

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

Кафедра патофизиологии, клинической патофизиологии

ОБЩАЯ НОЗОЛОГИЯ

**УЧЕБНО - МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ ПО ПАТОФИЗИОЛОГИИ,
КЛИНИЧЕСКОЙ ПАТОФИЗИОЛОГИИ**

для студентов медицинских ВУЗов, обучающихся

по специальности «Педиатрия»

ВОЛГОГРАД - 2018

УДК: 616-092 (07)

ББК 52.5я73

О-28

Составлено сотрудниками кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ: зав. кафедрой, профессором Л.Н. Роговой, доцентом И.А. Фастовой, профессором Е.И. Губановой, доцентами Т.В. Замечник, В.Н. Поветкиной, Н.В. Шестерниной, ассистентами Г.В. Панковой, Т.И. Шепелевой.

Рецензенты:

Зав. кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» д.м.н, профессор Е.В. Щетинин
Зав. кафедрой общей и клинической патофизиологии ФГБОУ ВО «Кубанский медицинский государственный университет» д.м.н, профессор Каде А.Х.

Печатается по решению ЦМС ВолгГМУ

(протокол № 1 от 31.10. 2018г.)

Общая нозология учебно-методическое пособие по патофизиологии, клинической патофизиологии (общая нозология) для студентов медицинских ВУЗов, обучающихся по специальности «Педиатрия» / сост. Л.Н.Рогова, И.А.Фастова И.А., Е.И.Губанова и др.; под общ. ред. Л.Н.Рогова.

Общая нозология учебно-методическое пособие по патофизиологии, клинической патофизиологии для студентов медицинских ВУЗов, обучающихся по специальности «Педиатрия» составлено в соответствии с учебным планом, государственным стандартом, рабочей программой и требованиям к минимуму содержания и базового уровня подготовки. Предлагаемое издание является учебно-методическим пособием для подготовки и проведения практических занятий по патофизиологии, клинической патофизиологии.

Данное пособие включает 6 методических разработок для подготовки и проведения практических занятий по предмету патофизиология, клиническая патофизиология (общая нозология) для студентов 3 курса медицинских ВУЗов, обучающихся по специальности 31.05.02 «Педиатрия». В пособии изложены методические приемы проведения экспериментов на практических занятиях, современная библиография по темам общей нозологии для студентов педиатрического факультета.

Содержание

Предисловие

Занятие 1. «Структура патофизиологического эксперимента»

Занятие 2. «Общее учение о болезни»

Занятие 3. «Реактивность и резистентность организма. Влияние экзогенных факторов на реактивность организма»

Занятие 4. «Влияние эндогенных факторов на реактивность организма»

Занятие 5. «Патофизиология острого повреждения клетки»

Занятие 6: «Контрольная работа»

Рекомендуемая литература

ПРЕДИСЛОВИЕ

В учебно-методическом пособии для студентов по проведению практических занятий по патофизиологии, клинической патофизиологии включены методические разработки к подготовке студентов к проведению практических занятий для специальности: 31.05.02 Педиатрия педиатрического факультета, выполненные преподавателями кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии Волгоградского медицинского государственного университета. Пособие составлено в соответствии с Федеральным государственным образовательным стандартом (ФГОС) высшего профессионального образования по направлению подготовки специальности: 31.05.02 Педиатрия, с учётом рекомендаций примерной основной образовательной программы высшего профессионального образования по направлению подготовки специальности: 31.05.02 Педиатрия и примерной (типовой) учебной программы дисциплины (2015 г.).

Методическим указаниям к каждой теме практических занятий предпослан краткий теоретический материал, излагающий основные положения состояния вопроса на современном уровне знаний. Базовые знания об общепатологических процессах, их причинах, функциональных, биохимических и структурных механизмах развития, основных проявлениях и исходах, помогут студенту в проведении патофизиологического анализа профессиональных задач и модельных ситуаций, формировании клинического мышления и рационального действия врача.

Методические разработки к практическим занятиям по патофизиологии, клинической патофизиологии составлены с использованием традиционных для кафедры патологической физиологии ВолГМУ моделей и методических приемов, которые необходимы для получения системных знаний об основных закономерностях патогенеза развития заболеваний, механизмах компенсации при патологии, обеспечивающих поддержание жизни. В заключение практикума приведена современная литература.

В процессе освоения материала и проведения практических занятий студент должен обладать следующими **общекультурными компетенциями (ОК)**:

способность к абстрактному мышлению, анализу, синтезу (**ОК-1**),
готовность к саморазвитию, самореализации, самообразованию, использованию творческого потенциала (**ОК-5**).

Выпускник должен обладать следующими **общепрофессиональными компетенциями (ОПК)**:

готовность решать стандартные задачи профессиональной деятельности с использованием информационных, библиографических ресурсов, медико-биологической терминологии, информационно-коммуникационных технологий и учетом основных требований информационной безопасности (**ОПК-1**);

способностью к оценке морфофункциональных, физиологических состояний и патологических процессов в организме человека для решения профессиональных задач (**ОПК-9**);

Выпускник должен обладать следующими **профессиональными компетенциями (ПК)**:

медицинская деятельность:

готовность к сбору и анализу жалоб пациента, данных его анамнеза, результатов осмотра, лабораторных, инструментальных, патологоанатомических и иных исследований в целях распознавания состояния или установления факта наличия или отсутствия заболевания (**ПК-5**);

способность к определению у пациентов основных патологических состояний, симптомов, синдромов заболеваний, нозологических форм в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем - X пересмотр, принятой 43-ей Всемирной Ассамблеей Здравоохранения, г. Женева, 1989 г. (**ПК-6**);

