

Pathobiochemical changes in tissue during ischemia
Guliyeva S.¹, Halilov V.²
Патобиохимические изменения в тканях при ишемии
Гулиева С. В.¹, Халилов В. Г.²

¹Гулиева Севда Вагиф / Guliyeva Sevda - кандидат биологических наук, доцент,
отдел биохимии,

²Халилов Видади Гейдар / Halilov Vidadi - кандидат биологических наук, доцент,
отдел морфологии и гистологии,
Научно-исследовательский центр

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджанская Республика

Аннотация: в статье описываются патологические и биохимические механизмы ишемии. Анализируются основные этапы каскада биохимических процессов. Обсуждаются результаты некоторых исследований, посвященных причинам ишемического повреждения мембран.

Abstract: this article describes the pathological and biochemical mechanism of ischemia. The analyzed main stages of cascade biochemical processions. The results some research on the causes of ischemic damage to the membrane are discussed.

Ключевые слова: ишемия, перекисное окисление липидов, ишемическое повреждение мембран, свободные радикалы.

Keywords: ischemia, lipid peroxidation, ischemic damage to the membranes, free radicals.

Ишемия (местное малокровие) — нарушение периферического кровообращения, в основе которого лежит ограничение или полное прекращение притока артериальной крови вследствие констрикции или закупорки приводящих артерий.

Причиной ишемии могут быть различные факторы: сдавление артерии, обтурация просвета, действие на нервно-мышечный аппарат артериальной стенки. В соответствии с этим различают компрессионный, обтурационный и ангиоспастический типы ишемии.

Компрессионная ишемия возникает от сдавления приводящей артерии лигатурой, рубцом, опухолью, инородным телом и др.

Обтурационная ишемия является следствием частичного сужения или полного закрытия просвета артерии тромбом или эмболом. Продуктивно-инфильтративные и воспалительные изменения стенки артерии, возникающие при артериосклерозе, облитерирующем эндартериите, узлом периартериите, приводят также к ограничению местного кровотока по типу обтурационной ишемии.

Ангиоспастическая ишемия возникает вследствие раздражения сосудосуживающего аппарата сосудов и их рефлекторного спазма, вызванного эмоциональным воздействием (страх, боль, гнев), физическими факторами (холод, травма, механическое раздражение), химическими агентами, биологическими раздражителями (токсины бактерий) и т.д. В условиях патологии ангиоспазм характеризуется относительной продолжительностью и значительной выраженностью, что может быть причиной резкого замедления кровотока, вплоть до полной остановки его. Чаще всего ангиоспазм развивается в артериях относительно крупного диаметра внутри органа по типу сосудистых безусловных рефлексов с соответствующих интерорецепторов. Эти рефлексы характеризуются значительной инертностью и автономностью. Примером такого типа сосудистых реакций может служить спазм венечных артерий сердца при раздражении рецепторов внутренних органов (кишок, желчных путей, мочеточников, мочевого пузыря, легких, матки), рефлекторный спазм сосудов парного органа (почки, конечности) при раздражении противоположно расположенного. Ангиоспастическая ишемия может также иметь условно-рефлекторный характер. Наконец, прямое раздражение расположенного в подкорковой области сосудодвигательного центра токсическими веществами, содержащимися в омывающей его крови, механическое раздражение подкорковых образований, регулирующих сосудистый тонус, наличие патологического, в частности воспалительного, процесса в области промежуточного мозга также часто приводят к выраженным ангиоспастическим явлениям.

Независимо от причины, которая приводит к ишемии, развивается каскад патобиохимических изменений.

Одним из важных механизмов в запуске указанного каскада является снижение кровотока.

При снижении уровня кровотока возникает первый критический уровень в виде торможения белкового синтеза. Дальнейшее снижение кровотока - второй критический уровень - приводит к активации анаэробного гликолиза и увеличению концентрации лактата, развитию лактат-ацидоза и тканевого цитоксического оттенка. При ишемии мозга вследствие недостатка кислорода возникает

анаэробный путь расщепления глюкозы, и из одной ее молекулы образуется 2 молекулы АТФ. Продолжающееся снижение кровотока - третий критический уровень - приводит к снижению синтеза АТФ, формированию энергетической недостаточности, к дисфункции каналов активного ионного транспорта (выходу K^+ из клетки и перемещению Na^+ и Ca^{2+} в клетку).

В развитии каскада патобиохимических и патофизиологических процессов выделяют три основных этапа индукции (запуск), ампликации (усиление повреждающего потенциала) и экспрессии (конечные реакции каскада) [10, с.52].

