

МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ГИПОКСИИ. ПАТОГЕНЕЗ ГИПОКСИЧЕСКОГО НЕКРОБИОЗА

Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н.

Саратовский Государственный Медицинский Университет

В работе акцентируется внимание на молекулярно-клеточных механизмах развития гипоксий, гипоксического некробиоза, а также механизмах реперфузионного повреждения предварительно ишемизированных тканей. Ведущими патогенетическими звеньями структурной и функциональной дезорганизации клеток в условиях гипоксии различного генеза являются развитие метаболического ацидоза, активация процессов липопероксидации, недостаточность антиоксидантной системы, усиление продукции лизосомальных ферментов, биологически активных веществ – цитокинов с цитопатогенным действием. В основе развития реперфузионного повреждения в ишемизированных тканях лежат те же факторы, что и при развитии гипоксического некробиоза.

Как известно динамика формирования структурных и функциональных сдвигов в различных органах и тканях при гипоксии определяются в значительной мере темпами ее развития, локализацией патологии, характером этиологических факторов, инициирующих гипоксию, и особенностями компенсаторно-приспособительных реакций в том или ином органе [21,29].

В соответствии с данными литературы устойчивость тканей различных органов и систем к гипоксии широко варьируют. Наиболее чувствительной к гипоксии является нервная система: при полном прекращении кровотока признаки повреждения коры головного мозга обнаруживаются через несколько секунд. Снижение потребления кислорода на 20% структурами головного мозга вызывает потерю сознания. Через 5-6 мин. аноксии мозга возникают глубокие структурные изменения нейронов и в продолговатом мозге – через 10-15 мин [5].

В сердечной мышце мелкие очаги некроза появляются через 3-5 мин. с момента развития ишемии, а крупно-очаговый инфаркт миокарда формируется уже спустя 20-30 мин [19].

Тем не менее, недостаток кислорода в тканях приводит, прежде всего, к дефициту макроэргических соединений, образуемых в сопряженных с окисли-

тельно-восстановительными процессами реакциях фосфорилирования на внутренней мембране митохондрий [7,9,15,22].

Основным энергетическим субстратом для нервной системы, а также для клеток других органов и тканей, является глюкоза. Между тем, при нормальной оксигенации миокарда основным источником его энергетического обеспечения являются высшие жирные кислоты. Так, при окислении 1 молекулы пальмитиновой кислоты образуется 130 М АТФ. В условиях ишемии миокарда усиливается конкурентное ингибирование использования жирных кислот лактатом, что приводит к значительному снижению энергообеспечения миокарда. Так, в процессе анаэробных гликолитических реакций энергетический выход на 1 молекулу глюкозы составляет 2 М АТФ [4,21].

В то же время известно, что на каждую молекулу глюкозы, претерпевающую полное окисление до CO₂ и воды в миокарде, печени, почках, т.е. в органах, где функционирует малат-аспартатная челночная система, образуется максимум 38 М АТФ [15].

Вышеизложенное свидетельствует о том, что независимо от характера этиологических факторов и механизмов развития гипоксии, наиболее ранними проявлениями нарушения оксигенации

тканей являются сдвиги их энергетического обеспечения и связанные с ними нарушения углеводного, жирового и белкового метаболизма.

Одним из метаболических признаков гипоксии и соответственно недостаточности энергообеспечения нервной ткани, а также миокарда является снижение уровня креатинфосфата (КФ), выполняющего роль не только резервного источника макроэргических фосфатных связей, но и обеспечивающего их транспорт в клетках к местам энергетических трат [20]. Так, уже через несколько секунд мозговая ткань теряет около 70% КФ, а через 40-45 сек. КФ полностью исчезает [8]. Почти одновременно падает уровень АТФ, увеличивается концентрация продуктов распада, так называемых метаболитов изнашивания – АДФ, АМФ, НФ, что приводит к увеличению потенциала фосфорилирования, предоставляющего собой отношение:

