколько биохимических механизмов могут способствовать повреждению мембраны (рис. 11):

- снижение синтеза фосфолипидов. Производство фосфолипидов в клетках может быть уменьшено при дефиците АТФ. Снижение синтеза фосфолипидов может влиять на все клеточные мембраны, включая сами митохондрии, что усугубляет потерю АТФ. Серьезные повреждения клеток связаны с повышенной деградацией мембранных фосфолипидов, связано это с активацией эндогенных фосфолипаз повышенным уровнем цитозольного Ca^{2+} .

- свободные радикалы кислорода повреждают клеточные мембраны в результате активации перекисного окисления липидов.

- цитоскелетные аномалии. Нити цитоскелета служат якорями, соединяющими плазматическую мембрану. Активация протеаз под действием повышенного содержания цитозольного Ca^{2+} может привести к повреждению нитей цитоскелета.

Свободные радикалы представляют собой химические молекулы с одним непарным электроном на внешней орбитали. Такие химиче-

ские молекулы чрезвычайно нестабильны и легко реагируют с неорганическими и органическими химическими веществами. Кроме того, свободные радикалы инициируют аутокаталитические реакции. Молекулы, которые реагируют со свободными радикалами, в свою очередь, преобразуются в свободные радикалы, таким образом, развивается цепная реакция. Образование активных форм кислорода при повреждении клеток является общепризнанным. Они образуются обычно в клетках в результате митохондриального дыхания и выработки энергии, но свободные радикалы разрушаются и удаляются антиоксидантной системой защиты. Когда производство свободных радикалов увеличивается или антиоксидантные системы неэффективны, образуется их избыток, что приводит к окислительному стрессу. Повреждение клеток свободными радикалами наблюдается при ишемии, действии химических, радиационных, инфекционных факторов, клеточном старении, воспалительных процессах. Накопление свободных радикалов определяется темпом их производства и удаления (рис. 12).

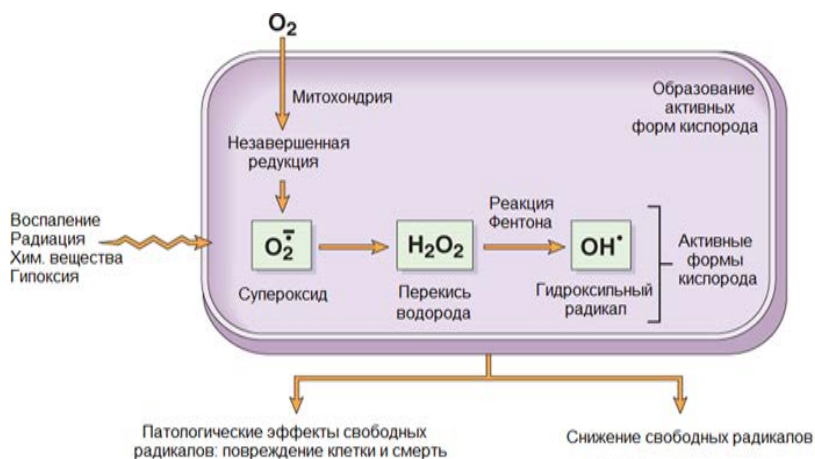


Рис. 12. Образование свободных радикалов

В клетке имеется множество механизмов для удаления свободных радикалов и сведения к минимуму повреждения. Существуют неферментные и ферментные системы, инактивирующие свободные радикалы.

1. Ферментные антиоксидантные системы:

- Супероксиддисмутазная (супероксиддисмутаза, каталаза) система инактивирует супероксидные радикалы (HO_2^{\cdot}), нарушается при снижении синтеза ферментов, дефиците меди и железа.

- Глутатионовая (глутатион, глутатионпероксидаза и т.д.) система разрушает гидроперекиси липидов, нарушается при снижении синтеза ферментов, дефиците селена, уменьшении образования НАДФ-Н₂.

2. Неферментные антиоксиданты:

- «Истинные» антиоксиданты (токоферол, убихиноны, нафтохиноны, флаваноиды, стероидные гормоны, биогенные амины) инактивируют свободные радикалы жирных кислот. Недостаток этих антиоксидантов наблюдается при гиповитаминозе Е, снижении их регенерации.

- Вспомогательные антиоксиданты (аскорбиновая кислота, серо-содержащие соединения – глутатион, цистин, цистеин) регенерируют «истинные» антиоксиданты. Недостаток этих антиоксидантов наблюдается при гиповитаминозе С, нарушениях пентозного цикла, дефиците серосодержащих соединений.

Тем не менее, есть три реакции особенно важные для повреждения клеток, опосредованные свободными радикалами:

а) перекисное окисление липидов мембран. Двойные связи в полиненасыщенных липидах мембран уязвимы для атак кислорода. Липидные радикалы при взаимодействии дают перекиси, которые сами неустойчивы и реактивны и активируют аутокаталитические цепные реакции;

б) суммарное связывание белков. Свободные радикалы способствуют сульфгидрил-опосредованной сшивке белка, что приводит к деградаци и потере ферментативной активности. Свободно-радикальные реакции могут также привести к фрагментации полипептидов;

в) свободно-радикальные реакции с тиминном в ядерной и митохондриальной ДНК приводят к однонитевым разрывам. Такое повреждение ДНК является причиной гибели, старения и злокачественной трансформации клеток.

Наиболее важными в процессе повреждения клеток являются плазматическая мембрана и мембраны митохондрий и лизосом.

Разрушение митохондриальной мембраны. Как обсуждалось выше, повреждение митохондриальных мембран приводит к снижению производства АТФ, в результате происходит некроз и высвобождения белков, которые вызывают апоптоз.

Повреждение плазматической мембраны. Повреждение плазматической мембраны приводит к потере осмотического баланса и притоку жидкости и ионов, а также потере клеточного содержимого. Эти клетки могут также терять метаболиты, которые являются жизненно важными для восстановления АТФ, тем самым еще больше истощается энергия.

Повреждение лизосомальных мембран приводит к утечке их ферментов в цитоплазму и активации кислых гидролаз в кислой внутриклеточ-

точной рН среде (например, ишемия) клетки. Лизосомы содержат РНК-азы, ДНК-азы, протеазы, глюкозидазы и другие ферменты. Активация этих ферментов приводит к ферментативному расщеплению клеточных компонентов, и клетки умирают от некроза.

Повреждение ДНК и белков. Клетки имеют механизмы, ремонтирующие поврежденные ДНК. Но если этот ущерб слишком серьезен, чтобы быть исправленным (например, после радиационного поражения или окислительного стресса), клетка инициирует свою программу самоуничтожения и умирает в результате апоптоза. Аналогичная реакция может быть вызвана неправильно свернутыми белками, которые могут быть результатом унаследованных мутаций или действия внешних факторов, таких как свободные радикалы.

Примеры часто встречающихся обратимых повреждений клеток и некроза.

Ишемическое и гипоксическое повреждение клеток. Ишемия или уменьшение притока крови к ткани является наиболее частой причиной повреждения клеток в клинической медицине. В отличие от гипоксии, в котором производство энергии путем анаэробного гликолиза может продолжаться (хотя и менее эффективно, чем при аэробном гликолизе), ишемия также ставит под угрозу доставку субстратов для гликолиза. Следовательно, генерация анаэробной энергии прекращается в ишемизированных тканях после того как будут исчерпаны субстраты или в результате накопления метаболитов, которые обычно удаляются кровотоком. Таким образом, ишемия травмирует ткани быстрее, чем гипоксия.

Принципиальная биохимическая аномалия в гипоксических клетках, приводящая к повреждению клеток, это уменьшение внутриклеточной генерации АТФ. Как описано выше, потери АТФ приводят к отказу многих энергозависимых клеточных систем, в том числе: 1) ионных насосов (что приводит к клеточному отеку и притоку Ca^{2+} , с его вредными последствиями); 2) истощению запасов гликогена, накоплению молочной кислоты, тем самым снижению внутриклеточного рН, и 3) снижению синтеза белка.

Функциональные последствия на данном этапе могут быть серьезными. Например, сердечная мышца перестает сокращаться в течение 60 секунд коронарной окклюзии. Тем не менее, потеря сократительной функции не означает гибели клеток. Если гипоксия продолжается, истощение АТФ вызывает дальнейшее ухудшение, с потерей микроворсинок и формирования «пузырей» (рис. 5). В это время, в клетке и ее органеллах (митохондрии, эндоплазматический ретикулум) наблюдается отек, увеличивается концентрация воды, натрия и хлорида и снижение

концентрации калия. Если подача кислорода восстанавливается, то это будут обратимые нарушения. Если ишемия сохраняется, то повреждения становятся необратимыми и наступает некроз. Необратимые повреждения связаны с тяжелым отеком митохондрий, обширными повреждениями плазматических мембран, и отеком лизосом. Массивный приток кальция в клетку может привести к смерти в основном путем некроза, но апоптоз также активируется, вероятно, выделением проапоптотических молекул из негерметичных митохондрий. Компоненты клетки постепенно ухудшаются, продолжается широкая утечка клеточных ферментов во внеклеточное пространство. Наконец, мертвые клетки могут быть фагоцитированы лейкоцитами или деградировать в жирные кислоты, которые могут быть кальцинированы.

Если в клетке обратимое повреждение, то восстановление кровотока может привести к восстановлению клеток. Тем не менее, при определенных обстоятельствах, восстановление кровотока в ишемизированных и в остальных жизнеспособных тканях, как ни парадоксально, усугубляет и ускоряет повреждение. В результате в тканях идет дальнейшая потеря клеток в дополнение к тем, которые были необратимо повреждены в конце ишемического эпизода. Это так называемое **реперфузионное повреждение** является клинически важным процессом, который может внести существенный вклад в повреждение тканей при инфаркте миокарда и инфаркте мозга.