Этап индукции. Дефицит макроэнергетических субстратов приводит к «обесточиванию» Na^+ - K^+ - АТФазной ферментной системы, которая управляет энергозависимым ионным транспортом. Нарушение активного ионного транспорта обуславливает пассивный отток K из клеток, приток Ca^+ , что приводит к деполаризации клеточных мембран.

Внутриклеточное накопление ионов Ca^+ вызывает перегрузку митохондрий с разобщением окислительного фосфорилирования и усилением катоболических процессов, оно сопровождается переходом Ca^{2+} в активную форму посредством соединения с внутриклеточным рецептором кальмодулином, что ведет к активации кальмодулин зависимых протеинкиназ, липаз и эндонуклеаз, фрагментации дезоксирибонуклеиновых кислот (ДНК), гибели клетки [9, с. 67].

Таким образом, уже на самых начальных этапах патобиохимического каскада, запущенного дефицитом макроэргов, начинается процесс внутриклеточного накопления кальция, являющийся одним из ключевых механизмов запуска как некротической, так и программированной смерти нейрона [9, с. 69].

Важным путем поступления кальция в клетку являются агонист зависимые кальциевые каналы, особенно те, которые контролируются рецепторами, активирующимися возбуждающими аминокислотными медиаторами - глутаматом и аспартатом.

Этап ампликации связан с продолжающимся увеличением внутриклеточной концентрации ионов кальция. Нарастание внутриклеточной концентрации кальция в сочетании с повышением содержания диацилглицерола изменяет активность ферментов (липазы, протеазы, эндонуклеазы) модифицирующих мембранные белки, в том числе и глутаматные рецепторы. В результате увеличивается чувствительность нейронов к возбуждающим сигналам. Повышенная возбудимость может способствовать дальнейшему накоплению кальция и усилению выделения глутамата из нервных окончаний. Особенно разрушителен распад фосфолипидов в наружной клеточной мембране и в мембранах внутриклеточных органелл [9, с. 68].

Этап ампликации создает условия для третьего этапа - **экспрессии**, на котором происходят необратимые изменения, приводящие к клеточной смерти.

Таким образом, схема последовательных этапов «ишемического каскада» на основе причинно-следственных связей может иметь вид:

- снижение мозгового кровотока;
- глутаматная эксайтотоксичность;
- внутриклеточное накопление ионов кальция;
- активация внутриклеточных ферментов;
- повышение оксидантного стресса;
- экспрессия генов раннего реагирования;
- отдаленные последствия ишемии (реакции местного воспаления, микрососудистые нарушения, повреждении гематоэнцефалического барьера);
- апоптоз [4, с. 134].

Первые признаки ультраструктурных изменений обнаруживаются через несколько минут с момента возникновения ишемии и характеризуются изменениями внутренней структуры митохондрий. Наблюдается их набухание, постепенное накопление жировых капель, последующее исчезновение крист и замещение их гранулярной субстанцией. Дальнейший распад митохондрий, а также эндоплазматического ретикулума и клеточных ядер может закончиться образованием очага некроза - инфаркта. Это, как правило, происходит в паренхиматозных органах, которые отличаются повышенной чувствительностью к кислородному голоданию. Продолжительная ишемия кожи, скелетных мышц и костной ткани не вызывает столь грозных функциональных и морфологических последствий.

Исчезновение АТФ ведет к быстрому набуханию (отеку) клетки - одному из ранних проявлений ишемического повреждения. Отек клетки обусловлен нарушением регуляции объема клетки плазматической мембраной. Баланс между содержимым клетки и окружающей ее средой обеспечивается энергетически зависимым натриевым насосом, который поддерживает концентрацию калия внутри клетки значительно более высокой, чем внеклеточная. Наблюдается отделение рибосом от мембран гранулярной эндоплазматической сети и диссоциация полисом в моносомы. На поверхности клеток могут образовываться «волдыри», а клетки, имеющие на поверхности микроворсинки, их утрачивают (эпителий проксимальных канальцев почек). В цитоплазме и вне клеток появляются «миелиновые фигуры», образующиеся из цитоплазмы и мембран органелл. Митохондрии набухают, а

эндоплазматическая сеть остается расширенной.

Необратимые изменения морфологически ассоциируются с выраженной вакуолизацией митохондрий, повреждением плазматических мембран и набуханием лизосом. Вслед за гибелью клетки ее компоненты прогрессивно разрушаются, и происходит выброс ферментов клетки во внеклеточное пространство. Умершие клетки образуют массы, состоящие из фосфолипидов в виде «миелиновых фигур», которые подвергаются фагоцитозу и разрушаются до жирных кислот.