$$\frac{\text{АДФ} + \text{АМФ} + \text{НФ}}{\text{АТФ}}$$

Как известно, процессы ресинтеза АТФ в митохондриях тесно связаны не только с окислительно-восстановительными реакциями, но и с реакциями гликолиза, липолиза, протеолиза, являющимися поставщиками Ац-СоА для цикла Кребса. Установлено, что регулируемыми ферментами гликолиза являются фосфоорилаза, гексокиназа, фосфофруктокиназа, пируваткиназа, поэтому их подавление в условиях гипоксии приводит к уменьшению образования свободной энергии и в ряде случаев, носит необратимый характер. В то же время роль главного регуляторного фермента в последовательных реакциях гликолиза играет фосфофруктокиназа, которую ингибируют АТФ и цитрат, и стимулируют АМФ и АДФ [4,15,21].

Скорость гликолиза в условиях нормы согласована со скоростью функционирования цикла лимонной кислоты: ни пируват, ни лактат, ни ацетил-СоА обычно не накапливаются в клетках при нормальной оксигенации тканей. Согласованность между скоростью гликолиза и метаболизмом субстратов в цикле

Кребса, объясняется тем, что АТФ и НАД-Н являются общими компонентами для тех и других реакций. В то же время высокие концентрации АТФ и НАД-Н ингибируют реакцию гликолиза. Продукт первой стадии цикла лимонной кислоты – цитрат является аллостерическим ингибитором ключевого фермента гликолиза – фосфофруктокиназы [4,11, 15,27].

Таким образом, в условиях гипоксии, в случаях увеличения потенциала фосфорилирования, возникает активация ключевого фермента гликолиза – фосфофруктокиназы (ФФК) и соответственно возрастание пропускной способности реакции анаэробного гликолиза. При этом резко снижается запас гликогена в сердце, мозге, печени, почках, мышцах и других тканях и соответственно накапливаются продукты гликолитических реакций – молочная и пировиноградная кислоты [4,15,19].

Касаясь значения активации ключевого фермента гликолиза – ФФК в условиях гипоксии, необходимо отметить достаточно быструю трансформацию реакций адаптации в реакции дезадаптации, реализуемых при участии этого фермента [12].

Так активация ФФК на начальных этапах ишемического или гипоксического повреждения клеток приводит к усилению мобилизации гликогена, несколько улучшает энергообеспечение тканей. При этом истощаются запасы гликогена, усиливается ацидоз, приводящий на пике своего развития к подавлению ФФК, и соответственно полной блокаде энергообеспечения клетки [4,21].

Развитие метаболического ацидоза при гипоксических состояниях усугубляется также недостаточностью реакций окисления жирных кислот, аминокислот, чрезмерным накоплением кислых продуктов метаболизма указанных соединений [11,23,30].

Что касается окисления жирных кислот в митохондриях и их роли в энергетическом обеспечении тканей, в частности миокарда, следует отметить две главных стадии. На первой стадии происходит последовательное отщепление двууглеродных фрагментов (в виде

ацетил-СоА) от карбоксильного конца цепи жирной кислоты в результате цикла ферментативных реакций. При завершении таких 7 циклов в превращениях 16 - углеродной цепи пальмитиновой кислоты образуется 8 двууглеродных фрагментов в форме ацетил-СоА. На второй стадии окисления жирных кислот ацетильные остатки ацетил-СоА окисляются через цикл лимонной кислоты до СО₂ и воды в митохондриях [4,15,18].

На обеих стадиях окисления жирных кислот атомы водорода или соответствующие им электроны передаются по митохондриальной цепи переноса электронов на кислород. С этим потоком электронов сопряжен процесс окислительного фосфорилирования АДФ до АТФ. Следовательно, в условиях гипоксии различного генеза блокируются процессы окисления жирных кислот в тканях, в избытке накапливаются кислые продукты, формируется метаболический ацидоз и соответственно развивается дефицит АТФ, подавление всех энергозависимых реакций [4,15,18,30].