научно-исследовательская деятельность:

готовность к анализу и публичному представлению медицинской информации на основе доказательной медицины (**ПК-20**);

способность к участию в проведении научных исследований (**ПК-21**)

В результате изучения дисциплины студент должен:

• **Знать:**

-понятия этиологии, патогенеза, морфогенеза, патоморфоза болезни, принципы классификации болезней;

-основные понятия общей нозологии;

-функциональные системы организма человека, их регуляцию и саморегуляцию при воздействии внешней среды в норме и при патологических процессах;

-основные закономерности развития и жизнедеятельности организма детей и подростков на основе структурной организации клеток, тканей и органов;

-анатомио-физиологические, возрастно-половые и индивидуальные особенности строения и развития здорового и больного организма ребенка и подростка;

-структурные и функциональные основы болезней и патологических процессов, причины, основные механизмы развития и исходов типовых патологических процессов, нарушений функции органов и систем;

-общие закономерности происхождения и развития жизни, антропогенез и онтогенез человека; законы генетики её значение для медицины, закономерности наследственности и изменчивости в индивидуальном развитии как основы понимания патогенеза и этиологии наследственных и мультифакторных заболеваний у детей и подростков;

- характеристики воздействия физических факторов на организм;

- химико-биологическую сущность процессов, происходящих в живом организме ребенка и подростка на молекулярном и клеточном уровнях;

-механизмы действия буферных систем организма, их взаимосвязь и роль в поддержании кислотно-основного состояния организма;

-роль биогенных элементов и их соединений в живых организмах, применение их соединений в медицинской практике;

- основные метаболические пути превращения углеводов, липидов, аминокислот, пуриновых и пиримидиновых оснований, роль клеточных мембран и их транспортных систем в обмене веществ в организме человека;

- правила техники безопасности и работы в биологических лабораториях, с реактивами, приборами, животными.

• **Уметь:**

- пользоваться учебной, научной, научно-популярной литературой, сетью Интернет для профессиональной деятельности, производить расчеты по результатам эксперимента, проводить элементарную статистическую обработку экспериментальных данных;

-интерпретировать результаты наиболее распространенных методов функциональной диагностики применяемых для выявления патологии крови, сердца и сосудов, легких, почек, печени и других органов и систем;

-определять и оценивать результаты электрокардиографии; спирографии; термометрии гематологических показателей; отличать в сыворотке крови нормальные значения уровней метаболитов (глюкозы, мочевины, билирубина, мочевой кислоты, молочной и пировиноградной кислот и др.) от патологических изменений и объяснять причины различий;

-трактовать данные энзимологических исследований сыворотки крови; обосновать характер патологического процесса и его клинические проявления, принципы патогенетической терапии наиболее распространенных заболеваний;

-самостоятельно формулировать выводы на основе поставленной цели исследования, полученных результатов и оценки погрешностей;

-прослеживать возможности использования результатов исследования и применения изучаемого вопроса в профилактике заболеваний и патологии;

-анализировать вопросы общей патологии и оценивать современные теоретические концепции и направления в медицине;

-пользоваться физическим, химическим и биологическим оборудованием;

-работать с увеличительной техникой (микроскопами, оптическими и простыми лупами).

• **Владеть:**

-базовыми технологиями преобразования информации: текстовые, табличные редакторы, поиск в сети Интернет;

-понятием ограничения в достоверности и специфику наиболее часто встречающихся лабораторных тестов;

-навыками постановки предварительного диагноза на основании результатов биохимических исследований биологических жидкостей человека;

-простейшими медицинскими инструментами (зажим, пинцет, скальпель, расширитель, зонд и т.п.),

-методами изучения наследственности у человека (цитогенетический метод, генеалогический метод, близнецовый метод).

Занятие 1 по теме: «Структура патофизиологического эксперимента»

Цель: Патофизиологический эксперимент и его роль в патологии.

Часть 1-(2 часа)

Вопросы для обсуждения

1. Задачи патологической физиологии.
2. Основные методы, используемые при проведении экспериментов.
3. История возникновения и развития патофизиологии.
4. Логическая структура патофизиологии.
5. Взаимосвязь патологической физиологии с теоретическими и клиническими дисциплинами.
6. Этапы патофизиологического эксперимента.
7. Стадии патофизиологического эксперимента.
8. Понятие об этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии.

1. Задачи патологической физиологии.

Патофизиология (от греч. pathos - болезнь, страдание и logos - учение, наука) - **основная интегративная фундаментальная медико-биологическая наука, изучающая наиболее общие закономерности возникновения, развития и исхода заболеваний.**

Или **патологическая физиология** – наука, изучающая жизнедеятельность больного организма.

Задачи патологической физиологии:

- Изучение проблем общей патологии - создание общего учения о болезни или **общая нозология,**
- Изучение причин болезни и создание общего учения о причинности в патологии - то есть законов, управляющих причинами - это **общая этиология,**

- Изучение общих механизмов возникновения, развития и прекращения болезней и патологических процессов - **общий патогенез** - это главная задача,

- Изучение **типовых патологических процессов** - фундамент болезни (их около 20 в различных комбинациях),

- Изучение общих закономерностей нарушения и восстановления деятельности отдельных физиологических систем и органов - **частная патофизиология**, где наиболее важным является изучение показателей недостаточности системы или органа,

- Обоснование новых методов лечения - это создание учения о принципах **патогенетической терапии** - то есть воздействия на механизмы развития болезни на основе знаний патогенеза.