Несколько механизмов способствуют обострению повреждения клеток в результате реперфузии в ишемизированных тканях:

- новое повреждение может быть получено во время реоксигенации повышенным содержанием свободных радикалов, образующихся в паренхиме, эндотелиальных клетках и в лейкоцитах. Когда подача кислорода увеличивается, то может быть соответствующее увеличение продукции свободных радикалов, особенно потому, что митохондриальное повреждение приводит к неполному восстановлению кислорода, и из-за действия оксидаз в лейкоцитах, эндотелиальных или паренхиматозных клетках. Клеточные антиоксидантные защитные механизмы также могут быть скомпрометированы ишемией, в пользу накопления свободных радикалов;

- ишемическое повреждение связано с воспалением, которое может увеличить с реперфузией приток лейкоцитов и белков плазмы. Продукты активированных лейкоцитов могут вызвать дополнительную травму тканей;

- активация системы комплемента может также способствовать реперфузионному повреждению. Некоторые антитела имеют склонность

депонирования в ишемических тканях по неизвестным причинам, а когда кровоток возобновляется, белки комплемента связываются с депонированными антителами, и усугубляют повреждение клеток и воспаление.

Основные принципы патогенетического лечения поврежденных клеток

1. Ограничение и подавление молекулярных механизмов повреждения (блокада Са-каналов, применение антиоксидантов, ингибиторов фосфолипазы А₂ и протеаз, активация биосинтеза белка и др.)

2. Создание функционального покоя (охранительный режим, диета, блокада клеточных рецепторов и др.)

3. Энергетическое и пластическое обеспечение гомеостатических механизмов клетки (воздействие на периферическое кровообращение и микроциркуляцию с целью улучшения доставки кислорода и питательных веществ к поврежденным клеткам, введение энергетических и пластических субстратов). В клинической и, в частности, стоматологической практике при заболеваниях слизистой оболочки полости рта, пародонтозе рекомендовано лечение кислородом под повышенным давлением – 3 атм. (гипербарическая оксигенация). В основе терапевтического действия гипербарической оксигенации лежит повышение парциального давления кислорода в жидких средах организма (плазме, лимфе, межтканевой жидкости). Это приводит к соответствующему увеличению их кислородной емкости (на 6,5%) и сопровождается увеличением диффузии кислорода в гипоксическом участке тканей, что способствует нормализации артериовенозного различия по кислороду, т.е. потребления кислорода организмом в покое.

Особенности реакции клеток пульпы, слизистых оболочек и костной ткани на повреждение.

Несмотря на разнообразие патогенных факторов, действующих на клетки, они отвечают принципиально однотипными реакциями. Мы разберем специфические повреждения клеток слизистой оболочки, пульпы и костной ткани. Чтобы знать особенности проявления повреждения клеток ткани, необходимо иметь представление о структуре и функции этих тканей.

Ткани делятся на **лабильные, стабильные и постоянные**, в соответствии с пролиферативной способностью их клеток.

К **лабильным тканям** можно отнести эпителий всех типов, клетки крови, рыхлую соединительную ткань. Для этих тканей характерно наличие стволовых или камбиальных клеток и их высокая митотическая активность. Лабильные клетки обычно делятся активно в течение всей жизни, являясь источником для восстановления клеток, которые непрерывно погибают. Непрерывная потеря зрелых клеток данной ткани –

непрерывный стимул для вхождения неактивных клеток в митотический цикл. Зрелые дифференцированные клетки в этих специфических тканях не могут делиться; их количество поддерживается делением их стволовых лабильных клеток. Гибель клеток в этих тканях генетически запрограммирована.

Если репродукция клеток лабильных тканей существенно замедляется при недостаточности питания, обеспечения кислородом и нарушении регуляции, то развивается атрофия. В условиях патологии это встречается довольно часто. Например, при гипоксии, эндокринопатиях, интоксикации и других нарушениях.

Повреждение ткани, содержащей лабильные клетки, сопровождается быстрой регенерацией. Регенерация в тканях с лабильными клетками происходит только тогда, когда после повреждения остается достаточное количество лабильных клеток. Например, чрезмерно усердный хирургический кюретаж эндометрия, при котором удаляется весь эндометриальный слой, включая базальный, приводит к невозможности регенерации. Заживление тогда происходит путем формирования рубца, что ведет к нарушениям менструального цикла и бесплодию. Еще пример: радиоактивное излучение или высокие дозы некоторых лекарств, могут уничтожить все клетки-предшественники гемопоэза в костном мозге и это приводит к развитию апластической анемии.

Стабильные ткани характеризуются сочетанием клеточной и внутриклеточной регенерации – к этой группе относятся эпителии печени, почек, легких, слюнных и эндокринных желез, гладкая мышечная ткань. Относительно стабильные клетки обычно имеют длительный срок существования и поэтому характеризуются низкой митотической активностью. В составе этих тканей имеются камбиальные клетки, но они в норме делятся не так часто. Они могут быстро делиться при возникновении потребности, например, паренхиматозные клетки печени быстро восстанавливаются после некроза гепатоцитов.

Клетки стабильных тканей при повреждении гибнут, в них умеренно выражена внутриклеточная регенерация, но активно стимулируются механизмы возобновления клеток за счет деления недифференцированных клеток.

Постоянные ткани характеризуются только внутриклеточной формой физиологической регенерации. К этой группе относятся миокард, мышечная и нервная ткань. В постоянных тканях камбиальных клеток не имеется, следовательно, обновление путем деления клеток исключается, физиологическая регенерация идет постоянным обновлением изношенных органоидов зрелых клеток. Ткани этой группы называют стабильными или «вечными тканями». Если нагрузка на такие

клетки находится в физиологических пределах, то развивается гипертрофия клеток. Если нагрузка на клетки чрезмерная, то происходит повреждение и гибель клетки. Повреждение постоянных клеток всегда сопровождается формированием рубца, так как полная регенерация невозможна.

Слизистая оболочка ротовой полости

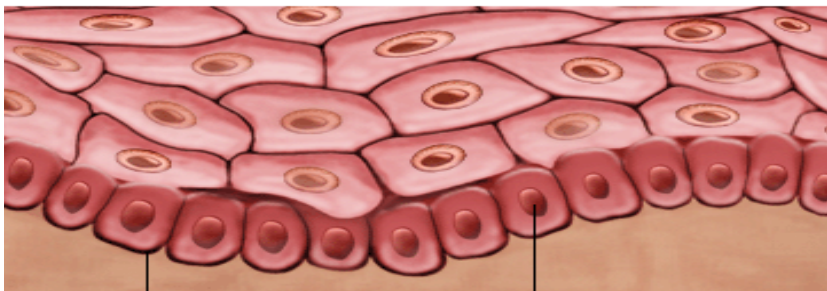


Рис. 13. Эпителий слизистой оболочки

Состав (рис. 13):

- эпителиальный слой (многослойный плоский эпителий);
- собственная пластинка слизистой оболочки;
- подслизистая основа;
- клетки (Лангерганса, лейкоциты, фибробласты, тучные клетки, плазматические клетки, макрофаги).

Функции слизистой оболочки рта разнообразны:

- защитная функция состоит в том, что эпителий слизистой оболочки предохраняет подлежащие ткани от влияния вредоносных факторов. В неповрежденном виде эпителий непроницаем для большинства микроорганизмов. Кроме того, эпителиоциты, слущивающиеся с поверхностных слоев эпителия слизистой оболочки, обладают бактерицидными свойствами.

- всасывательная функция осуществляется благодаря проницаемости слизистой оболочки для ряда веществ (йод, калий, натрий и др.) и некоторых лекарственных препаратов.

- сенсорная функция связана с многочисленными и разнообразными рецепторами, воспринимающими тактильные, температурные, болевые и вкусовые раздражения.

- слизистая оболочка полости рта представляет собой мощное рефлексогенное поле, оказывающее влияние на деятельность нижерасположенных отделов желудочно-кишечного тракта.

Слизистая оболочка полости рта устойчива к воздействию физических, термических и химических раздражений, а также к внедрению инфекции. Эта устойчивость обусловлена защитными факторами, в частности повышенной регенераторной способностью слизистой оболочки полости рта и слущиванием эпителия (удаление верхнего слоя отмерших клеток). Эти свойства в определенной степени обусловлены ее строением. Регенерация эпителия происходит за счет деления клеток глубоких слоев, при этом новые клетки механически выдавливают поверхностно лежащие, и происходит слущивание эпителиальных клеток лежащих в верхних слоях.

Эпителий слизистой оболочки полости рта относится к лабильным тканям, поэтому при остром повреждении клеток развивается защитная воспалительная реакция, которая в большинстве случаев ведет к восстановлению целостности ткани. Заживление любой ткани при повреждении будет происходить через воспалительную реакцию. Поэтому развитие воспаления при повреждении ткани закономерный процесс. При длительном действии патогенных факторов возникает хроническое повреждение, на которое в клетках СОПР развивается атрофия и нарушается их функция.

Специфическими признаками повреждения эпителиальных клеток слизистой оболочки ротовой полости будут нарушения ее специфических функций:

- повышение проницаемости эпителия для большинства микроорганизмов; снижение регенеративных свойств;
- снижение всасывательной функции для ряда веществ (йод, калий, натрий и др.) и некоторых лекарственных препаратов;
- нарушение сенсорной функции (изменение тактильных, температурных, болевых и вкусовых рецепторов);
- изменение рефлексогенных связей с нижерасположенными отделами желудочно-кишечного тракта, что ведет к нарушению пищеварения.