Как известно большую часть метаболической энергии, вырабатываемой в тканях, поставляют процессы окисления углеводов и триацилглицеридов (в среднем 90% всей энергии). Лишь 10-15% энергии поставляется в процессе окисления аминокислот. Если аминокислоты, высвобождающиеся при обычном динамическом обновлении белков не используются для синтеза новых белков, то они подвергаются окислительному расщеплению. В случаях нарушения утилизации глюкозы возникает усиление катаболизма белков, при этом аминокислоты теряют свои аминогруппы, превращаются в α -кето кислоты. Последние в условиях нормальной оксигенации тканей вовлекаются в цикл Кребса с образованием СО₂ и воды. Естественно, что в условиях гипоксии, когда нарушаются окислительно-восстановительные реакции в цикле Кребса, развитие метаболического ацидоза усугубляется и за счет избыточного накопления в тканях аминокислот, α -кето кислот [4,15,18].

Касааясь функциональной значимости метаболического ацидоза, закономерно

развивающегося при гипоксиях различного генеза, следует отметить ряд последующих неспецифических метаболических и функциональных расстройств, представляющих собой динамическую трансформацию реакций адаптации в реакции дезадаптации.

Как известно, типовой реакцией тучных клеток и тромбоцитов на развитие гипоксии и ацидоза является их дегрануляция с избыточным освобождением в окружающую среду высокоактивных соединений – гистамина, серотонина, ФАТ, ФХЭ, ФХН, лейкотриенов, интерлейкинов [1,13,31,32]. В свою очередь избыточное накопление ионов водорода, биологически активных соединений приводит к резкому увеличению проницаемости биологических мембран за счет структурных переходов в белках и липидах, и проникающих процессов активации свободно-радикального окисления [6,24, 25,27].

Таким образом, среди механизмов, приводящих к повреждению биологических мембран при гипоксии различного генеза, необходимо выделить следующие:

- 1) развитие метаболического ацидоза,
- 2) выброс вазоактивных соединений тучными клетками,
- 3) активацию процессов липопероксидации,
- 4) высвобождение лизосомальных гидролаз при дезорганизации лизосомальных мембран с последующим усугублением метаболических сдвигов.

Очевидно, что развитие гипоксического некробиоза связано в значительной мере с дезорганизацией цитоплазматических, лизосомальных, митохондриальных, и др. биологических внутриклеточных мембран, формирующих отдельные функциональные и структурные компартменты.

Причем, наиболее ранние расстройства возникают у градиентсоздающих и сократительных систем клеток.

Как известно, одним из наиболее энергоемких ферментов является Na⁺-К⁺-АТФ-аза, обеспечивающая трансмембранный перенос ионов против градиента концентрации и поддерживающая таким образом уровень потенциала покоя клетки

и ее возбуждение. Развитие гипоксического состояния, дефицит макроэргов, увеличение пассивной проницаемости цитоплазматических мембран клеток при их дезорганизации в условиях гипоксии приводят к развитию вначале частичной, а затем стойкой деполяризации клеток, невозможности их реполяризации и соответственно к отсутствию формирования потенциала действия, подавлению функциональной активности клеток. Одним из последствий подавления Na⁺, K⁺-АТФ-аза и дезорганизации структурных компонентов цитоплазматических мембран, белков и липидов является избыточное проникновение в цитоплазму Na⁺ и H₂O с последующей гипергидратацией, развитием отека и «мутного набухания» клетки. Внутри-клеточные гипергидратации – один из типичных признаков ранней обратимой стадии некробиоза клеток при гипоксиях [4,15,18,21,30].

Важнейшим фактором повреждения клеток при гипоксии являются иона кальция. Как известно внутриклеточная концентрация кальция в состоянии покоя поддерживается в среднем на уровне 10⁻⁷М, что в 100.000 раз меньше, чем в межклеточной жидкости. В период возбуждения кальций проникает из внеклеточной среды в клетку через потенциалзависимые кальциевые каналы. При этом возникает активация фосфолипазы С и образование липидных внутриклеточных посредников - диацилглицерина и инозинфосфамина. Цитоплазматический кальций взаимодействует с кальмодулином – внутриклеточным рецептором с последующей активацией кальмодулинзависимых протеинкиназ и включением тех или иных внутриклеточных реакций [19].