Таким образом, **патологическая физиология** - это наука, преимущественно в эксперименте на животных изучающая общие закономерности возникновения, развития и исхода болезни и патологических процессов у человека. Предметом изучения патофизиологии являются больной организм, а также развитие болезни на уровне клеток, органов, систем и больного организма в целом, определяющие возникновение и течение болезни, механизмы резистентности, предболезни, выздоровления и исхода болезни. Общие закономерности выводятся на основании моделирования патологических процессов.

Патологическая физиология складывалась как экспериментальная наука, однако наряду с этим развивалась и клиническая патофизиология, которая при помощи безвредных методов исследования изучала вопросы патофизиологии в клинике. Таким образом, **патофизиология** - наука методологическая, учит врача наиболее общим законам развития болезни и на их основе - решению сложных ситуаций.

2. Основные методы, используемые при проведении экспериментов.

Всякая наука имеет свой предмет и свой метод. **Предмет** патофизиологии - **больной человек**, а **метод** - **патофизиологический эксперимент**, позволяющий воспроизвести на животных модели болезни человека и патологических процессов. Иногда могут проводиться исследования на больном человеке в клинике.

Широкое внедрение в практическую медицину современных высокоинформативных неинвазивных (безвредных) биофизических, биохимических, электрофизиологических и других методов исследования позволяют изучать динамику патологических процессов непосредственно у постели больного. Появилась и бурно развивается клиническая патофизиология - «экспериментальная патофизиология на человеке» (Г.Н. Крыжановский).

Преимущества экспериментального метода изучения болезни перед клиническим:

а) в эксперименте всегда есть возможность определения исходного уровня показателей, возможность количественно оценить изменения по сравнению исходным с фоном, а в клинике врач не имеет этого;

б) благодаря получению модели в эксперименте имеются неограниченные возможности изучения причин, поскольку есть жесткая связь между действующим причинным фактором и развивающейся патологией;

в) в эксперименте есть возможность изучения механизмов начальных, самых ранних фаз развития заболевания, скрытых от клинического наблюдения, а ведь именно они являются пусковыми механизмами;

г) в эксперименте есть неограниченные возможности изучения патогенеза - самых глубинных, интимных механизмов патологии, поскольку можно применить любые, в том числе, инвазивные приемы;

д) эксперимент дает неограниченные возможности научного обоснования разработки новых методов лечения.

Трудности и недостатки экспериментального метода:

- 1) выбор животного для экспериментального исследования,
- 2) не все болезни моделируются на животных,
- 3) труден перенос экспериментальных данных в клинику,
- 4) трудно создать модель болезни,
- 5) этические проблемы.

Основные методы, используемые при проведении экспериментов

А) метод исключения - (удаления или повреждения) какого-либо органа с последующим анализом появившихся симптомов в сравнении с клинической картиной заболевания с поражением соответствующего органа у человека. Например, еще Шарль Броун-Секар пытался создать модель аддисоновой болезни человека путем удаления одного или двух надпочечников у собак и некоторых других видов животных. Модель сахарного диабета у животных можно вызвать либо удалением поджелудочной железы, либо ее повреждением путем введения аллоксана или дитизона;

Б) метод раздражения - вызываются изменения функций органов или систем. Так, раздражая симпатические нервы, можно вызвать сужение артерий или при раздражении блуждающего нерва возникает брадикардия.

В) введение в организм различных веществ (ферментов, гормонов, антител, тканей, органов). Например, для изучения механизмов развития тиреотоксикоза его можно смоделировать у животных введением тиреоидных гормонов.

Г) метод изолированных тканей и органов (если животное было sensibilized антигеном, то можно вызвать анафилактическую реакцию и на изолированной кишке).

Д) метод сравнительной патологии (эволюция формирования патологических процессов) - изучение в сравнительном (эволюционном) аспекте особенностей развития и течения различных патологических процессов (воспаление, гипоксия, лихорадка и др.). Основателем сравнительной патологии считается И.И. Мечников, который в отличие

от его предшественников (К. Линней, Р. Вирхов и др.) впервые связал этот метод с эволюционной теорией. И.И. Мечников установил защитную роль фагоцитоза, формирующую невосприимчивость к инфекционным болезням при изучении реакций тканей на повреждение у животных, стоящих на разных ступенях эволюционного развития. И.И. Мечников показал возможность использования метода сравнительной патологии для понимания механизмов физиологических и патологических реакций и процессов у высших организмов и человека, сформированных в процессе эволюции.

3. История возникновения и развития патофизиологии.

Термин «патологическая физиология» впервые применил в 1819 г. L.Galliot (**Л.Галлиот**) в учебнике под названием «Общая патология и патологическая физиология» («Pathologie general et physiologie pathologique»). Именно с этого времени патофизиология считается самостоятельной медицинской наукой. Бурное развитие экспериментальной медицины в начале - середине XIX в. способствовало разделению единой до этого общей патологии на две составные части - патологическую анатомию и патологическую физиологию.

Первая самостоятельная кафедра открыта в 1869г. Особое значение приобрели три основные школы.

Одна из них, возглавляемая **В.В.Пашутиным**, была образована в Казани, а затем переместилась в Петербург. В.В. Пашутиным был написан первый учебник по общей патологии, он занимался вопросами обмена веществ, создал первую научную школу патофизиологии и окончательно утвердил термин «патологическая физиология», издав в 1878 г. «Лекции по общей патологии (патологической физиологии)», а затем - двухтомник «Курс общей и экспериментальной патологии - патологической физиологии» (1885-1902).