Пульпа представлена рыхлой волокнистой соединительной тканью с нежной сетью коллагеновых и преколлагеновых волокон с большим количеством разнообразных клеточных элементов, с достаточно хорошо выраженной сетью кровеносных сосудов, нервных сплетений.

Состав:

- клетки (одонтобласты, фибробласты, звездчатые клетки, перидентициты, макрофагоциты);
- межклеточное вещество;
- кровеносные сосуды;
- нервные волокна.

Функции:

- пластическая – образование дентина (одонтобласты)
- трофическая (питание дентина, эмали и других тканей зуба)
- барьерная, защитная (клетки пульпы обладают высокой фагоцитарной способностью)

Первый слой пульпы состоит из специализированных клеток одонтобластов, расположенных в несколько рядов. Одонтобласты (рис. 14) синтезируют вторичный дентин. При патологии твердых тканей зуба (кариес, стирание и т.д.) защитная функция пульпы проявляется с образованием третичного (иррегулярного) дентина.

Второй слой пульпы состоит из мелких, малодифференцированных звездчатых клеток, соединенных между собой короткими отростками. Эти клетки способны трансформироваться в преодонтобласты, а затем в одонтобласты. Таким образом, с наличием в пульпе малодифференцированных клеточных элементов (звездчатые и адвентициальные клетки) связана способность пульпы к регенерации. Адвентициальные клетки при воспалении превращаются или в фибробласты, или в свободные макрофаги.

Центральный слой пульпы образован рыхлой волокнистой соединительной тканью, фибробластами, гистиоцитами, тучными клетками, плазматическими, а также эозинофилами, нейтрофилами, коллагеновыми волокнами. При воспалительных процессах фибробласты принимают участие в образовании фиброзной капсулы, ограничивающей очаг воспаления.

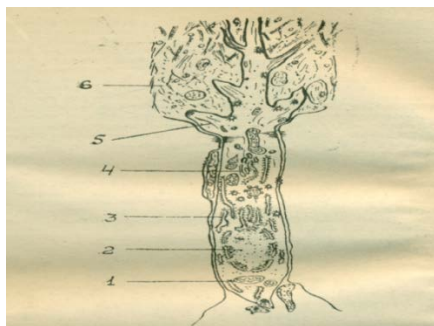


Рис. 14. Одонтобласт

Клетки пульпы относятся к лабильным тканям и обладают способностью к значительной регенерации, обусловленной не только содержанием одонтобластов, но и большого количества малодифференцированных и недифференцированных мезенхимальных клеток, способных быстро трансформироваться в высокодифференцированные клетки защитного ряда и специфические одонтобласты. Если на пульпу воздействовали слабые раздражители, медленно прогрессирующие с течением времени (как, например, поверхностный перелом, патологическая стираемость или вялотекущий кариозный процесс), то в процесс секреции заместительного дентина сразу включаются одонтобласты, которые в этих условиях не повреждены. Если же патогенные факторы агрессивные или быстро прогрессируют (как при глубоких кариозных полостях или серьезных переломах), первичные одонтобласты разрушаются. В этих случаях недифференцированные мезенхимальные клетки дифференцируются в одонтобласты и секретируют репаративный дентин. Не менее важную роль в этом процессе играют и упомянутые выше богатое кровоснабжение и иннервация пульпы, высокая активность обменных процессов в ней. Все вместе это приводит к тому, что даже при серьезных травмах пульпа может оставаться жизнеспособной и образовывать репаративный дентин.

Под влиянием факторов, вызывающих развитие кариозного процесса, наблюдаются перестроечные процессы в дентине, прилежающему непосредственно ко дну кариозной полости. Они сопровождаются активным поступлением минеральных солей по волокнам Томса в дентинные трубочки. В результате происходит облитерация, т.е. полное закрытие просвета некоторых групп дентинных трубочек. Это так называемый прозрачный, склерозированный дентин, отличающийся повышенной твердостью. Повышенное отложение солей извести при кариесе и повышенном стирании зубов можно рассматривать как реакцию зуба на действие различных вредных агентов, которая предохраняет пульпу от раздражения и проникновения в нее инфекции.

В тех случаях, когда компенсаторные реакции нарушаются развивается новое качественное состояние – пульпит.

Специфическими признаками повреждения клеток пульпы будут нарушения ее специфических функций:

- нарушение образования дентина,
- нарушение питания всех тканей зуба,
- снижение защиты от инфекции (микроорганизмы из кариозной полости будут проникать в организм через кровеносные сосуды пульпы).

Таким образом, учитывая, насколько важные функции выполняет пульпа зуба и насколько сильно она способна к регенерации, первоочередной задачей стоматологов является сохранение ее жизнеспособности настолько, насколько это позволяет конкретная клиническая ситуация.

Костная ткань

Состав:

- клетки (остеобласты – производящие, остециты – зрелые костные клетки, остеокласты – многоядерные, разрушители);
- межклеточный матрикс (белковый матрикс (30–40%) – коллагены и протеогликаны; минеральная часть (60–70%) – гидроксиапатит.

Функции:

- механическая – прочный каркас, механический остов для всего человеческого организма, сложная расчлененная рычаговая система для опорно-двигательного аппарата,
- защитная – броня и надежная защита для легко уязвимых мозга и его оболочек, легких и сердца, для внутренних: и тазовых органов.
- метаболическая – важнейшее депо для минеральных солей, 99% всего кальция человеческого организма содержится в скелете и только 1% – в сыворотке крови, в мышцах и в других мягких тканях. Участие костного аппарата в обмене кальция и фосфора, теснейшим образом связано со всеми другими звеньями в цепи солевого режима организма, особенно с органами пищеварения и выделения, с эндокринной и нервной системой.

Костная ткань (особенно в губчатом веществе) чрезвычайно лабильна. Ни одна система в организме, кроме крови, не может так быстро и постоянно изменяться, как костная ткань. Скелет непрерывно обновляется. Костная ткань в организме может полностью восстанавливаться после повреждения. В ней постоянно происходит перестройка – идут два противоположных процесса: восстановления (регенерации) и разрушения (резорбции). В губчатом веществе процессы перестройки происходят более интенсивно, чем в компактном, и степень минерализации костных балок оказывается различной.

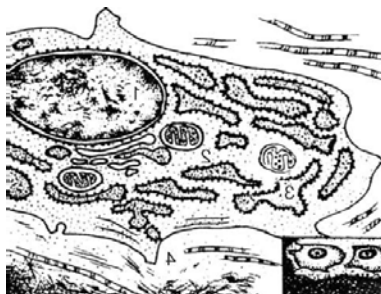


Рис. 15. Остеобласт

Остеобласты (рис. 15) способны к делению, располагаются группами, имеют неровную поверхность и короткие отростки, связывающие их с соседними клетками. В клетках хорошо развит синтетический аппарат, т.к. остеобласты участвуют в образовании межклеточного вещества: синтезируют белки матрикса (остеонектин, сиалопротеин, остеокальцин), коллагеновые волокна, ферменты (щелочная фосфатаза и др.).

Остеоциты – замурованные в минерализованное межклеточное вещество остеобласты (рис. 16). Своими отростками остеоциты контактируют друг с другом, вокруг клеток в лакунах находится межклеточная жидкость. Синтетический аппарат развит слабее, чем в остеобластах. Функция остеоцитов: поддержание гомеостаза в костной ткани.

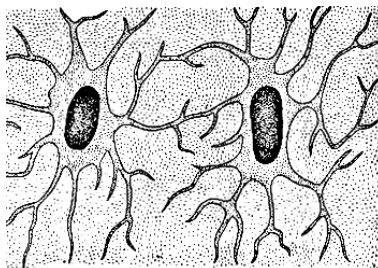


Рис. 16. Остеоцит

Остеокласт. В остеокласте много ядер, большой объём цитоплазмы. Характерна полярность (наличие функционально неравнозначных поверхностей): зона цитоплазмы, прилегающая к костной поверхности, называется гофрированной каёмкой, здесь много цитоплазматических выростов и лизосом. Функции остеокластов: разрушение волокон и аморфного вещества кости (рис. 17).

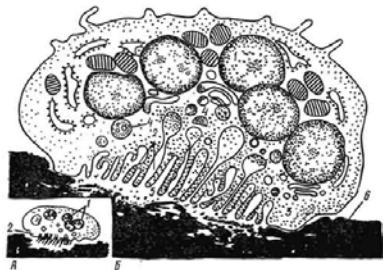


Рис. 17. Остеокласт

За счет активности костеобразующих клеток, остеобластов и остеокластов, кальций постоянно откладывается и вновь вымывается из кости.

Реакция костной ткани на повреждение это остеолизис (разрушение) и остеогенез (синтез костной ткани). При остром повреждении в костной ткани активируются сразу два процесса: резорбция поврежденной костной ткани и синтез новой, что ведет к образованию костной мозоли. Если процессы резорбции костной ткани начинают преобладать над процессами синтеза, то наблюдается рассасывание костной ткани.

При хроническом повреждении в костной ткани поврежденные клетки не заменяются соединительной тканью. Погибшие клетки костей со временем выходят на поверхность, создавая отложения, называемые в просторечии отложением солей. Если организм осуществляет эту функцию недостаточно быстро, то количество погибших клеток растет и прочность костей снижается. Возникает остеопороз (пародонтоз).