Проникновение ферментов сквозь поврежденную клеточную мембрану, а затем в сыворотку крови позволяет клинически определять параметры смерти клетки. Например, сердечная мышца содержит трансаминазы, лактатдегидрогеназу и креатинкиназу. Повышение содержания этих ферментов в сыворотке крови является клиническим критерием инфаркта миокарда (смерти кардиомиоцитов).

Итак, основными механизмами гибели клетки при гипоксии являются нарушение окислительного фосфорилирования, приводящее к недостаточности АТФ, повреждение мембран клетки, а важнейшим медиатором необратимых биохимических и морфологических изменений является кальций (схема 1).

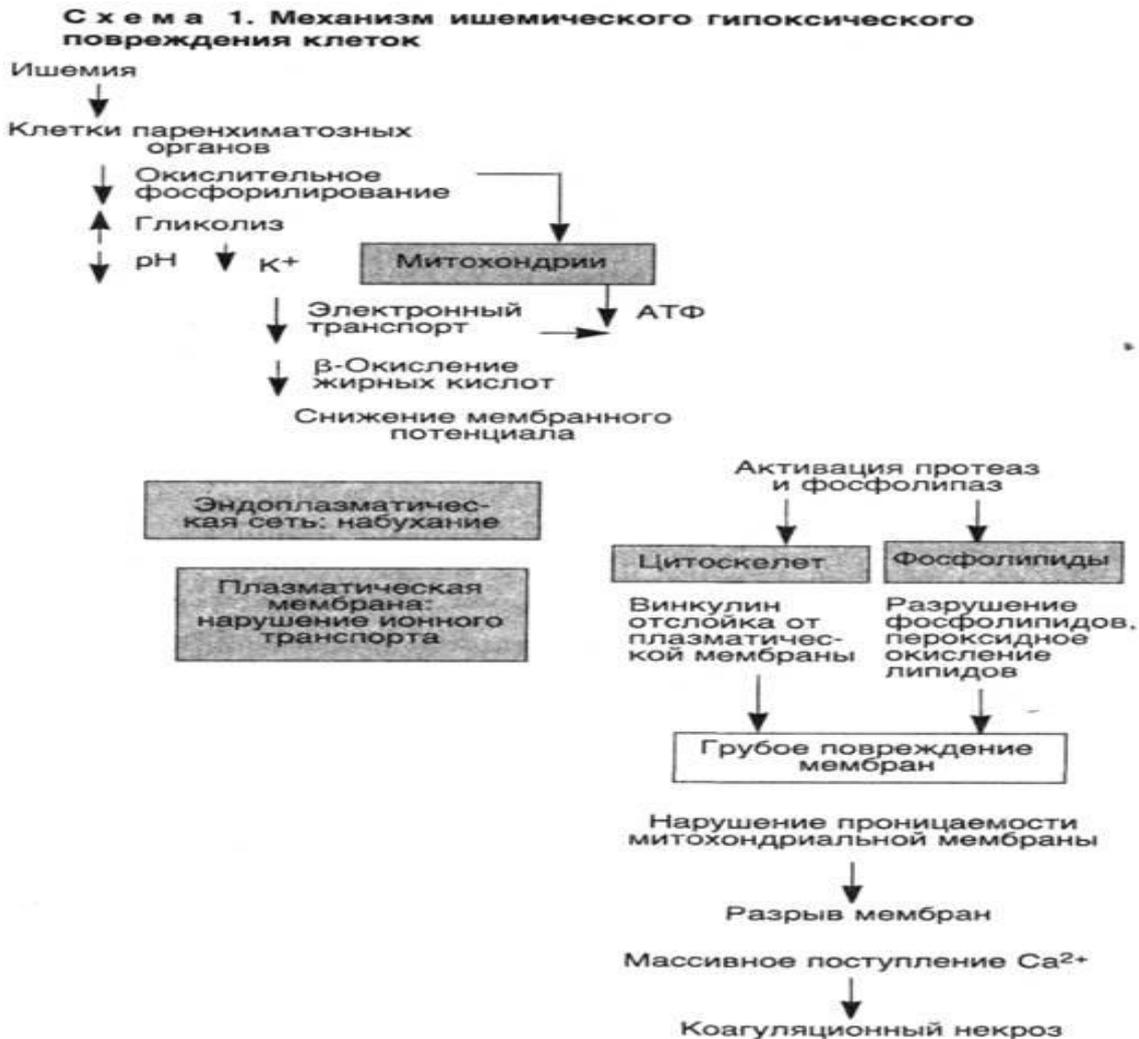


Рис. 1. Схема: Механизм ишемического гипоксического повреждения клеток

Избыточное образование ионов H^+ вследствие накопления недоокисленных продуктов углеводного и липидного обмена, гидролиза АТФ и других макроэргических соединений в результате восстановления НАД и НАДФ до НАД•H и НАДФ•H, а также под воздействием прочих факторов, снижающих утилизацию ионов H^+ из-за снижения синтеза АТФ [21, с. 537; 23, с. 270]. Кроме того, избыток водородных ионов тормозит гликолиз за счет ингибирования ключевых ферментов, в том числе глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы, и ведет к необратимому энергетическому дефициту [13, с. 186]. Резкое снижение рН крови в раннем постишемическом периоде является неблагоприятным прогностическим признаком [12, с. 28]. Ацидоз угнетает метаболические процессы и ионный транспорт, приводит к внутриклеточному накоплению свободных ионов Ca^{2+} и запуску реакций глутамат-

кальциевого каскада [24, с. 2; 25, с. 17], развитию клеточного отека, а также оказывает непосредственное цитотоксическое воздействие, изменяя физико-химические свойства мембран нейронов и сосудистого эндотелия [19, с. 128, 27, с. 82].

На фоне повышенной кислотности среды происходят ускоренное образование продуктов ПОЛ и активация оксидантного стресса – универсального механизма повреждения тканей организма, относящегося к типовым патологическим состояниям [12, с. 5; 18, с. 96]. Источниками активных форм кислорода при ишемии служат гипоксантин, образующийся при деградации АТФ в условиях падения рН и являющийся субстратом для ксантиноксидазы, а также восстановленные ионы Fe^{2+} и высвобожденный из митохондрий цитохром С [6, с. 6; 25, с. 3]. Накопление свободных радикалов, частично связанное с высвобождением связанного с трансферрином железа – инициатора окислительных процессов, приводит к повреждению митохондрий с угнетением цитохромоксидазы, цитохромов а–а₃ [26, с. 