Параллельно с развитием петербургской патофизиологической школы в Москве сформировалась вторая школа русских патофизиологов,

основоположником которой был блестящий ученый-экспериментатор **А.Б.Фохт**.

Диапазон научных интересов А.Б. Фохта был чрезвычайно широк: проблемы патологии сердечно-сосудистой системы, почек, органов дыхания, пищеварения. Он был одним из первых русских ученых, поднявших вопрос о необходимости широкого изучения желез внутренней секреции. В трудах А.Б. Фохта [Исследования по поводу происхождения острой и хронической пневмонии, 1878; Основы патологии и терапии послеродовых болезней, 1888; Патология лимфообращения, 1910; Отек и водянка, 1919 и др.] нашли свое экспериментальное разрешение многие актуальные вопросы медицинской теории и практики.

На Украине сформировалась третья школа патофизиологов под руководством **В.В.Подвысоцкого**. Они занимались вопросами природы опухолей, инфекционной патологией, дав тем самым развитие основам микробиологии и эпидемиологии. Его ученики (А.А.Богомолец, Н.Н.Аничков) изучали вопросы иммунизации вакциной убитого холерного вибриона, вопросы эндокринологии, старения, переливания крови.

4. Логическая структура патологической физиологии.

1. **Нозология** (от греч. Nosos – болезнь + logos - наука) включает в себя:

1. Общее учение о болезни:

- а) основные понятия и категории патологии;
- б) классификация и номенклатура болезней;
- в) некоторые социальные аспекты патологии

2. Общая этиология (от греч. Aithia – причина):

- а) общие свойства болезненных факторов;
- б) основные категории болезненных факторов;
- в) значение условий в возникновении болезней;
- г) принципы этиотропной профилактики и терапии.

3. Общий патогенез (от греч. Pathos+genesis- происхождение):

- а) механизмы устойчивости организма к действию патогенных факторов;
- б) общие механизмы развития болезни;
- в) механизмы выздоровления;
- г) механизмы умирания;
- д) принципы патогенетической терапии.

II. Учение о типовых патологических процессах: повреждение клетки, воспаление, лихорадка, гипоксия, опухолевый рост, аллергия и т.д.

III. Учение о типовых формах патологии органов и систем: крови, кровообращения, дыхания, пищеварения и т.д. (или частная патофизиология)

5. *Взаимосвязь патологической физиологии с теоретическими и клиническими дисциплинами.*

Будучи теоретическим фундаментом медицины, патофизиология связывает базисные теоретические дисциплины (биология, биохимия, биофизика, физиология, генетика и др.) с дисциплинами клинического профиля. Патофизиология тесно связана с блоком морфологических дисциплин (анатомия, гистология, патологическая анатомия), так как не может быть нарушения функции без нарушения структуры и «даже ничтожнейшие функциональные изменения не могут возникнуть и исчезнуть, не отразившись в соответствующих структурных изменениях на молекулярном или ультраструктурном уровне» [Саркисов Д.С, Пальцев М.А., Хитров Н.К., 1997].

При подготовке практического врача патофизиология вооружает его знанием общих законов развития болезни, общих принципов управления болезнью, вооружает врача правильной методологией анализа болезни и патологических процессов. Каждая болезнь состоит из небольшого количества патологических процессов - их около 20, которые имеют общие законы развития. Поэтому думающий врач может полноценно анализировать любое заболевание, а частные детали уже не вызовут такого затруднения (лихорадка, воспаление везде развиваются по одним законам, переплетаются, образуют различные комбинации). Таким образом, патофизиология является

основой таких клинических дисциплин как терапия, хирургия, фармакология и другие частные дисциплины.

6. Этапы патофизиологического эксперимента.

Патофизиологический эксперимент может быть **острым** (потеря большего объема крови, вивисекция) и **хроническим** (метод условных рефлексов, вживление электродов в ткани, создание фистул, воспроизведение опухоли).

Этапы:

1. Подготовка вопроса.

Задача этого этапа - определение цели исследования. По крылатому выражению И.П. Павлова «Если нет в голове идей, то не увидишь и фактов». Эксперимент ради эксперимента - это нонсенс.

2. Выбор частной методики, наиболее соответствующей поставленной задаче, и обеспечение соответствующего контроля (методика выключения, раздражения, введения в организм различных веществ, изолированных органов и тканевых культур, метод сравнительной патологии). Важным моментом этого этапа является исключение всех субъективных факторов, которые помимо воли экспериментатора могут сказаться на результатах.

3. Планирование эксперимента.

На этом этапе необходимо учитывать особенности биологического организма, его органов и систем, находящиеся в динамическом взаимодействии. Нужно вносить коррективы на влияние внешней среды, наследственности, принадлежности к определенным группам.

4. Обработка полученных данных.

На этом этапе оцениваются результаты регистрации функций организма, морфологические, биохимические исследования сред и тканей организма. Далее материал подвергается обработке, устанавливаются средние величины, отклонения, различия величин и достоверность.

7. Стадии патофизиологического эксперимента.

Первая стадия включает регистрацию параметров жизнедеятельности животного в исходном состоянии. Полученные данные не соответствуют норме, поскольку животное содержится в условиях вивария, оно, как правило, зафиксировано и часто находится под наркозом. Результаты используются при проведении остальных фаз эксперимента в качестве контрольных данных.

Вторая стадия включает моделирование патологического процесса и изучение его патогенеза.