Специфическими признаками повреждения клеток костной ткани будут нарушения специфических функций костной ткани:

- снижение кальция и фосфора и нарушение прочности костной ткани – остеопороз, пародонтоз;
- снижение регенеративных свойств – плохое заживление переломов;
- развитие воспаления в костном мозге – остеомиелит.

ГИПОКСИЯ

Введение

Актуальность темы

Гипоксия является одной из актуальных проблем медицины, потому что в патогенезе любого патологического процесса, любого заболевания наблюдается нарушение кислородного обеспечения организма. Гипоксия по существу является типовой реакцией обмена веществ при недостатке кислорода. Механизмы развития гипоксии, вне зависимости от вызвавших ее этиологических факторов, являются общими.

С гипоксией человек встречается еще в утробе матери, в повседневной жизни умеренная гипоксия возможна во сне, при интенсивной работе органов. Во время процесса умирания наблюдается тотальная гипоксия. Периодический дефицит кислорода – это эволюционно древний фактор, к которому у человека сформировалась многогранная адаптивная реакция. Умеренная гипоксия порождает нормальную адаптивную физиологическую реакцию организма и является одним из важнейших стимулов его развития. При тяжелой гипоксии адаптивные реакции менее выражены, преобладают деструктивные процессы.

Именно тяжелая гипоксия является тем патогенным фактором, который играет важную роль в развитии повреждения при многих заболеваниях.

Цель занятия: Изучить причины, механизмы развития, принципы профилактики и лечения гипоксических состояний.

В результате изучения темы студенты должны знать определение понятия «гипоксия»; классификация гипоксий; компенсаторные реакции организма при гипоксии; механизмы гипоксического повреждения клетки; нарушение функций органов и систем при гипоксии; роль местной гипоксии в патогенезе воспалительных и дистрофических поражений тканей челюстно-лицевой области; патогенетические основы профилактики и терапии гипоксических состояний.

Студенты должны уметь: дифференцировать различные типы гипоксий по данным газового состава крови. Определять реакции повреждения и дифференцировать их с приспособительными механизмами при заболевании гипоксической природы по данным клинико-лабораторных исследований. Уметь воспроизводить отдельные виды гипоксий на подопытных животных.

Основные вопросы:

1. Общая характеристика гипоксии как типового патологического процесса.
2. Классификация гипоксических состояний.

3. Экзогенные типы гипоксий: горная и высотная болезни, формы течения, сходства и различия.
4. Эндогенные типы гипоксий: виды, этиология, патогенез, проявления, газовый состав крови.
5. Механизмы экстренной и долговременной адаптации к гипоксии.
6. Нарушение метаболических процессов в клетке.
7. Механизмы гипоксического повреждения клетки. Гипоксический некробиоз.
8. Нарушение функций органов и систем при гипоксии.
9. Роль местной гипоксии в патогенезе воспалительных и дистрофических поражений тканей челюстно-лицевой области.
10. Патогенетические основы профилактики и терапии гипоксических состояний.

Информационный материал

В обеспечении тканей кислородом и утилизации его принимает участие ряд органов и систем:

- дыхательная система
- сердечно-сосудистая система
- система крови
- тканевая система

Показатели кислородного обеспечения организма:

В покое потребление кислорода составляет 250 мл/мин. При тяжелой мышечной работе оно возрастает в 10 раз; запасов кислорода в организме хватает на 5–6 минут.

- $P_{A}O_2$ – парциальное давление кислорода в альвеолярном воздухе 100–110 мм рт. ст.
- $P_{a}O_2$ – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови 85–95 мм рт. ст.
- $P_{v}O_2$ – парциальное напряжение кислорода в венозной крови 35–40 мм рт. ст.
- SaO_2 – насыщение (сатурация) гемоглобина кислородом артериальной крови 96–98%
- SvO_2 – насыщение гемоглобина кислородом венозной крови – 58–62%
- Кислородная емкость артериальной крови (**КЕК**) – это максимальное количество кислорода, которое могут связать 100 мл крови – **19–21 об. %**. Основная часть кислорода транспортируется в составе оксигемоглобина. Каждый грамм гемоглобина связывает 1,34 мл кислорода. Нормальное содержание гемоглобина в крови колеблется

в пределах 145–160 г/л. Следовательно, 100 мл крови могут переносить 19–21 мл кислорода. КЕК венозной крови – **12–15 об.%**

- АВР – артерио-венозная (**a/v O₂**) разница в содержании кислорода для крови и большинства тканей составляет **5–6 об.%**
- КУК (коэффициент утилизации кислорода) – 30–40%
- РаСО₂ – напряжение двуокси углерода в артериальной крови 35–45 мм рт. ст.

Биохимические процессы в организме, где используется кислород

1. Тканевое (клеточное дыхание). Осуществляется в митохондриях клеток при участии ферментов дыхательной цепи. Основная функция тканевого дыхания – извлечение энергии питательных веществ и аккумуляирование ее в макроэргических связях АТФ (окислительное фосфорилирование). На эти процессы используется клетками не менее 90% поглощаемого кислорода.

2. Микросомальное окисление. Осуществляется в эндоплазматическом ретикулуме клеток. Особенно интенсивно протекает в печени, надпочечниках и половых железах. Ферменты – оксигеназы микросомального окисления участвует в реакциях гидроксилирования и детоксикации в печени. На долю микросомального окисления приходится 5–10% поступившего в организм кислорода.

3. Пероксидгенирующие реакции. Осуществляются в пероксиосомах (особых образованиях эндоплазматического ретикулума), а также в гранулах нейтрофилов и макрофагов. Их катализаторами являются ферменты оксидазы, обеспечивающие образование гидропероксидов и перекиси водорода (H₂O₂). Образующаяся перекись водорода оказывает бактерицидное действие – разрушает клеточные мембраны фагоцитированных бактериальных клеток.

Если в результате каких-либо причин нарушается поступление и утилизация кислорода в организме, то возникает абсолютная или относительная недостаточность биологического окисления, приводящая к энергетической необеспеченности жизненных процессов и закономерным метаболическим, функциональным и морфологическим нарушениям вплоть до гибели и распада живой структуры. При этом возникают также разнообразные приспособительные и компенсаторные реакции. Совокупность всех этих процессов получила название «гипоксия». В таком понимании синонимами гипоксии являются распространенные термины «кислородное голодание» и «кислородная недостаточность».

Термин «гипоксия» происходит от 2 корней: греческого *hupo* – мало и латинского *oxy* (от *oxygenium*) – кислород. Предложил американский физиолог Уигерс в 1940 году.

В настоящее время содержание понятия гипоксия, включает в себя не только кислородное голодание, но и энергетическую недостаточность тканей.

Гипоксия или кислородное голодание – типический патологический процесс, развивающийся в результате недостаточного снабжения тканей кислородом или нарушения использования его клетками.

Гипоксия представляет собой типовой патологический процесс, возникающий при недостаточности биологического окисления и приводящий к энергодефициту в обеспечении процессов жизнедеятельности.

Классификация гипоксических состояний

1. По этиологии и патогенезу. Общепринятой является классификация, предложенная И.Р. Петровым (1967):

Экзогенная (гипоксическая) гипоксия – уменьшение парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе

- нормобарическая
- гипобарическая

Эндогенная – патология систем кислородо-обеспечения организма

- дыхательная (респираторная)
- гемическая
- циркуляторная (сердечно-сосудистая)
- тканевая
- смешанная

В 1981 г А.З. Колчинская дополнила классификацию И.Р. Петрова 3 позициями:

- гипероксическая,
- гипербарическая,
- гипоксия нагрузки.

2. По локализации и распространенности выделяют:

- местную
- общую

3. По скорости развития и длительности:

- молниеносная – развивается в течение нескольких десятков секунд;
- острая – в течение нескольких десятков минут, в пределах часа;

- подострая – в течение нескольких часов, в пределах суток;
- хроническая – длится недели, месяцы, годы.

4. По степени тяжести встречаются гипоксические состояния:

- легкие
- умеренной тяжести
- тяжелые
- критические (смертельные) гипоксические состояния

Патогенетические варианты различных гипоксий

Экзогенный тип гипоксии обусловлен снижением парциального давления кислорода во вдыхаемой газовой смеси (воздухе). В основе патогенеза экзогенной гипоксии лежит развивающаяся артериальная гипоксемия, то есть уменьшение напряжения кислорода в плазме артериальной крови, что и является причиной кислородного голодания тканей. Компенсаторная гипервентиляция, которая возникает на фоне гипоксии, приводит к гипокапнии, что в свою очередь отягощает состояние больного, нарушая кровоснабжение мозга и сердца, электролитный баланс и приводя к алкалозу.

При нормобарическом типе этого вида гипоксии происходит снижение содержания кислорода во вдыхаемом воздухе без изменения общего барометрического давления. Подобные ситуации могут сложиться в замкнутых пространствах, при обвалах в шахтах, неисправности наркозно-дыхательной аппаратуры, подводных лодках и т.п.

Гипобарический тип гипоксии может быть вызван при подъеме на большую высоту в горах или с помощью летательных аппаратов, вследствие общего снижения барометрического давления (горная и высотная болезни).