В условиях гипоксии, дефицита энергетического обеспечения клеток возникает недостаточность механизмов инактивации цитоплазматического кальция и удаления его из клеток в связи с подавлением активности АТФ-зависимого Са-насоса, натрий-кальциевого обменного механизма, дестабилизацией митохондриальных мембран и мембран эндоплазматического ретикула, играю-

щих в условиях нормы важную роль в поддержании баланса внутриклеточного кальция. При избытке внутриклеточного кальция усугубляются процессы набухания митохондрий, усиливается дефицит АТФ и подавление всех энергозависимых реакций в клетке [3,16]. Избыток кальция активизирует ядерные эндонуклеазы, фрагментирующие ДНК, индуцирует апоптоз. При высоком уровне внутриклеточного кальция активизируются нейтральные протеазы – кальципаины, разрушающие цитоскелет клетки, в частности белки фоурин и В-актин, лизирующие рецепторы и протеинкиназу С [11,16,19].

При гипоксическом некробиозе вокруг гибнущих клеток возникает кальцийзависимая активация системы комплемента, активация коагуляционного и тромбоцитарного звеньев гемостаза, а также фибринолиза и калликреинкининовой системы [11,30].

Активация под влиянием кальция мембранных фосфолипаз приводит к дальнейшей дезинтеграции мембран клеток, активации циклооксигеназы и липооксигеназы с последующим образованием простагландинов, лейкотриенов, свободных радикалов с выраженным цитотоксическим действием [17, 28,32].

Чрезвычайно важна роль дезинтеграции митохондриальных мембран в механизмах гипоксического некробиоза клеток [25].

Как известно в клетках эукариот все специфические дегидрогеназы принимают участие в окислении пирувата и других субстратов, локализованных в митохондриальном матриксе. Во внутренней мембране митохондрий локализуются переносчики электронов, составляющие дыхательную цепь и ферменты, катализирующие синтез АТФ из АДФ и фосфата [15,21].

В связи с этим очевидно, что продукты гликолиза, липолиза, протеолиза, вовлекаемые через ацетил-СоА в цикл Кребса, а также АДФ должны пройти через обе митохондриальные мембраны. В то время как новообразованные АТФ проникают из внутренней мембраны митохондрий в цитоплазму клетки и

далее к местам энергетических трат. Установлено, что наружная мембрана легко проницаема для всех молекул и ионов небольшого размера, в то время как во внутренней мембране имеются специальные ферментативные транспортные системы, обеспечивающие трансмембранный перенос ионов и различных соединений [24,25].

Согласно хемиосматической гипотезе функция переноса электронов, происходящего на внутренней митохондриальной мембране, заключается в том, чтобы откачивать ионы H^+ из матрикса митохондрий в наружную среду для создания градиента концентрации ионов H^+ между двумя водными фазами, разделяемыми внутренней мембраной митохондрий, и соответственно накопления потенциальной энергии. Очевидно, что при нарушении целостности структуры митохондриальной мембраны в условиях гипоксии возникает утечка ионов H^+ через мембраны, в процессе которой не исключается возможность образования активных форм кислорода с одной стороны, и недостаточным ресинтезом АТФ с другой [4,15,21,24,25].

Таки образом, при избыточном накоплении ионов кальция в клетке, активации процессов липопероксидации при гипоксиях различного генеза резко повышается проницаемость митохондриальных мембран, возникает набухание митохондрий, пространственная дезориентация ферментативных систем транспорта электронов, синтеза АТФ. В результате происходит разобщение окислительного фосфорилирования и дыхания и соответственно подавление всех энергозависимых систем клетки: синтеза белка, трансмембранного переноса ионов, сопряжения процессов возбуждения и сокращения в мышечных структурах и т.д. [4,11,15,21].

В процессе набухания митохондрий энергия потока электронов трансформируются в тепловую энергию.

Наряду с локальными и системными метаболическими сдвигами в тканях, обусловленными гипоксией, ацидозом, активизацией процессов липопероксидации при гипоксиях различного генеза,

возникает комплекс метаболических и функциональных сдвигов, обусловленных выбросом гормонов адаптации – катехоламинов, глюкокортикоидов.