132]. Это ведет к накоплению аденозинмонофосфата (АМФ), который активизирует протеинкиназную систему, усугубляя тем самым процессы деструкции клеточных мембран при гипоксии [19, с. 124]. Активные формы кислорода могут генерироваться при гипоксии и другими путями: в метаболических реакциях арахидоновой кислоты, за счет фагоцитирующих клеток, мигрирующих в область ишемизации, посредством активации выработки пероксинитрита [1, с. 1023; 20, с. 589]. Важно отметить, что содержание кислорода в тканях даже в условиях выраженной ишемии остается значительным и превышает критический уровень, что обуславливает активацию ПОЛ. Следует учитывать, что основную роль в инициации процессов ПОЛ играет не абсолютное содержание кислорода в тканях, а эффективность механизмов его использования, соотношение между количеством генерируемых свободных радикалов и активностью антиоксидантной системы (АОС), а также то, какие кислородные радикалы образуются: первичные или вторичные, «полезные» или «вредные» [5, 11, с. 40].

Как было отмечено ранее, метаболические последствия ишемии проявляются прогрессирующим сокращением продукции аденозинтрифосфата (АТФ) несмотря на постоянное использование этого энергоемкого фосфата. Для поддержки внутриклеточного уровня АТФ происходит активизация анаэробного гликолиза, что приводит к развитию внутриклеточного ацидоза. Энергоемкие фосфаты деградируют до аденозина, который после быстрой диффузии в интерстициальное пространство метаболизируется до инозина и гипоксантина, где становится главным источником реактивных метаболитов кислорода. Реперфузия ишемизированного кишечника приводит к генерированию токсичных свободных радикалов кислорода в результате взаимодействия молекулярного кислорода с гипоксантином и ксантином, возникающими в результате деградации пуринов. Эти реактивные метаболиты кислорода вызывают повреждения, известные как реперфузионные повреждения. Более того, полиморфноклеточные нейтрофилы сами по себе генерируют реактивные кислородные метаболиты и напрямую взаимодействуют с эндотелиальными клетками сосудов, что ведет к микроциркуляторным нарушениям кишечника и затем к утрате барьерной функции по отношению к интралюминальным токсическим бактериальным продуктам [8, с. 40].

Итак, ишемия может закончиться полным восстановлением функции и структуры органа или ткани, что зависит от срока устранения причины нарушения притока крови и от скорости развития коллатерального кровообращения. Неблагоприятным исходом ишемии является ишемический некроз - инфаркт.

Различают также ишемию выключения органов перед их трансплантацией.