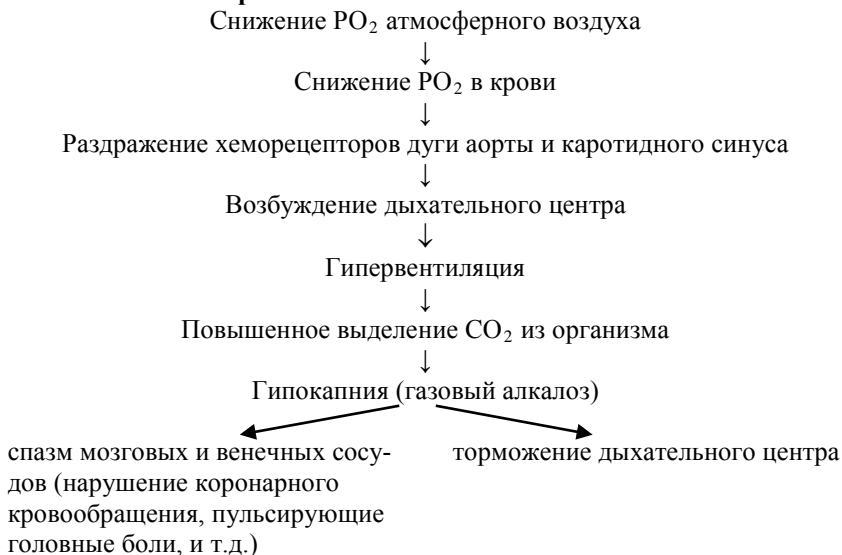
Горная болезнь возникает при подъеме неадаптированного организма в горы (подострая или хроническая форма гипоксии). При подъеме в горы с учетом признаков развивающейся гипоксии выделяют следующие зоны:

1. Нейтральная зона (высота от 0 до 2000 м над уровнем моря). Функции организма не страдают.
2. Зона полной компенсации (высота от 2000 до 4000 м над уровнем моря). Отмечается увеличение частоты пульса, дыхания, \uparrow АД. В то же время снижается физическая и умственная работоспособность, развивается эйфория, нарушается тонкая координация движений, ослабляется внимание.
3. Зона неполной компенсации (высота от 4000 до 6000 м над уровнем моря). Развиваются тяжелые, но обратимые изменения. Наблю-

даются брадикардия, ↓АД, частое и поверхностное дыхание, сонливость, вялость, тошнота.

4. Критическая зона (высота свыше 7000 м над уровнем моря). Развиваются необратимые изменения и смерть. АД падает до 0, пульс нитевидный, терминальное дыхание, потеря сознания, судороги и смерть.

Патогенез горной болезни



Высотная болезнь – это острая или молниеносная форма гипоксической гипоксии, которая возникает во время высотных полетов в летательных аппаратах с кабинами открытого типа или при нарушении герметичности кабин закрытого типа. От гипоксии страдает прежде всего центральная нервная система. Наблюдается эйфория, которая проявляется резким возбуждением и ощущением немотивированной радости, и потеря критического отношения к своим действиям. Затем эйфория сменяется быстро наступающим глубоким торможением, человек теряет сознание и наступает смерть.

Отличие горной болезни от высотной

Горная болезнь

- Появляется через 6–12 часов после подъема на высоту 4000 м и больше
- Действие пониженного PO_2 в атмосферном воздухе + действие комплекса геофизических факторов: низкая температура, влажность, ветер, ультрафиолетовые лучи, физическая нагрузка и т.д.
- Симптомы: головные боли, одышка, цианоз, расстройство сна, тошнота, рвота (дых. алкалоз раздражает рвотный центр)
Симптомы сохраняются 2–4 дня, затем ослабевают.
- Осложнения: отек легких, отек мозга, сердечная недостаточность.

Высотная болезнь

- Появляется сразу после быстрого подъема на высоту 6000 м
- Действие только пониженного PO_2 в атмосферном воздухе.
- Симптомы: острый коллапс, потеря сознания, остановка дыхания, остановка сердца, смерть.

Гипербарическая экзогенная гипоксия (гипербарическая, по классификации А.З. Колчинской) может возникать в условиях барокамеры, т.е. при использовании гипербарической оксигенации с лечебной целью («дача» кислорода под давлением). Парадоксальное развитие гипоксии в этом случае связано с усилением процессов ПОЛ и образованием активных форм кислорода, которые разрушают мембраны клеток и блокируют ферменты дыхательной цепи. Для того, чтобы избежать развития гипоксии в этой ситуации, метод применяют под защитой антиоксидантов.

Дыхательная (респираторная) гипоксия возникает при недостаточном транспорте кислорода из нормального атмосферного воздуха в плазму, протекающей через легкие, крови вследствие нарушения системы внешнего дыхания. Механизмы развития:

- альвеолярная гиповентиляция
- нарушение общей легочной перфузии
- локальные нарушения вентиляционно-перфузионных отношений
- избыточное шунтирование венозной крови в легких
- затруднение диффузии кислорода через альвеоло-капиллярную мембрану

Развивающаяся при дыхательной гипоксии артериальная гипоксемия может сочетаться с гиперкапнией.

Циркуляторная (сердечно-сосудистая) гипоксия является следствием расстройства гемодинамики, приводящих к недостаточному для нормальной жизнедеятельности снабжению органов и тканей кислородом. Если нарушения гемодинамики развиваются в сосудах большого круга кровообращения, насыщение крови кислородом в легких может быть нормальным, однако при этом страдает доставка его тканям. При нарушениях гемодинамики в системе малого круга страдает оксигенация артериальной крови.

Циркуляторная гипоксия может носить местный характер при недостаточном притоке крови (ишемизация органа или его участка) или затруднении оттока крови (венозный застой). Циркуляторная гипоксия характеризуется нормальным содержанием кислорода в артериальной крови, которое сопровождается высокой артерио-венозной разницей, то есть резко сниженным содержанием кислорода в венозной крови за счет более полного извлечения его из артериальной крови.

Кровяная (гемическая) гипоксия возникает в результате неспособности крови при наличии нормального напряжения кислорода в легочных капиллярах связывать, переносить в ткани и отдавать нормальное количество кислорода. Патогенетической основой данного типа гипоксии является уменьшение реальной кислородной емкости крови и наблюдается:

- при анемиях (уменьшении количества гемоглобина)
- качественных изменениях гемоглобина (образование карбоксигемоглобина, метгемоглобина; либо наличие наследственных дефектов в строении молекулы). При отравлении оксидом углерода (угарным газом) образуется карбоксигемоглобин – комплекс ярко-красного цвета. Метгемоглобин (окрашенный в темно-коричневый цвет) образуется в небольшом количестве под воздействием активных форм кислорода; патологическая метгемоглобинемия возникает при воздействии большой группы веществ: нитратов и нитритов, оксида азота, производных анилина, бензола, некоторых токсинов инфекционного происхождения, лекарственных веществ (фенозепам, амидопирин, сульфаниламиды) и др. Значительные количества метгемоглобина могут образоваться при накоплении в организме свободных радикалов. Выполнять транспорт кислорода метгемоглобин не способен.

Тканевая (гистотоксическая) гипоксия возникает при нарушении способности клеток утилизировать кислород. В ее основе лежат два типа нарушений:

1. угнетение биологического окисления происходит на фоне достаточного снабжения тканей кислородом. Утилизация кислорода тканями уменьшается в результате:

- воздействия различных ингибиторов ферментов биологического окисления – отравление цианидами. Цианиды инактивируют цитохромоксидазу – конечный фермент дыхательной цепи, клетки теряют способность утилизировать кислород даже при нормальной доставке его тканям;
- вследствие глубоких нарушений гомеостаза (изменения рН, температуры, ионного состава);
- за счет нарушения синтеза ферментов – авитаминоз В₁, В₃;
- повреждение митохондрий, мембраны клеток.

2. разобщение окисления и фосфорилирования ведет к выделению энергии в виде тепла и снижению синтеза АТФ. Потребление тканями кислорода при этом обычно возрастает, однако значительное увеличение доли энергии, рассеиваемой в виде избыточно образующегося тепла приводит к энергетическому обесцениванию тканевого дыхания и его относительной недостаточности. Разобщающими свойствами обладают многие вещества экзо- и эндогенного происхождения: избыток свободных жирных кислот, адреналина, тироксина и триiodтиронина, а также некоторые лекарственные вещества (дикумарин, грамицидин и др.), микробные токсины и другие агенты.

Газовый состав крови при тканевой гипоксии характеризуется нормальными параметрами в артериальной крови и повышенным содержанием кислорода в венозной крови, то есть имеет место уменьшение артерио-венозной разницы.

Смешанная гипоксия встречается чаще всего и представляет собой сочетание двух и более основных ее типов:

- один и тот же фактор вызывает сочетание двух или более типов гипоксии (например, барбитураты подавляют окислительные процессы в клетках и одновременно угнетают дыхательный центр, вызывая легочную гиповентиляцию; нитриты наряду с образованием метгемоглобина могут выступать в качестве разобщающих агентов и т.п.).
- первично возникает один тип гипоксии, а затем по мере развития болезни присоединяются другие типы.

Во всех подобных случаях возникают гипоксические состояния смешанного типа: кровяного и тканевого, тканевого и дыхательного и т.д. Примерами могут служить травматический и другие виды шока, коматозные состояния различного происхождения и др.

Гипероксическая (по А.З. Колчинской) гипоксия. Развивается при дыхании чистым кислородом или кислородно-воздушной смесью с высоким процентным содержанием кислорода. Парадоксальное развитие гипоксии при этом связано с замедлением скорости транспорта кислорода, сужением сосудов и, значит, ухудшением доставки кислорода к клеткам.