Третья стадия включает поиски экспериментальной терапии. Экспериментальная терапия проводится на основе сформулированной гипотезы патогенеза процесса и имеет значение не только для разработки лечебных мероприятий и внедрения в клинику новых лекарственных средств, но и служит критерием правильности представления о патогенезе.

8. Понятие об этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии.

Под **этиотропной** терапией и профилактикой понимают выявление и устранение причины и условий болезни (патологического состояния) и мероприятия, проводимые для предотвращения ее развития. Например, антибиотики при инфекциях, остановка кровотечения при повреждении сосуда.

Патогенетическая терапия - прерывание и(или) снижение эффективности механизмов повреждения и активизация адаптационных реакций и процессов. Например, применение антигистаминных препаратов при аллергии, или же можно провести заместительную терапию при отсутствии или снижении определенных веществ (гормоны, ферменты, витамины).

Симптоматическая терапия - воздействие на определенные симптомы для облегчения состояния больного, не влияющие на возникновение и развитие болезни. Например, обезболивание при травме.

Часть 2 –(1,5 часа)

Цель (часть 2): Знакомство с фазами патофизиологического эксперимента.

Опыт 1. Воспроизведение гистаминовой гипотонии, и ее экспериментальная терапия.

Методика: После фиксации кролика и записи фоновых показателей артериального давления (АД), электрокардиограммы (ЭКГ) и пневмограммы (ПГ) на тепловом регистраторе, внутривенно ввести 0,1% р-р гистамина из расчета 5 мг/кг. Зарегистрировать те же показатели на протяжении 15 мин. Через 15 мин на высоте гипотонии произвести в/в инфузионную терапию 6% раствором полиглюкина. Сразу после окончания лечебных мероприятий и через 15 мин вновь зарегистрировать те же показатели жизнедеятельности животного.

Результаты опытов протоколировать, цифровой материал занести в таблицу и проанализировать. На основании полученных данных сделать вывод о фазах патофизиологического эксперимента, их значений для изучения патологических процессов и определения способа патогенетической терапии.

Занятие 2 по теме: «Общее учение о болезни»

Цель: Изучить роль причин и условий в возникновении патологических процессов

Часть 1-(2 часа)

Вопросы для обсуждения

1. Норма, здоровье, переходные состояния организма между здоровьем и болезнью. Понятие о предболезни.
2. Понятие о патологической реакции, патологическом процессе и патологическом состоянии.
3. Понятие «болезнь». Болезнь как диалектическое единство повреждения и адаптивных реакций организма; стадии болезни.
4. Исходы болезней. Выздоровление полное и неполное. Ремиссия, рецидив,

осложнения.

5. Принцип детерминизма в патологии. Современное представление об этиологии.
6. Болезнетворные факторы внешней и внутренней среды. Значение социальных факторов в сохранении здоровья и возникновении болезней человека. Этиотропный принцип профилактики и терапии болезней.
7. Сущность и критика механического монокаузализма в медицине.
8. Сущность, оценка кондиционализма и его роль в развитии взглядов на этиологию заболеваний.
9. Сущность фрейдизма. Психоанализ. Психосоматическое направление в медицине
10. Определение понятия «патогенез». Причинно-следственные отношения, основное звено и принципы «порочного круга» в патогенезе болезней.
11. Роль специфического и неспецифического в патогенезе заболеваний. Местные и общие реакции, структурные и функциональные изменения в патогенезе болезней.

Тестовые задания

Укажите правильный ответ

1. УТВЕРЖДЕНИЕ ЯВЛЯЕТСЯ ПРАВИЛЬНЫМ, ЧТО

1) патологический процесс является основой любой болезни

2) понятия «патологический процесс» и «болезнь» тождественны

2. ПРИЧИНОЙ БОЛЕЗНИ ЯВЛЯЕТСЯ

1) фактор, вызывающий данную болезнь и передающий ей специфические черты

2) фактор, вслед за действием, которого последовала болезнь

3) фактор, способствующий возникновению болезни

3. ТИПОВОЙ ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС

1) вызывают разные причины, и он имеет общие механизмы развития независимо от локализации

2) развивается только у животных

3) наблюдается только у человека

4. СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ЧЕРТЫ БОЛЕЗНИ ЗАВИСЯТ ОТ:

- 1) причины болезни
- 2) условий, способствующих развитию болезни
- 3) реактивности организма

5. БОЛЕЗНИ, СВЯЗАННЫЕ С ОШИБКАМИ МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА, НОСЯТ НАЗВАНИЕ:

- 1) ятрогенные
- 2) ошибочные
- 3) соматические

6. К ОСНОВНЫМ ЭТАПАМ УМИРАНИЯ ОТНОСИТСЯ:

- 1) преагония, агония, клиническая смерть, биологическая смерть
- 2) потеря сознания, остановка дыхания, смерть
- 3) кома коллапс, шок

7. ЭТИОЛОГИЯ - ЭТО:

- 1) учение о болезни
- 2) учение о причинах и условиях возникновения болезней и патологических процессов
- 3) учение о механизмах развития болезни

8. ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС МОЖЕТ

- 1) сопровождаться нарушением приспособляемости организма
- 2) ограничением трудоспособности
- 3) лихорадкой

9. БОЛЕЗНЬ - ЭТО КОМБИНАЦИЯ

- 1) нескольких патологических процессов
- 2) лихорадки и воспаления
- 3) расстройств гемодинамики и микроциркуляции

10. МЕТОД СРАВНИТЕЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНУЮ БИОЛОГИЮ ВНЕДРЕН НОБЕЛЕВСКИМ ЛАУРЕАТОМ

- 1) И.П. Павловым
- 2) И.И. Мечниковым
- 3) Р. Кохом

11. ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ЭКСПЕРИМЕНТА ОПРЕДЕЛЯЮТСЯ НА ЭТАПЕ

- 1) выбор частной методики
- 2) подготовка вопроса
- 3) планирование эксперимента
- 4) обработка полученных данных

1. Норма, здоровье, переходные состояния организма между здоровьем и болезнью. Понятие о предболезни.