Ишемия выключения органов перед пересадкой в отличие от циркуляторной характеризуется равномерным лишением крови всего органа. Этот вид ишемии приобрел особую актуальность в связи с развитием трансплантологии. При трансплантации существуют обстоятельства, увеличивающие сроки ишемии и вследствие этого усугубляющие ишемические повреждения в органах. К ним относится необходимость перевозки в другую больницу, отсрочка операции в связи с иммунологическим подбором наиболее «совместимой» пары донор - реципиент и поэтому транспортировка органа в другой город или даже в другую страну; и особенно широко практикуемое в настоящее время взятие органов для пересадки не от живого родственного донора, а от недавно погибшего человека.

Важно отметить, что если орган перенес длительную ишемию, восстановление в нем кровотока, то есть его реоксигенация, может вызвать не улучшение, а дальнейшее ухудшение его структуры и функции. Этот феномен получил название реоксигенационных повреждений, или «кислородного парадокса».

Повреждение органов во время ишемии, а также возможность возникновения реоксигенационных повреждений в постишемическом периоде, делают крайне важным поиск и разработку средств противоишемической защиты, особенно если учесть, что сердечно-сосудистые заболевания, вызывающие ишемию сердца, а также других жизненно важных органов, по частоте, тяжести и количеству летальных исходов на втором месте после онкологических заболеваний.

Противоишемическая защита может быть начата еще до создания ишемии, профилактически, что,

естественно, возможно далеко не во всех случаях, а лишь при заранее планируемом оперативном вмешательстве, требующем пережатия сосудов органа, или ряде заболеваний, которые могут осложниться ишемией органа (например, атеросклерозе, состоянии стресса и др.). Поэтому очень важно, чтобы врачи располагали средствами не только профилактики, но и лечения уже поврежденного ишемией органа.

Естественно, что хорошие результаты будут давать лишь те методы, которые оказывают не заместительный или симптоматический эффекты, а обладают патогенетическим действием, то есть влияют на сами механизмы повреждающего действия ишемии. Лишь глубокие теоретические исследования, выяснение механизмов, лежащих в основе губительного действия ишемии на ткань, могут привести к новым подходам и обеспечить эффект воздействия.

Хотя клетки различных органов имеют в строении различия, обусловленные выполнением ими разных функций, принцип построения их мембран, окружающих клетку в виде оболочки и разделяющих ее «перегородками» на отсеки, принципиально одинаков. Все мембраны состоят из двойного слоя молекул липидов, содержащих фосфор (фосфолипидов) с вкраплением в них молекул белков и сахаров. Мембраны обладают свойствами полупроницаемого барьера - крупные молекулы не могут проникать за такую «ограду», тогда как вода и растворенные в ней ионы могут преодолевать этот барьер.

Все барьерные свойства мембран и лежат в основе нормального функционирования клеток и организма в целом.

Теперь уже известно, что большинство патологических процессов сопровождается нарушением структуры и барьерной функции их мембран. Такое нарушение связано с повреждением как белкового, так и липидного компонентов мембран, но, как сейчас показано, повреждению структуры и организации фосфолипидов при большинстве заболеваний принадлежит доминирующая роль.

Снижение и прекращение кровообращения в органе, возникновение его ишемии, очень рано приводит к нарушению функционирования мембран. Применение метода электронной микроскопии показало, что при этом возникают деформация, разрывы и даже полное исчезновение мембранных структур клетки. Длительная ишемия органов, в частности, инфаркт миокарда, приводит к выходу внутриклеточных ферментов из органа в кровь, что свидетельствует о появлении крупных дефектов в мембранах.

Каким же образом может нарушаться целостность и функциональная полноценность мембран? Работами, проведенными на изолированных биологических и на искусственных мембранах, было установлено, что существенные нарушения структуры и функции мембран могут возникать при усилении в них аномально протекающего окисления, так называемого перекисного окисления. При таком окислении в структуре фосфолипида появляется перекисная группа, которая резко меняет барьерные свойства мембраны, что ведет к нарушению концентрации различных ионов (калия, натрия, кальция и других) вне и внутри клетки, вызывает отек клетки, нарушение ее метаболизма (обмена веществ) [6, с. 7].

В нормальных физиологических условиях активность ПОЛ контролируется целым набором средств: специальными «антиокислительными» ферментами, витаминами Е, А, В, обладающими способностью «тушить» эти процессы. При ряде болезней - облучении, раке, Е-авитаминозе, кислородной интоксикации, перекисный процесс становится неуправляемым и приводит к повреждению мембран.