При чрезмерной активации симпатoadреналовой системы (САС) реакции адаптации довольно быстро трансформируются в дезадаптационные процессы [10]. Во-первых, при активации освобождения норадреналина происходит спазм сосудов периферических органов и тканей и соответственно усугубление циркуляторной гипоксии. На фоне активации САС при участии постсинаптических β -адренорецепторов возможна активация процессов гликолиза, гликогенолиза, липолиза, что, безусловно, усугубляет развитие ацидотических сдвигов, свойственных гипоксии [12].

Усиление адренергических влияний закономерно сопровождается активацией процессов липопероксидации, что вносит весомый вклад в механизмы развития гипоксического некролиза клеток органов и тканей, чувствительных к ишемии.

Синхронно с освобождением катехоламинов в условиях гипоксического стресса выбрасываются глюкокортикоиды, индуцирующие процессы лизиса и апоптоза в лимфоидной ткани, блокирующие процессы пролиферации и репаративной регенерации в ряде внутренних органов.

МЕХАНИЗМЫ РЕПЕРФУЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ИШЕМИЗИРОВАННЫХ ТКАНЕЙ

Комплексная терапия при ишемических поражениях мозга, миокарда и других органов направлена на нормализацию кровотока и соответственно усиление оксигенации тканей.

На смену традиционно сложившейся консервативной терапии коронарной патологии с использованием – ингибиторов АПФ, β -адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов, диуретиков, антикоагулянтов, препаратов, препятствующих дис – и гиперлипидемии и т.д., в клиническую практику внедрены радикальные методы лечения – реканализация ветвей коронарных артерий, как путем

фармакологического воздействия, так и инвазивного вмешательства [20].

Однако накопленные данные Клинических и экспериментальных исследований указывают, что примерно в 30% наблюдений развивается, так называемый «синдром реперфузии», обусловленный неспособностью энергетической системы кардиомиоцитов утилизировать поступающий кислород и субстраты синтеза АТФ. При этом на начальных этапах постокклюзионной реперфузии возникают тяжелые осложнения, в частности, в ранее ишемизированном миокарде возможны нарушения ритма, включая фибрилляцию желудочков, возможно развитие отека, геморрагий в структурах ранее ишемизированного мозга в постокклюзионный период [2, 14, 19, 26].

Несмотря на то, что гипоксия и гипероксия тканей являются диаметрально противоположными процессами, механизмы метаболических расстройств в ранний постокклюзионный период, по существу, во многом аналогичны таковым в условиях ишемии тканей или гипоксии другого генеза и являются их логическим продолжением и усугублением.

В основе реперфузионных осложнений лежит избыточное поступление электролитов – кальция, натрия, а также воды, глюкозы, кислорода и других субстратов к альтерированным или некротизированным тканям, потерявшим способность их метаболизировать в типовых окислительно-восстановительных реакциях, а также в реакциях гликолиза, липолиза, протеолиза [19, 21].

Повышение пассивной проницаемости цитоплазматических, митохондриальных, лизосомальных и др. мембран, а также подавление активного энергозависимого транспорта электролитов, формирующихся в условиях гипоксии, и обеспечивают беспрепятственное проникновение в альтерированные клетки воды и растворимых в ней осмотически активных соединений, поступающих в ишемизированную ткань в условиях ее реперфузии [21, 27].

При избыточном поступлении в клетку натрия возникает смена частичной деполяризации клеток стойкой деполя-

ризацией и вместо повышения возбудимости и функциональной активности формируется резкое снижение возбудимости и соответственно функции клеток [31].

Избыточное накопление кальция в тканях в ранний постокклюзионный период приводит к дальнейшей активации мембранных фосфолипаз и дезинтеграции клеточных мембран, а активация под влиянием ионов кальция циклооксигеназы и липооксигеназы обеспечивает избыточное образование простагландинов и лейкотриенов, индуцирующих развитие перифокальной воспалительной реакции [11, 19].