Наиболее общими категориями медицины служат понятия здоровья и болезни. Здоровье и болезнь – качественно различные, особые формы взаимодействия организма и среды обитания.

По определению ВОЗ **здоровье** – состояние полного физического, духовного и социального благополучия, а не только отсутствие болезней или физических дефектов. Констатация здоровья происходит на базе средних статистических показателей здоровых людей, т.е. нормы. Норма – количественный диапазон показателей жизнедеятельности организма в конкретных условиях его существования. В практической медицине она является статистически средней величиной из данных измерений у большого количества здоровых людей с указанием пределов возможных колебаний. Норма – это мера здоровья. Однако это понятие несколько отличается от здоровья, т. к. можно быть абсолютно здоровым, но иметь отклонения от нормы по росту, весу и другим показателям.

Возникновению болезни предшествует так называемая предболезнь (латентный или инкубационный период) – это состояние жизнедеятельности поврежденного организма повреждения, когда защитно-приспособительные механизмы полностью компенсируют повреждение, в результате чего все параметры жизнедеятельности укладываются в норму.

2. Понятие о патологической реакции, патологическом процессе и патологическом состоянии.

Патологическая реакция – это необычная кратковременная реакция организма на воздействие различных факторов (патогенных или обычных). Это ответ всего организма, его отдельных тканей или систем, который качественно и (или) количественно неадекватен и не носит адаптивный характер (нецелесообразный биологически). Как правило, это результат нарушения реактивности (аллергические реакции на продукты, пыльцу).

Патологическая реакция – эта неадекватная реакция по силе, направленности и продолжительности действующего раздражителя.

Патологический процесс - это совокупность патологических и защитно-приспособительных реакций, возникающих в ответ на действие повреждающего агента в поврежденной ткани, органе и целостном организме.

Патологическое состояние – это длительно существующий патологический процесс.

3. Понятие «болезнь». Болезнь как диалектическое единство повреждения и адаптивных реакций организма; стадии болезни.

Болезнь - динамическое состояние организма в ответ на повреждение, характеризующийся диалектическим единством патологических и защитно-приспособительных реакций, вызывающий снижение социальной и биологической адаптации личности.

Болезнь - это сложная реакция организма на повреждающее действие факторов внешней среды; это качественно новый жизненный процесс, сопровождающийся структурным, метаболическими и функциональными изменениями разрушительного и приспособительного характера в органах и тканях, приводящими к снижению приспособляемости организма к непрерывно меняющимся условиям окружающей среды и ограничению трудоспособности.

Важными критериями болезни являются жалобы больного (недомогание, боль, различные функциональные нарушения и др.); результаты объективного обследования пациента, позволяющие выявить те или иные отклонения от нормы и установить характерные симптомы заболевания; снижение трудоспособности и приспособляемости.

В развитии болезни различают следующие стадии:

1. Начало болезни – латентный период от момента воздействия повреждающего агента на организм и до появления первых признаков болезни. Стадия характеризуется нарастанием снижения адаптивных механизмов организма борющихся с болезнетворным действием агента. Например, при воздействии инфекционного агента происходит размножение микробов, проникновение в ткани, органы, образование ими токсинов.
2. Продромальный период – от появления первых признаков болезни до проявления специфических признаков болезни. Это результат недостаточности адаптивных процессов. В этот период наблюдается слабость, недомогание, лихорадка, снижение аппетита и др.
3. Стадия собственно болезни или период клинических проявлений – характеризуется появлением типичных для данной болезни симптомов, а при неблагоприятном течении могут еще развиться и осложнения. На этой стадии действуют и адаптивные механизмы, но они недостаточны для купирования состояния.

4. Исход болезней.

Исходы болезни: выздоровление (полное и неполное) переход в хроническую форму смерть развитие осложнений ремиссия.

5. Принцип детерминизма в патологии. Современное представление об этиологии

Этиология – это учение о причинах и условиях возникновения болезни.

Современные представления о причинности в патологии вытекают из основных положений диалектики:

- 1) Все явления в природе имеют свою причину, без причинных явлений нет;
- 2) Причина взаимодействует с организмом, т.е. изменяя его, она изменяется сама;
- 3) Причина материальна, она существует вне и независимо от нас;

- 4) Причина сообщает процессу новое качество, именно она придает патологическому процессу своеобразие, неповторимые особенности.
- Условиями называют факторы, влияющие на возникновение и развитие болезней. Они не являются обязательными для развития заболевания и делятся на предрасполагающие и препятствующие. Условия также разделяются на внешние и внутренние.

Классификация этиологических факторов

- 1) Физические факторы.
- 2) Химические факторы.
- 3) Биологические факторы.
- 4) Социальные факторы.

6. Болезнетворные факторы внешней и внутренней среды. Значение социальных факторов в сохранении здоровья и возникновении болезней человека. Этиотропный принцип профилактики и терапии болезней

В медицинской и гигиенической литературе болезнетворные факторы внешней среды называют еще как «разрушающие влияния» (И. М. Сеченов), «чрезвычайные раздражители» (И. П. Павлов), «стрессоры» (Г. Селье), «экстремальные факторы», «угрожающие воздействия», и в последнее время появился термин «патогенные информации». Среди них различают механические, физические, химические, биологические и социальные болезнетворные факторы.