Основной принципиальный вопрос заключается в том, возможно ли такое протекание или даже усиление такого кислородзависимого процесса, как, ПОЛ в условиях ишемии, при которой содержание кислорода, доставляемого кровью в орган, значительно снижено. Очень долго возможность участия перекисных процессов в повреждении мембран при ишемии либо казалась сомнительной, либо вообще отрицалась, что существенно задержало исследования в данной области.

М. Биленко и ее сотрудники впервые показали, что перекисный процесс может усиливаться не только в условиях избыточного, но и в условиях сниженного содержания кислорода, возникающего в органах при ишемии, и доказали, что именно усиление перекисления мембран является одной из существенных причин их повреждения во время и после реоксигенации. Исследования показали, что даже при полной и длительной ишемии в органах сохраняется некоторое количество кислорода, которое может оказаться достаточным для перекисных процессов, особенно если одновременно снижается активность антиокислительных систем и накапливаются метаболиты, стимулирующие этот процесс [3, с. 108].

Было доказано, что после наложения зажимов на сосуды почек крыс (как делают при обширных операциях на почечных сосудах или самих почках) или полного иссечения и хранения в консерванте изолированных почек собак (как это делают при пересадке почки) в почечной ткани уже через 1 час в 5 раз возрастало содержание перекисей липидов, а также резко падала антиокислительная способность липидов. Восстановление кровотока в таких почках путем снятия зажима с почечных сосудов или пересадки почки донору не приводило к нормализации содержания перекисей и не восстанавливало антиокислительную способность ткани, причем выживаемость животных после разных сроков ишемии почек коррелировала со степенью интенсификации перекисных процессов и возрастала после ингибирования перекисных процессов искусственными антиокислителями.

Таким образом, впервые было экспериментально доказано, что процессы перекисного окисления усиливаются во время ишемии органа и продолжают активно протекать после восстановления в нем кровотока и что эти процессы оказывают повреждающее действие на ишемизированный орган [3, с. 109].

Снижение поступления в ткани молекулярного кислорода и повышение уровня восстановленности компонентов дыхательной цепи стимулируют восстановление кислорода по одноэлектронному пути с образованием свободных радикалов (супероксид - аниона, пероксильного и гидроксильного радикалов), а также оксидантов нерадикальной природы (пероксида водорода и аниона гипохлорита), поскольку (O_2) – легко реагирует с промежуточными компонентами дыхательной цепи в восстановленном состоянии.

Высокореакционно способные радикалы кислорода вызывают окисление биомакромолекул, а также инициируют цепные процессы перекисного окисления мембранных липидов, прямое окислительное повреждение нуклеиновых кислот (НК) и белков.

Образующееся в процессе ПОЛ гидроперекиси неустойчивы, их распад приводит к появлению разнообразных вторичных и конечных продуктов ПОЛ, представляющих собой высокотоксичные соединения (диеновые конъюгаты, шиффовы основания и др.), которые оказывают повреждающее действие на мембраны и клеточные структуры. Как следствие образуются сшивки биополимеров, определяются набухание митохондрий, и разобщение окислительного фосфорилирования, инактивация тиоловых ферментов, участвующих в дыхании и гликолизе, дальнейшее разрушение липидной основы мембран [9, с. 68].

Согласно современным взглядам, резкое увеличение продукции свободных радикалов приходится на постишемический период. Вместе с тем, некоторые исследователи не исключают возможность образования свободных радикалов даже при понижении парциального давления кислорода в тканях с нарушенным кровоснабжением, поскольку повышение степени восстановленности митохондриальной дыхательной цепи позволяет кислороду в период острой ишемии взаимодействовать с промежуточными компонентами этой цепи - убихинонами - с образованием супероксиданиона [15, с. 37].

Окисление и продукция свободных радикалов является неотъемлемой частью метаболизма живых организмов. Активные формы кислорода (АФК) генерируются в различных биологических системах в ходе нормального аэробного дыхания митохондрий.

АФК, выполняющие в организме ряд функций, при интенсификации их образования способны приводить к нарушению клеточного метаболизма, и как следствие, к гибели клеток [7, с. 1393]. Контроль продукции АФК осуществляет антиоксидантная система, регулирующая баланс образования и устранения свободных радикалов. В состав этой системы входят ферменты (супероксиддисмутаза, каталаза и др.), белки (ферритин, трансферин, альбумин и др.) и многочисленные низкомолекулярные антиоксиданты (витамин Е, убихинол, каратиноиды, витамин С и др.)