Гипоксия нагрузки (по А.З. Колчинской), или **перегрузочная**. Из названия ясно, что развивается этот вид гипоксии у здоровых людей при значительном или длительном увеличении функции тканей, органов и систем (чаще всего, это касается скелетной мускулатуры и миокарда). Наблюдается у спортсменов, после тяжелой физической работы. С точки зрения патогенеза, перегрузочная гипоксия – это несоответствие потребности в кислороде и доставки его к ткани. При этом резко увеличивается отдача кислорода и потребление его тканями. Поэтому PO_2 и HbO_2 в венозной крови резко снижаются, а в артериальной в норме. В результате АВР значительно увеличивается.

Показатели газового состава при разных видах гипоксии

Вид гипоксии	pO_2	pCO_2	A-V разность	КЕК	Газовые нарушения КОС
Гипоксическая	↓	↓	N	N	Газовый алкалоз
Дыхательная	↓	↑	N	N	Газовый ацидоз
Циркуляторная	N	N	↑	N	–
Кровяная	N	N	N	↓	–
Тканевая	N	N	↓	N	–

Патогенез гипоксии

Гипоксия, как и любой другой патологический процесс, развивается в две стадии – компенсации и декомпенсации. Сначала благодаря включению компенсаторно-приспособительных реакций в организме возможно поддержание нормального снабжения тканей кислородом, несмотря на нарушение его доставки. При истощении приспособительных механизмов развивается стадия декомпенсации или собственно гипоксия.

Механизмы компенсации при гипоксии

Краткосрочные

Аварийная гиперфункция систем кислородообеспечения требует повышенного потребления O_2 , поэтому данные реакции могут лишь на короткое время обеспечить относительную адаптацию организма к дефициту кислорода.

- дыхательная система (увеличение альвеолярной вентиляции, увеличение легочного кровотока, возрастание проницаемости альвеоло-капиллярных мембран для газов)
- сердечно-сосудистая система (тахикардия, увеличение ударного и минутного объема сердца, увеличение ОЦК за счет выброса крови из кровяного депо; увеличение АД и скорости кровотока, централизация кровообращения)
- система крови (повышение сродства гемоглобина к кислороду в легких, ускорение диссоциации оксигемоглобина в тканях, активация эритропоэза)
- тканевая система (снижение функции органов и тканей, повышение степени сопряжения окисления и фосфорилирования, усиление анаэробного синтеза АТФ за счет активации гликолиза)

Долгосрочные

Активация генетического аппарата клеток в системах кислородообеспечения приводит к увеличению синтеза структурных белков. Развиваются явления гипертрофии и гиперплазии в органах и тканях, ответственных за транспорт и утилизацию кислорода.

- гипертрофия дыхательных мышц
- гипертрофия альвеол
- гипертрофия миокарда
- усиление кровоснабжения этих органов за счет увеличения количества капилляров и их гипертрофии
- гиперплазия костного мозга
- увеличение количества дыхательных ферментов и митохондрий в клетке

Нарушение метаболических процессов в клетках

1. Снижение АТФ и креатинфосфата при гипоксии любого типа вследствие подавления процессов биологического окисления (особенно – аэробных) и сопряжения их с фосфорилированием.

2. Нарушения углеводного обмена. Активация анаэробного гликолиза из-за дефицита АТФ. Увеличивается содержание молочной и пировиноградной кислот и развивается ацидоз.

3. Нарушения белкового обмена – активация реакций протеолиза и торможение процессов протеосинтеза. Биосинтез нуклеиновых кислот и белков подавлен вследствие дефицита энергии, необходимой для этих процессов. Параллельно активируется протеолиз, обусловленный активацией в условиях ацидоза протеаз, а также неферментного гидролиза белков. Азотистый баланс становится отрицательным.

4. Нарушения жирового обмена характеризуются активацией липолиза вследствие повышения активности липаз и ацидоза и торможением ресинтеза липидов. Наблюдается избыток кетоновых тел (ацетоуксусной, бета-оксимасляной кислот, ацетона) и жирных кислот в плазме крови, межклеточной жидкости, клетках. При этом ВЖК оказывают разобщающее влияние на процессы окисления и фосфорилирования, что усугубляет дефицит АТФ.

5. Нарушения водно-солевого обмена. Повреждение мембран и их ионных каналов, приводит к нарушению соотношения ионов в клетках. Набухание клеток (отек) связано:

- с повышением осмотического давления в клетке из-за накопления в клетках ионов

Na^+ и Ca^{2+}

- с повышением онкотического давления в клетках в результате распада полипептидов и других белоксодержащих молекул, обладающих гидрофильными свойствами.

Механизмы гипоксического повреждения клеток

1. Гипоксия, вызывая дефицит АТФ в клетках, приводит к нарушению работы ионных насосов. Следствием этого является увеличение концентрации ионов кальция и натрия в клетке. Осмотическое давление в клетке повышается. Вода устремляется внутрь клетки, приводя к внутриклеточному отеку. Увеличение кальция внутри клетки вызывает активацию фосфолипаз и протеаз, которые начинают разрушение фосфолипидов мембран и повышение их проницаемости, а также разрушение структурных и функциональных белков.

2. При гипоксии происходит активация гликолиза, что приводит к накоплению молочной кислоты и развитию внутриклеточного ацидоза. Внутриклеточный ацидоз вызывает:

- изменение белковых молекул с нарушением их ферментативных, сократительных и других свойств,
- повышение проницаемости клеточных мембран,

- активацию лизосомальных гидролитических ферментов, которые вызывают аутолиз клетки.

3. Гипоксия активирует перекисное окисление липидов (ПОЛ) и образование свободных радикалов, которые повреждают мембраны клеток.

Нарушения функций органов и систем при гипоксии

Метаболические сдвиги в клетках и тканях приводят к нарушениям функций органов и систем организма. При возникновении генерализованной гипоксии, независимо от причины и механизма ее развития, нарушения обмена веществ в первую очередь возникает в нейронах коры головного мозга как в клетках с наиболее интенсивным уровнем обмена веществ и, следовательно, наиболее чувствительных к дефициту кислорода.

Нервная система. Прежде всего, страдают сложные аналитико-синтетические процессы в сфере высшей нервной деятельности (интегративная функция, мыслительные процессы). Возникает эйфория, двигательное возбуждение. Затем наступает угнетение функции коры больших полушарий: вялость, сонливость, головная боль, головокружение, клонические и тонические судороги. При углублении гипоксии наблюдается потеря сознания и гипоксическая кома.

Дыхательная система. Сначала возникает активация дыхания, затем развивается угнетение дыхания вследствие гипоксии дыхательного центра. Далее появляются диспноэ (нарушение ритма, неравномерность амплитуды дыхания), дыхание Чейн-Стокса, остановка дыхания.

Сердечно-сосудистая система. Развивается тахикардия, сменяющаяся брадикардией. Аритмия вплоть до развития фибрилляции, снижение тонуса сосудов в результате нарушения деятельности вазомоторного центра приводят к гипотензии и общему нарушению кровообращения.

Нарушения в *системе пищеварения* характеризуются потерей аппетита, ослаблением секреторной функции всех пищеварительных желез и моторной функции пищеварительного тракта.

Иммунная система. Умеренная по выраженности и длительности гипоксия практически не изменяет процесса иммуногенеза или несколько активизирует его. Так, устойчивость к инфекции при невысоких степенях разрежения воздуха может даже возрастать.

Острая и тяжелая гипоксия подавляет иммунную реактивность организма. При этом снижается содержание иммуноглобулинов, тормозится выработка антител и способность лимфоцитов трансформироваться в бластные формы, ослабляется функциональная активность Т-лимфоцитов, фагоцитарная активность нейтрофилов и макрофагов. Снижается также ряд показателей неспецифической резистентности:

лизоцима, комплемента, β -лизинов. В итоге резистентность ко многим инфекционным агентам ослабевает.

Хронические формы гипоксии, возникающие при длительной недостаточности кровообращения дыхания, при болезнях крови и других состояниях, сопровождающихся стойкими нарушениями окислительных процессов в тканях, проявляются повышенной утомляемостью, одышкой, сердцебиением при небольшой физической нагрузке, общим дискомфортом, постепенно развивающимися дистрофическими изменениями в различных органах и тканях.

Роль местной гипоксии в патогенезе воспалительных и дистрофических поражений тканей челюстно-лицевой области

В развитии воспалительных и дистрофических поражений тканей челюстно-лицевой области (гингивитов, воспалительно-дистрофической формы пародонтита и т.д.) гипоксия играет большую роль. Заболевания систем крови, кровообращения, дыхания вызывают изменения воспалительного и дистрофического характера в тканях ротовой полости. Нарушения периферического кровообращения являются наиболее частой причиной развития местной гипоксии в тканях ЧЛЮ.

Важнейшим патогенетическим фактором развития кариеса зубов, пульпита, периодонтита, гипоплазии эмали зубов, воспаления тканей пародонта является хроническая тканевая гипоксия. Повышение концентрации продуктов анаэробного гликолиза и перекисного окисления липидов в ротовой жидкости обуславливает нарушение физиологической регуляции слюноотделения, состава слюны, минерализации твердых тканей зубов и снижение эффективности местных защитных механизмов, способствует развитию множественного кариеса, осложненного пульпитом и периодонтитом, поддерживая хроническое воспаление пародонта.

На фоне дистрофических повреждений тканей (пародонта) при хронической гипоксии резко снижаются регенераторные процессы. Угнетение пролиферативных процессов обусловлено недостаточностью энергетического обеспечения тканей и связано с избыточным образованием глюкокортикоидов, подавляющих процессы пролиферации и удлиняющих все фазы клеточного цикла. Все это приводит к снижению резистентности тканей ротовой полости и развитию хронических воспалительных процессов.