Эти факторы часто действуют вместе и создают сложные комплексные болезнетворные воздействия внешней среды. Для примера можно указать на болезнетворные влияния погоды, обозначаемые как «метеорологический фактор». Он выражает собой комплексное действие температуры окружающего воздуха, его влажности, атмосферного давления, движения (ветер), излучения, ионизации и др. Существует даже специальная наука - «медицинская метеорология». Другими примерами комплексного действия внешних болезнетворных факторов являются смешанные инфекции, токсикоинфекции, солнечный удар (перегревание, ультрафиолетовая

радиация), лучевая болезнь (различные виды ионизирующего излучения) и многие другие заболевания.

Степень болезнетворности любых факторов внешней среды относительна и зависит от условий существования организма. Влияние данных факторов на организм человека происходит в конкретных условиях существования, которые имеют большое, нередко решающее значение в возникновении заболеваний.

Для человека особую роль в формировании комплексных болезнетворных влияний играют социальные факторы, которые комбинируются со всеми другими болезнетворными факторами и опосредуют, по существу, их вредоносное действие. Например, война как социальное явление способствует многочисленным формам механических, химических, лучевых и многих других повреждений (травматическая эпидемия, по Н.И. Пирогову). Социальные факторы (жилище, производственные помещения, контакты людей, водоснабжение, одежда, питание и пр.) способствуют развитию многих заболеваний (инфекции, простудные болезни, болезни питания, различные виды стрессовых состояний и др.).

7. Сущность и критика механического монокаузализма в медицине

Монокаузализм – метафизическое направление в этиологии, согласно которому для возникновения болезни, необходима одна причина (микроб), и столкновение с этой причиной должно непременно привести к болезни.

Предпосылкой развития этого взгляда в этиологии было бурное развитие микробиологии.

8. Сущность, оценка кондиционализма и его роль в развитии взглядов на этиологию заболеваний

Кондиционализм – субъективно – идеалистическое представление об этиологии, отрицающее объективность причины болезни, признающее равнозначность условий, при которых возникает болезнь. По этой теории болезнь возникает в результате действия на организм условий.

9. Сущность фрейдизма. Психоанализ. Психосоматическое направление в медицине

Фрейдизм – это учение, основанное австрийским врачом и психоаналитиком З.Фрейдом (1856-1939). В качестве причины психических заболеваний он рассматривал личностный конфликт между сознательным, подсознательным и бессознательным, вызванный запрещенными в обществе сексуальными влечениями индивида. Для выявления причины конфликтной ситуации З.Фрейд разработал и предложил методику психоанализа и создал способ лечения этой категории пациентов - психотерапию.

Психосоматическое направление – рассматривает взаимоотношения психического и соматического в развитии болезни.

10. Определение понятия «патогенез». Причинно-следственные отношения, основное звено и принципы «порочного круга» в патогенезе болезней

Патогенез – раздел патофизиологии, изучающий наиболее общие закономерности, механизмы развития и исходов болезней.

Критерии патогенеза:

- главным звеном патогенеза называют тот процесс, который необходим для развития всех остальных;
- порочный круг в патологии формируется в том случае, когда цепь причинно-следственных отношений в развитии процесса замыкается положительными обратными связями;
- соотношение между общим и местным меняется во времени; местное может распространиться и стать общим, а общий патологический процесс может ограничиться и исчезнуть;
- структура повреждается первично, функциональные нарушения вторичны;
- специфическое это признаки характерные для данной болезни;
- неспецифическое: парабиоз, патологическая доминанта, неврогенная дистрофия, нарушение кортико-висцеральной динамики и стресс

11. Роль специфического и неспецифического в патогенезе заболеваний.

Местные и общие реакции, структурные и функциональные изменения в патогенезе болезней

В сложной цепи причинно-следственных отношений в развитии болезни выделяют местные и общие изменения. В то же время следует подчеркнуть, что абсолютно местных (локальных) процессов в целостном организме не бывает. Практически при любой, казалось бы, локальной патологии (фурункул, пульпит, панариций и пр.) в патологический процесс, болезнь вовлекается весь организм. Тем не менее роль местных и общих явлений в патогенезе весьма различна.

Выделяют 4 варианта взаимосвязи местных и общих процессов в патогенезе [Долгих В.Г., 1997].

1. В ответ на вызванное действием внешних или внутренних факторов местное повреждение органа или ткани в результате общих реакций организма мобилизуются тканевые адаптивные механизмы, направленные на отграничение очага повреждения (например, грануляционный вал при воспалении, барьерная функция лимфоузлов). Вследствие этого основные параметры гомеостаза (температура тела, количество лейкоцитов и лейкоцитарная формула, СОЭ, обмен веществ) могут не изменяться.

2. Местный процесс через рецепторный аппарат и поступление в кровь и лимфу биологически активных веществ вызывает развитие генерализованной реакции и определенные изменения основных параметров гомеостаза. В этом случае включаются приспособительные реакции, направленные на предупреждение развития общих патологических изменений в организме.

3. Генерализация местного процесса в тяжелых случаях может привести к срыву адаптивных и защитных реакций и, в конечном счете, - к общей интоксикации организма, сепсису, вплоть до летального исхода.

4. Локальные патологические изменения в органах и тканях могут

развиться вторично на основе первичного генерализованного процесса (например, фурункул у больного сахарным диабетом, лейкемиды в коже при некоторых видах лейкозов и др.).