Имеются данные в литературе, что ингибирование ключевых ферментов цикла трикарбоновых кислот (ЦТК) может служить одним из механизмов подавления процессов свободнорадикального окисления в митохондриях. В этой связи необходимо сказать о функционировании НАД - зависимой малатдегидрогеназы (НАД - МДГ), катализирующей в ЦТК обратимое превращение малата в оксалоацетат. Согласно исследованиям Сафоновой О. А., при ишемическом повреждении ткани миокарда в кардиомиоцитах происходит интенсификация свободнорадикального окисления, приводящая к повреждению клеточных структур [17, с. 220].

Цитоплазматическая форма НАД - МДГ участвует в обеспечении транспорта метаболитов между клеточными компартментами. Имеются данные о значительной роли субстрата МДГ - малата - в биохимической адаптации организма к гипоксии. Способность малата диффундировать в митохондрии, передавая восстановительные эквиваленты в электрон-транспортную цепь (ЭТЦ) и повышать коэффициент дыхательного контроля митохондрий сердца [16, с. 44], а также высокое содержание МДГ по сравнению с другими дегидрогеназами субстратов цикла Кребса подчеркивают ее важное место в регуляции редокс - потенциала кардиомиоцитов. Исследования показали, что все эти факты, наряду со способностью малата играть существенную роль в первичной реакции на стрессовые воздействия из-за возможности его быстрой утилизации, возможно участие МДГ в регуляции образования АФК в условиях окислительного стресса при ишемии. В клетках также происходит активация систем, утилизирующих уже образовавшиеся АФК, среди которых важно место занимает глутатионредуктазная/глутатионпероксидазная АОС, для функционирования которой необходим НАДФН [17, с. 156].

Стадии гипоксии коррелируют с фазными изменениями содержания АТФ и ведущих энергозависимых процессов в клетках [2, с. 588]. Стремительное увеличение концентрации АМФ сопровождается активацией протеинкиназной системы, что является дополнительным механизмом разрушения клеточных мембран [2, с. 590]. Недостаточность аэробного окисления активирует гликолиз и ведет к гиперпродукции молочной кислоты [14, с. 9]. Этот путь синтеза АТФ (гликолиз) является малопродуктивным и не может обеспечить клетку энергией.

Итак, схематически изменения в тканях при ишемии можно разделить на несколько

последовательных стадий.

1. Снижение эффективности цикла Кребса, повышение интенсивности гликолиза и пентозного цикла, снижение интенсивности энергетического обмена в целом. Нарушение образования энергии на участке ишемии патогенетически связано с недостаточной доставкой кислорода и необходимых для окисления субстратов, снижением активности и синтеза ферментов, выходом ферментов из поврежденных клеток в связи с повышением проницаемости клеточных мембран, разобщением процессов окисления и фосфорилирования.

2. Истощение запасов макроэнергетических фосфатов сопровождается суммарным приростом содержания Ca^{2+} в клетке, особенно после длительных периодов ишемии. В результате может развиваться вторая фаза ишемической реакции, которая включает Ca^{2+} чувствительных протеаз и фосфолипаз, необратимые изменения структуры и целостности клеточной мембраны, потерю внутриклеточных адениновых оснований (предшественников синтеза АТФ), дальнейшее массивное поступление Ca^{2+} - из внеклеточного пространства. В связи с указанными изменениями нарушаются специфические функции клеток (сокращение, секреция и др.), работа ионных насосов, развивается некробиоз.

3. Стадия усиленного биосинтеза основных биохимических компонентов соединительной ткани - коллагена, кислых и нейтральных гликозаминогликанов, являющихся основой для последующего склерозирования ишемизированного участка ткани или органа. Необходимым условием для его осуществления является усиление синтеза нуклеиновых кислот.

Сегодняшний арсенал традиционной медицины в борьбе с ишемическими заболеваниями долговременных и кардинально положительных результатов, к сожалению, не дает. Даже хирургическое вмешательство, связанное с огромным риском для жизни, чаще всего дает лишь временный результат. Кроме того, хирургическое вмешательство возможно лишь на достаточно крупных сосудах. Восстановление же мелкой сосудистой сетки, а также капилляров решить хирургическим путем невозможно. До сего времени проблема эта остается наиболее распространенной патологией среди всех возможных недугов современности. И если это ишемия конечностей, то рано или поздно она приводит пациента к ампутации. Ишемия миокарда дает инфаркт. Ишемия мозга заканчивается инсультом.

В последние годы применение стволовых клеток (СК) для лечения ишемических заболеваний произвело настоящий фурор в данной области медицины. С применением СК можно сохранить конечности, уже «предписанные» к ампутации. Стволовые клетки способны выделять большое количество ангиогенных факторов, стимулирующих рост сосудов, кроме того, они сами дифференцируются в зонах ишемии в ангиобласты, буквально выстраиваясь в новые сосуды, образуя новые капиллярные сети коллатерали.