Развитие набухания митохондрий в период гипоксии, обусловленное чрезмерным поступлением в них кальция, калия, фосфатов и воды, приводит к нарушению утилизации субстратов в окислительно-восстановительных реакциях, разобщению процессов окислительного фосфорилирования и дыхания, дефициту АТФ и ограничению всех энергозависимых реакций. В связи с этим усиление притока к ранее ишемизированным клеткам различных субстратов синтеза макроэргов не является фактором срочной восстановительной регенерации субклеточных фракций, в частности митохондрий [4, 15]: так как проникающие с кровью субстраты не используются в должной мере или вообще не подвергаются метаболизму в аэробных реакциях. В то же время возможная активация анаэробного метаболизма усугубляет метаболический ацидоз и приводит к дальнейшей дестабилизации биологических мембран [24, 25, 27].

Развитие дезинтеграции, дезагрегации цитоплазматических, лизосомальных, митохондриальных и др. биологических мембран обеспечивает и активацию процессов липопероксидации, усугубляющуюся в процессе реперфузии ишемизированных тканей.

При этом источниками свободных радикалов являются процессы липопероксидации, индуцируемые избыточной концентрацией ионов кальция, а также митохондрии с поврежденной внутренней мембраной, обеспечивающей утечку

электронов и одноэлектронное восстановление кислорода с образованием супероксиданион - радикала. Свободные радикалы образуются при реперфузии ишемизированной ткани и в процессе взаимопревращений простагландинов, тканевого метаболизма катехоламинов, а также активации ксантиоксидазной систем [14].

Как указывалось выше, избыточное накопление кальция в ишемизированных структурах в период их реперфузии индуцирует активацию прокоагулянтных механизмов в окружающих, неповрежденных тканях, приводит к развитию тромбоза, эмболии сосудов с дальнейшим нарушением васкуляризации, трофики, оксигенации альтерированных структур [3,16].

Вышеизложенное делает очевидным большую значимость дестабилизации биологических мембран, нарушения электролитного баланса, энерго-обеспечения, коагуляционного гемостаза в механизмах развития гипоксического некролиза и осложнений постокклюзионной реперфузии тканей.

Одним из наиболее значимых механизмов повреждения клеток в условиях гипоксии и реперфузии ишемизированных тканей является активация процессов липопероксидации, на подавление которых должна быть направлена комплексная терапия заболеваний, связанных с развитием гипоксии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

- 1.Абель Г.Н. Воспаление. Соросовский Образовательный Журнал. 1996.- № 10. – с. 29-33.
2. Андриадзе Н.А., Сукоян Г.В., Отаришвили Н.О и др. Антигипоксанта прямого действия энергосистем в лечении ОИМ. Росс. Мед. Вести, 2001, №2, 31–42.
- 3.Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза // М.: «Ньюдиамед- АО». 1999. – 224с.
- 4.Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия: Учебник. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1998. – 704с. – 448 – 451.
- 5.Биохимия мозга / Под ред. И.П. Ашмарина и др. Изд. С.- Петербургского университета, 1999.
- 6.Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах // Соросовский Образовательный Журнал. 2000. Т 6, №12. – С. 13-19.
- 7.Говорова Л.В., Александрова А.Е., Теплов С.И. Изменение АТФ-азной активности мозга и эритроцитов при гипоксии // Вопр. мед. химии. – 1975. – Т. 21. – Вып. 1. - с. 23-26.
- 8.Гомазков О.А. Нейрохимия ишемических и возрастных патологий мозга. М., 2003.
- 9.Гипоксия и окислительные процессы / Под ред. К.Н. Конторщиковой. – Н.Новгород, 1992. –с.39-44.
- 10.Забродин О.Н. Роль симпатико-адреналовой системы в патогенезе травматической болезни // Патофиз. и эксперим. терапия. 1994. - №3. – с. 59-61.
- 11.Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. Часть 2. / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. – Основы патохимии. – СПб.: ЭЛБИ, 2000. – 687с. – с.363-364.
- 12.Зарубина И.В., Смирнов А.В., Криворучко Б.И. Роль гликолиза в реализации защитных эффектов атмизола при острой гипоксии // Рос. физиол. журн. Им. И.М. Сеченова. – 2000. – Т. 86. - №4. – с.440-446.
- 13.Игнатьева Г.А. иммунная система и патология // Патологическая физиология и экспериментальная терапия, 1997. - №4.- с. 26-37.
- 14.Коган А. Х., Кудрин А.Н. и др. Свободнорадикальные перикисные механизмы патогенеза ишемии и ИМ и их фармакологическая регуляция. Патофизиология, 1992, №2, С. 5-15.
- 15.Ленинджер А. Биохимия. Молекулярные основы структуры и функции клетки. М.: «Мир», 1999. - с.390-422.
- 16.Макария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилические состояния в акушерской практике. Научное издание. – М.: «РУССО», - 2001. – 704с.
- 17.Маянский Д.Н. Проблемы хронического воспаления в современной