Профилактика и терапия гипоксических состояний. Гипоксия как лечебное средство

1. Этиотропный. При экзогенной гипоксии – нормализация PO_2 во вдыхаемом воздухе, при гипоксемии – добавление CO_2 , при измененном барометрическом давлении – нормализация его. При эндогенных гипоксиях – лечение болезни или патологического процесса, ставшего причиной развития гипоксии, а также нормобарическая или гипербарическая оксигенотерапия. Нормобарическая оксигенотерапия – дача кислородно-воздушной смеси с высоким содержанием кислорода или 100%-кислорода в условиях нормального атмосферного давления. Гипербарическая оксигенотерапия – то же, но в условиях повышенного атмосферного давления (создается в барокамере).

У каждого метода свои показания и противопоказания (с учетом вида гипоксии, ее причины и величин показателей газового состава крови). Оба метода позволяют устранить гипоксию и ее патогенные эффекты. Однако при необоснованном или неправильном использовании этих лечебных методов возможно развитие неблагоприятных последствий. Они связаны с образованием активных форм кислорода и их прямым повреждающим действием на мембраны клеток, ферменты, нуклеиновые кислоты, белки.

2. Патогенетический предполагает ликвидацию:

- ацидоза,
- дисбаланса ионов в клетках и крови,
- защиту мембран и ферментов,
- повышение интенсивности биологического окисления,
- снижение уровня функционирования органов и систем (для соответствия потребности и доставки).

3. Симптоматический – устранение тягостных субъективных ощущений (анальгетики, анестетики, транквилизаторы и др.).

В качестве общих мер применяют вспомогательное или искусственное дыхание, дыхание кислородом под нормальным или повышенным давлением, электроимпульсную терапию нарушений сердечной деятельности, переливание крови, фармакологические средства. В последнее время получают распространение т.н. антиоксиданты – средства, направленные на подавление свободнорадикального окисления мембранных липидов, играющего существенную роль в гипоксическом повреждении тканей, и антигипоксанты, оказывающие непосредственное благоприятное воздействие на процессы биологического окисления. Устойчивость к гипоксии может быть повышена

специальными тренировками для работы в условиях высокогорья, в замкнутых помещениях и других специальных условиях.

В последнее время получены данные о перспективности использования для профилактики и терапии заболеваний, содержащих гипоксический компонент, тренировку дозированной гипоксией по определенным схемам и выработку долговременной адаптации к ней.

Вопросы для самоконтроля знаний по теме «Патофизиология клетки»

- 1. Какие из перечисленных веществ ослабляют повреждающий эффект свободных радикалов?**
 - 1) кислород
 - 2) каталаза
 - 3) миелопероксидаза
 - 4) щелочная фосфатаза
- 2. Укажите причины гипергидратации клетки.**
 - 1) уменьшение активности гликогенсинтетазы
 - 2) увеличение активности Ca^{2+} – АТФазы
 - 3) уменьшение активности Na^+/K^+ – АТФазы
 - 4) снижение активности ПОЛ
- 3. Укажите прямые последствия снижения рН в поврежденной клетке.**
 - 1) активация Na^+/K^+ – АТФаз
 - 2) активация лизосомальных фосфолипаз и протеаз
 - 3) активация гликолиза
 - 4) увеличение синтеза ДНК
- 4. Апоптоз – это:**
 - 1) запрограммированная клеточная гибель
 - 2) гибель клетки, вызванная действием токсических доз активных форм кислорода
 - 3) стадия фагоцитоза
 - 4) гибель клетки в результате выхода в цитоплазму лизосомальных гидролаз
- 5. Одним из механизмов повреждения мембран клетки является:**
 - 1) повышение сопряженности процесса окислительного фосфорилирования
 - 2) повышение активности ферментов системы репарации ДНК
 - 3) повышение активности антиоксидантных систем в клетке
 - 4) повышение свободнорадикального окисления липидов
- 6. Укажите проявления повреждения клетки:**
 - 1) увеличение количества митохондрий
 - 2) активация синтетических процессов в клетке
 - 3) изменение формы и размеров ядра
 - 4) стабилизация мембран лизосом

7. Выберите правильное утверждение:

- 1) апоптоз клеток индуцирует развитие воспалительной реакции
- 2) апоптоз является пассивным вариантом насильственной гибели клетки
- 3) апоптоз клеток не вызывает развития локальной воспалительной реакции
- 4) апоптоз характеризует только физиологическую гибель клетки

8. Механизмами адаптации клеток при их повреждении являются:

- 1) повышение активности антиоксидантных систем в клетке
- 2) повышение проницаемости цитоплазматической мембраны для натрия и воды
- 3) критическое увеличение концентрации кальция в цитоплазме клетки
- 4) инаktivация рецепторного аппарата клетки

9. Одним из механизмов повреждения мембран клетки является:

- 1) повышение сопряженности процесса окислительного фосфорилирования
- 2) повышение активности ферментов системы репарации ДНК
- 3) повышение активности антиоксидантных систем в клетке
- 4) повышение свободнорадикального окисления липидов

10. Укажите проявления повреждения клетки:

- 1) увеличение количества митохондрий
- 2) активация синтетических процессов в клетке
- 3) ацидоз
- 4) стабилизация мембран лизосом

11. Укажите проявления повреждения клетки:

- 1) набухание митохондрий
- 2) активация синтетических процессов в клетке
- 3) повышение активности антиоксидантных систем в клетке
- 4) стабилизация мембран лизосом

12. Укажите проявления повреждения клетки:

- 1) увеличение количества митохондрий
- 2) активация синтетических процессов в клетке
- 3) изменение формы и размеров ядра
- 4) стабилизация мембран лизосом

13. Укажите проявления повреждения клетки:

- 1) повышение активности антиоксидантных систем в клетке
- 2) активация синтетических процессов в клетке
- 3) повреждение лизосом
- 4) увеличение количества митохондрий

14. Укажите органеллы, защищающие клетку от чрезмерного накопления в ней ионизированного кальция:

- 1) лизосомы
- 2) митохондрии
- 3) рибосомы
- 4) аппарат Гольджи

15. Укажите органеллы, защищающие клетку от чрезмерного накопления в ней ионизированного кальция:

- 1) саркоплазматический ретикулум
- 2) лизосомы
- 3) ядро
- 4) аппарат Гольджи

16. Какими ионами, главным образом, активируется в поврежденной клетке фосфолипаза A_2 ?

- 1) Na^+
- 2) K^+
- 3) Ca^{2+}
- 4) Mg^{2+}

17. Какие из указанных изменений становятся причиной повреждения мембран.

- 1) угнетение перекисного окисления липидов
- 2) активация гуанилатциклазы
- 3) активация аденилатциклазы
- 4) активация фосфолипазы A_2

18. Укажите, какие показатели свидетельствуют о повреждении трансмембранных ионных насосов.

- 1) уменьшение содержания внутриклеточного кальция
- 2) увеличение содержания внутриклеточного кальция
- 3) уменьшение содержания внутриклеточного натрия
- 4) увеличение содержания внутриклеточного калия

19. Увеличение содержания свободного кальция в клетке сопровождается:

- 1) инактивацией фосфолипазы A_2
- 2) инактивацией фосфолипазы C
- 3) угнетением ПОЛ мембран
- 4) увеличением выхода ионов калия из клетки

20. Укажите механизмы реперфузионного повреждения клеток.

- 1) угнетение ПОЛ
- 2) активация ферментов синтеза и транспорта АТФ
- 3) увеличение поступления в клетку кислорода
- 4) угнетение мембранных фосфорилз

Ответы на тестовые задания по теме «Патофизиология клетки»

1–2	6–3	11–1	16–3
2–3	7–3	12–3	17–4
3–2	8–1	13–3	18–2
4–1	9–4	14–2	19–4
5–4	10–3	15–1	20–3

Вопросы для самоконтроля знаний по теме «Гипоксия»

1. Гипоксия – это:

- 1) патологическое состояние
- 2) инфекционный процесс
- 3) болезнь
- 4) типовой патологический процесс

2. Гипоксемия – это уменьшение:

- 1) содержания кислорода в ткани
- 2) содержания кислорода в крови
- 3) альвеолярной вентиляции
- 4) углекислого газа в крови

3. Кислородная емкость крови – это:

- 1) максимальное количество кислорода, которое может связать 100 мл крови при полном насыщении гемоглобина кислородом
- 2) количество кислорода, содержащееся в крови
- 3) количество кислорода, растворенное в плазме
- 4) количество кислорода в тканях

4. Кислородная емкость артериальной крови в норме равна

- 1) 19–21 об. %
- 2) 15–17 об. %
- 3) 25–30 об. %
- 4) 10–14 об. %

5. Для определения кислородной емкости крови количество гемоглобина в г % необходимо умножить на

- 1) 1,34
- 2) 2,34
- 3) 3,4
- 4) 0,34

6. Артериовенозная разница по кислороду у здорового человека равна:

- 1) 5–6 об.%
- 2) 8–10 об.%
- 3) 10–12 об.%
- 4) 2–4 об.%

7. Гипоксия, развивающаяся при снижении парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе, называется:

- 1) экзогенной
- 2) гемической
- 3) циркуляторной
- 4) тканевой

8. Для гипобарической формы экзогенной гипоксии характерным является:

- 1) гипероксемия
- 2) гипокапния
- 3) высокая артерио-венозная разница по кислороду
- 4) снижение кислородной емкости крови

9. Гипоксемия – это уменьшение:

- 1) содержания кислорода в ткани
- 2) альвеолярной вентиляции
- 3) содержания кислорода в крови
- 4) легочной перфузии

10. Коэффициент утилизации кислорода тканями уменьшается при:

- 1) циркуляторной гипоксии
- 2) тканевой гипоксии
- 3) дыхательной гипоксии
- 4) гемической гипоксии

11. Величина кислородной емкости крови зависит от:

- 1) количества и качества гемоглобина
- 2) парциального давления кислорода в артериальной крови
- 3) парциального давления кислорода в венозной крови
- 4) парциального давления CO_2 в артериальной крови

12. Цианоз появляется при повышении содержания в крови:

- 1) восстановленного гемоглобина
- 2) метгемоглобина
- 3) оксигемоглобина
- 4) карбоксигемоглобина

13. Гиперкапния – это:

- 1) уменьшение $p_a\text{CO}_2$ менее 20 мм рт. ст.
- 2) увеличение $p_a\text{CO}_2$ более 30 мм рт. ст.
- 3) увеличение $p_v\text{CO}_2$ более 45 мм рт. ст.
- 4) уменьшение менее 35 мм рт. ст.