Литература

1. Башкатова В. Г., Раевский К. С. // Биохимия, 1998. Т. 63. № 7. С. 1020–1028.
2. Белоусова В. В., Дубченко А. М. Ишемия головного мозга: энергетический дефицит. // Бюлл. экс. Биол. и мед., 1992. № 114 (12). С. 588-590.
3. Биленко М. В. Принципы профилактического и лечебного воздействия при ишемии и реперфузии органов. Фармакологическая коррекция кислородзависимых состояний // М., 1984. С. 108-109.
4. Болдырев А. А. // Биохимия, 2000. Т. 65. № 7. С. 834–842.
5. Гусев Е. И., Скворцова В. И. Ишемия мозга // М. Медицина, 2001. 326 с.
6. Владимиров Ю. А. // Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биоситема: м-лы международ. науч. конф. Минск. Тонпик, 2002.
7. Владимиров Ю. А. Биологические мембраны и незапрограммированная смерть клетки. // Соросовский образовательный журнал. Т. 6. № 9, 2000. С. 1-9.
8. Власов Т. Д. // Рос. физиол. Журнал, 1999. № 11. С. 1391–1395.
9. Герасимов А. М. Пространственный фактор в регуляции свободнорадикальных процессов / А. М. Герасимов, Н. В. Деленян // Мат. междунар. симп. «Кислород и свободные радикалы». Гродно, 1996. С. 40-41.
10. Гусев Е. И., Скворцова В. И., Коваленко А. В., Соколова М. А. Механизмы повреждения ткани мозга на фоне острой фокальной ишемии // Ж. Неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, 1999. № 2. С. 65-70.
11. Зинчук В. В. // Бюлл. эксперим. биологии и медицины, 2001. Т. 131. № 1. С. 39–42.
12. Курашвили Л. В., Косой Г. А., Захарова И. Р. Современное представление о перекисном окислении липидов и антиоксидантной системе при патологических состояниях // Методическое пособие. Пенза: Инст-т усовершен. врачей. МЗРФ, 2003. 32 с.
13. Литвицкий П. Ф., Сандриков В. А., Демуков Ф. А. Адаптивные и патогенные эффекты реперфузии и реоксигенации миокарда. М. Медицина, 1994. 223 с.

14. Лукьянова Л. Д. // Вестник Рос. АМН, 2000. № 9. С. 3-12.
15. Львова Л. В. Преемственность // Ж. Провизор, 2005. № 4. С. 33-41.
16. Малюк В. И. Энергетический обмен миокарда при пороках сердца и метоболическая коррекция его нарушений: автореф. дисс. д-ра мед. наук. // В. И. Мазвек. Киев, 1977. 46 с.
17. Сафонова О. А. Свойства и регуляция активности НАД- и НАДФ-малатдегидрогеназ в условиях оксидативного стресса в миокарде крыс при ишемии // Диссер. канд. биол. наук. Воронеж, 2004. 246 с.
18. Федорова Т. Н., Болдырев А. А., Ганнушкина И. В. // Биохимия, 1999. Т. 64. № 1. С. 94-98.
19. Beal M. F., Hyman B., Korochetz W. // *Trend Neurosci*, 1993. Vol. 16. № 4. P. 125-131.
20. Campanella M., Sciorati C., Tarozzo G. *et al.* // *Stroke*, 2002. Vol. 33. № 2. P. 586-592.
21. Eklof B., Siesjo B. K. // *Acta Physiol. Scand*, 1972. Vol. 86. № 4. P. 528-585.
22. Jang H. R., Rabb H. The innate immune response in ischemic acute kidney injury. *Clin. Immunol*, 2009. 130 (1):41-50.
23. Johnston D. G., Alberti K. G. // *Clin. Endocrinol. Metab.*, 1983. Vol. 12. № 2. P. 267-285.
24. O'Manony D., Kendall M. J. // *Neurol., Neurosurg. and Psychiatr*, 1999. Vol. 67. P. 1-3.
25. Saugstaad O. D., Aasen A. O. // *Eur. Surg. Res.*, 1993. Vol. 81. P. 22.
26. Siesjo B. K., Bengtsson F. // *J. Cerebr. Blood Flow Metab.*, 1989. Vol. 9, № 2. P. 127-140.
27. Staub F., Mackert B., Kempfski O. *et al.* // *J. Neurol. Sci*, 1993. Vol. 119. № 1. P. 79-84.