- патофизиологии // Патофиз. и эксперим. терапия. 1994. - №1. - с. 46-48.
18. Ньюсхолм Э., Старт К. Регуляция метаболизма. И.: Мир. 1977. - с. 111-142.
19. О कोरोков А.И. Диагностика болезней сердца и сосудов / А.И. О कोरोков // Диагностика болезней внутренних органов: Т. 6. - М.: Мед. лит., 2002. - 464 с.: ил. - с. 92-114.
20. О कोरोков А.И. Лечение болезней внутренних органов: Т. 3, кн.1. Лечение болезней сердца и сосудов: - М.: Мед. лит., 2002 - 464 .: ил. - с. 48 - 130.
21. Патологическая физиология и биохимия: Учебное пособие для ВУЗов / - М.: Издательство «Экзамен». 2005. - 480с. - с.140-151.
22. Романова В.Е., Чернобаев Г.Н., Дудченко В.В. и др. Влияние хронической ишемии на энергетический обмен мозга крыс с различной чувствительностью к кислородной недостаточности // Гипоксия в медицине. - М., 1996. - №3. - С. 58.
23. Рябов Г.А. Синдромы критических состояний. - М.: Медицина. 1994. - с. 89-107.
24. Скулачев В.П. Явления запрограммированной смерти. Митохондрии, клетки и органы: роль активных форм кислорода. // Соросовский Образовательный Журнал, том 7, №6, 2001. - с. 4-10.
25. Скулачев В.П. Кислород в живой клетке: Добро и зло // Соросовский Образовательный Журнал, 1996. №3 - с. 4-16.
26. Слепнева Л.В. Алексеева Н.И., Кривцова И.М. Острая ишемия органов и ранние постишемические расстройства. М., 1978, 468-469.
27. Типовые патологические процессы / Н.П. Чеснокова: Монография / - Издательство Саратовского медицинского университета. 2004. - 400 с.
28. Терещенко И.П., Кашулина А.П. Роль системы нейтрофильных гранулоцитов в формировании особенностей развития патологического процесса // Патофиз. и эксперим. терапия. 1993. - №4. - с. 56-59.
29. Хорст А. Молекулярные основы патогенеза болезней. - М.: Медицина, 1982. - с. 231-240.
30. Шанин В.Ю. Клиническая патофизиология. Учебник для медицинских вузов. - СПб: «Специальная литература», 1998. - с. 247 - 261, с. 286 - 295.
31. Шанин В.Ю. Типовые патологические процессы. Учебник для медицинских вузов. - СПб: «Специальная литература», 1996. - с.50-81.
32. Шубич М.Г., Авдеева М.Г. Медиаторные аспекты воспалительного процесса // Передовые статьи. Лекции. 1997. - с.3-7

Molecular-cellular mechanisms of cytotoxic effect of hypoxia. Pathogenesis of hypoxic necrobiosis.

Chesnokova N.P., Ponukalina E.V., Bizenkova M.N.

Saratov state medical university

The molecular-cellular mechanisms of hypoxia development, hypoxic necrobiosis and the mechanisms of reperfusion injury of previously ischemic tissues are emphasized in this paper. The basic pathogenetic links of structural and functional cells disorganization in the conditions of various genesis hypoxia are the development of the metabolic acidosis, the activation of the lipoperoxidation processes, the deficiency of antioxidant system, the reinforcement of the lysosomal enzymes production, biologically active substances – cytokines with cytopathogenic effect.

Reperfusion injuries in ischemic tissues are rooted in the same factors as at the development of hypoxic necrobiosis.