14. Гипокапния – это:

- 1) увеличение $p_a\text{CO}_2$ более 40 мм рт. ст.
- 2) уменьшение $p_a\text{CO}_2$ менее 35 мм рт. ст.
- 3) увеличение CO_2 более 44 мм рт. ст.
- 4) $p_a\text{CO}_2$ не изменяется

15. Коэффициент утилизации кислорода тканями увеличивается при:

- 1) циркуляторной гипоксии
- 2) тканевой гипоксии
- 3) дыхательной гипоксии
- 4) гемической гипоксии

16. Какой вид гипоксии обусловлен нарушением газообмена в легких:

- 1) экзогенной
- 2) дыхательной
- 3) гемической
- 4) тканевой

17. Патогенетический фактор экзогенной гипоксии?

- 1) понижение парциального давления O_2 во вдыхаемом воздухе
- 2) легочная недостаточность
- 3) отравление угарным газом
- 4) отравление цианидами

18. Причина циркуляторной гипоксии:

- 1) отравление угарным газом
- 2) сердечная недостаточность
- 3) дыхательная недостаточность
- 4) отравление цианидами

19. Механизм, лежащий в основе циркуляторной гипоксии:

- 1) замедление кровотока
- 2) уменьшение кислородной емкости крови
- 3) снижение парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе
- 4) кровопотеря

20. Причина, вызывающая гемическую гипоксию:

- 1) отравление угарным газом
- 2) отравление цианидами
- 3) сердечная недостаточность
- 4) застой крови в легких

21. В основе первичной тканевой гипоксии лежит уменьшение:

- 1) кислородной емкости крови
- 2) парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе
- 3) активности дыхательных ферментов
- 4) острая кровопотеря

22. Укажите причины гипоксии дыхательного типа:

- 1) отравление CO
- 2) эмфизема легких
- 3) отравление нитратами
- 4) хроническая кровопотеря

23. К срочным механизмам компенсации при гипоксии относится:

- 1) гипервентиляция
- 2) гипертрофия миокарда
- 3) выход крови из депо
- 4) усиление гемопоэза

24. Несрочные механизмы компенсации при гипоксии:

- 1) гиперплазия красного костного мозга
- 2) тахикардия
- 3) гипервентиляция
- 4) выброс крови из депо

25. Тип гипоксии при отравлении цианидами:

- 1) дыхательный
- 2) гемический
- 3) тканевой
- 4) гипоксический

26. При отравлении окисью углерода возникает:

- 1) дыхательная гипоксия
- 2) гемическая гипоксия
- 3) гипоксическая гипоксия
- 4) циркуляторная гипоксия

27. Отравление угарным газом приводит к образованию:

- 1) дезоксигемоглобина
- 2) метгемоглобина
- 3) карбгемоглобина
- 4) карбоксигемоглобина

28. Для травматического шока наиболее характерен тип гипоксии:

- 1) гемический
- 2) циркуляторный
- 3) дыхательный
- 4) смешанный

- 29. В период адаптации организма к гипоксии дыхание:**
- 1) глубокое, частое
 - 2) глубокое, редкое
 - 3) поверхностное частое
 - 4) поверхностное редкое
- 30. В период адаптации к гипоксии отмечается усиление:**
- 1) анаэробного гликолиза
 - 2) синтеза гликогена
 - 3) липогенеза
 - 4) интенсивности синтеза белков
- 31. Артерио-венозная разница по кислороду увеличивается при гипоксии:**
- 1) гемической
 - 2) циркуляторной
 - 3) респираторной
 - 4) тканевой
- 32. Артерио-венозная разница по кислороду существенно снижается при гипоксии:**
- 1) гемической
 - 2) циркуляторной
 - 3) респираторной
 - 4) тканевой
- 33. Что характерно для начальной фазы горной болезни?**
- 1) газовый ацидоз
 - 2) газовый алкалоз
 - 3) эйфория
 - 4) угнетение ЦНС
- 34. Что характерно для фазы декомпенсации горной болезни?**
- 1) газовый алкалоз
 - 2) газовый ацидоз
 - 3) эйфория
 - 4) угнетение ЦНС
- 35. Какие изменения могут наблюдаться у человека, длительное время проживающего высоко в горах:**
- 1) гиповентиляция легких
 - 2) торможение синтеза нуклеиновых кислот
 - 3) повышение активности дыхательных ферментов
 - 4) гипертрофия сердца

36. Какое изменение в клетке можно считать компенсаторным при гипоксии?

- 1) увеличение в клетке натрия
- 2) активация ПОЛ
- 3) активация фосфолипазы A₂
- 4) активация гликолиза

37. Укажите причину гипоксии циркуляторного типа:

- 1) анемия
- 2) гиповитаминоз B₁₂
- 3) ↓ возбудимости дыхательного центра
- 4) недостаточность митрального клапана

38. Механизм развития гипоксии при отравлении нитратами, нитритами:

- 1) образование метгемоглобина
- 2) образование карбоксигемоглобина
- 3) ингибирование цитохромоксидазы
- 4) образование восстановленного гемоглобина

39. Механизм развития гипоксии при отравлении цианидами:

- 1) образование метгемоглобина
- 2) образование карбоксигемоглобина
- 3) ингибирование цитохромоксидазы
- 4) образование восстановленного гемоглобина

40. В период адаптации к гипоксии отмечается усиление:

- 1) анаэробного гликолиза
- 2) синтеза гликогена
- 3) липогенеза
- 4) интенсивности синтеза белков

Ответы на тестовые задания по теме «Гипоксия»

1-4	11-1	21-3	31-2
2-2	12-1	22-2	32-4
3-1	13-2	23-1	33-2
4-1	14-2	24-1	34-1
5-1	15-1	25-3	35-4
6-1	16-2	26-2	36-4
7-1	17-1	27-4	37-4
8-2	18-2	28-2	38-1
9-3	19-1	29-1	39-3
10-2	20-1	30-1	40-1

ЛИТЕРАТУРА:

1. Патофизиология / Под ред. П.Ф. Литвицкого. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. т. 2.
2. Патологическая физиология / Под ред. А.Д. Адо. М.: Триада Х, 2000.
3. Патофизиология / Под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга. Томск: из-во университета, 2001.
4. Зайко Н.Н. Патофизиология. М.: МЕД пресс-информ, 2007. 640 с.
5. Патологическая физиология / Под ред. А.И. Воложина, Г.В. Порядина. Т. 1, 2, 3. М.: Академия, 2006.
6. Патологическая физиология в вопросах и ответах: Учеб. пособие / А.В. Атаман. К.: Вища шк., 2000. 608 с.
7. Фролов В.А., Билибин Д.П., Дроздова Г.А., Демуров Е.А. Общая патологическая физиология. М., 2009.
8. Рубцовенко А.В. Патологическая физиология. М.: МЕДпресс-информ, 2006.
9. Атлас по патофизиологии / В.А. Войнов // МИА: М., 2004. 217 с.
10. Молекулярные механизмы повреждения клетки / Под ред. профессора Г.В. Порядина. М.: РГМУ, 2009.
11. Курс лекций по патофизиологии /Ю.Ю. Бяловский; Рязань: РИО РязГМУ, 2008. Ч. 1. 248 с.
12. Патофизиология гипоксических состояний / А.М. Чарный; Медгиз, М., 1961.
13. Кулагев В.П. Кислород в живой клетке: добро и зло // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1999. № 1. С. 12–18.
14. Лукьянова Л.Д. Биоэнергетическая гипоксия: понятие, механизмы и способы коррекции // Бюл. Экспер. Биол. ед. 1997. т. 124. № 9. С. 244–253.
15. Серденко М.М., Дудаев В.П., Лоновенко И.И. и др. Механизмы развития и компенсаций гемических гипоксий. Киев: Научная думка, 1987. 200 с.
16. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Philadelphia PA: Elsevier, 2005.
17. Harsh Mohan Textbook of Pathology. India: New Delhi, 2010.

СОДЕРЖАНИЕ

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ КЛЕТКИ	3
ГИПОКСИЯ	36
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	52
ЛИТЕРАТУРА	62

Составитель

Чолпон Азизовна Убашева

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ КЛЕТКИ.
ГИПОКСИЯ

Учебно-методическое пособие

Редактор *А.И. Дегтярева*

Компьютерная верстка – *Д.В. Шевченко*

Подписано в печать 06.05.14. Формат 60x84¹/₁₆

Офсетная печать. Объем 4,0 п.л.

Тираж 100 экз. Заказ 184

Отпечатано в типографии КРСУ
720048, г. Бишкек, ул. Горького, 2