При развитии практически любой болезни можно выделить специфические и неспецифические механизмы ее формирования. К неспецифическим механизмам относят, прежде всего, такие типовые патологические процессы, как воспаление, расстройство лимфоциркуляции, лихорадка, тромбоз и др., а также генерацию активных форм кислорода, повышение проницаемости мембран и пр. К специфическим механизмам относят, например, активацию систем клеточного и гуморального иммунитета, обеспечивающую специфическую защиту в борьбе с попавшим в организм чужеродным объектом.

Часть 2 –(1,5 часа)

Цель: На модели острой кислородной недостаточности изучить роль причин и условия в возникновении патологического процесса.

Опыт 1. Развитие гипоксии на фоне исходной гиперкапнии.

Методика: В две банки одинаковой емкости помещают по одной мыши, герметически закрывают. Отмечают поведение и общее состояние животных, фиксируют время. Далее в одну из банок нагнетают углекислый газ. Отметить время появления судорог и смерть животных от асфиксии.

Результаты опыта запротоколировать.

Опыт 2. Развитие гипоксии на фоне исходной гипероксии.

Методика: Опыт провести в прежнем порядке после нагнетания в банку чистого кислорода.

Результаты опыта запротоколировать. На основании полученных результатов сделать вывод о роли причины и сопутствующих условий.

Опыт 3. Изменения организма при гипоксии в зависимости от температуры окружающей среды.

Методика: В три банки одинаковой емкости помещают по одной мыши. Сосуды одновременно герметически закрывают, фиксируют время.

Далее одну банку помещают в воду, подогретую до 38-40 градусов, вторую - в холодную (+5 градусов), третью оставляют при комнатной температуре. Температуру воды на протяжении опыта поддерживают на одном уровне. Наблюдают за поведением мышей, изменением показателей жизнедеятельности. Дают объяснения полученным результатам.

Занятие 3 по теме: «Реактивность и резистентность организма. Влияние экзогенных факторов на реактивность организма».

Цель: Изучить возможность изменения реактивности организма под влиянием факторов внешней среды.

Часть 1-(2 часа)

Вопросы для обсуждения

1. Определение понятия «реактивность организма», ее роли в патогенезе.
 2. Виды реактивности (видовая, групповая, индивидуальная, физиологическая, патологическая, специфическая, неспецифическая).
 3. Формы и механизмы реактивности.
 4. Роль наследственно-конституциональных особенностей организма в становлении индивидуальной реактивности. Определение понятия «конституция организма». Классификация конституциональных типов. Влияние конституции на возникновение и развитие заболеваний.
 5. Влияние на реактивность возраста, пола и приобретенных свойств организма.
 6. Влияние на реактивность состояния нервной, эндокринной, иммунной и других систем организма, а также факторов внешней среды.
 7. Патологическая реактивность, ее роль в развитии предболезни.
 8. Резистентность. Виды и основные механизмы резистентности.
 9. Взаимосвязь реактивности и резистентности. Пути направленного изменения индивидуальной реактивности и повышения резистентности.
- 1. Определение понятия «реактивность организма», ее роли в патогенезе.**

Реактивность - способность организма как целого, а также его органов и клеток, отвечать адекватными изменениями жизнедеятельности на воздействия окружающей (внутренней и внешней) среды. Реактивность организма - это его способность адекватно реагировать на изменяющиеся условия внешней и внутренней среды. Это особая биологическая форма отражения, присущая всем уровням организации живого. Реактивность включает в себя весь набор доступных организму **адаптивных ответов**, в том числе все унаследованные нормы реакции. А так же приобретенные свойства, связанные с индивидуальным опытом, сохраняемые иммунологической памятью и нейропамятью.

Реактивность присуща всему живому, от нее в большой степени зависит способность человека (животного) **поддерживать гомеостаз**, от нее же зависит, возникнет ли болезнь и как будет протекать. Поэтому изучение реактивности, ее механизмов имеет важное значение для понимания патогенеза заболеваний и целенаправленного лечения и профилактики.

2. Виды реактивности (видовая, групповая, индивидуальная, физиологическая, патологическая, специфическая, неспецифическая).

а) **видовая** - это реактивность, характерная для определенного вида, зависящая главным образом от наследственных анатомо-физиологических особенностей всех его представителей. Как пример можно рассмотреть сезонное поведение животных (линька, миграция, спячка). Чем выше эволюционный уровень вида, тем реактивность больше и разнообразнее. У всех теплокровных отмечено образование антител, но выражено оно в разной степени. Яркий пример видовой реактивности и резистентности является невосприимчивость определенных видов к инфекциям (люди не болеют чумой собак и ящуром крупного рогатого скота, крысы не болеют дифтерией, кошки столбняком и ботулизмом). Для человека характерна сложная и многообразная реактивность, в которой помимо всего особое значение имеет вторая сигнальная система, многие реакции социально опосредованы.

б) **групповая** - реактивность отдельных групп людей (животных), объединенных общим признаком, от которого будет зависеть особенность реагирования всех представителей данной группы на воздействие факторов. Группы делят по полу, возрасту, группе крови, расе, конституции, типу ВНД.

в) **индивидуальная** - определенная, присущая именно данному организму особенность реагирования, изменения жизнедеятельности в ответ на воздействие факторов окружающей среды. Например, различия в течении и тяжести течения гриппа в одной и той же группе людей.

г) **физиологическая реактивность** - это реактивность здорового организма в благоприятных условиях существования. Физиологическая реактивность обеспечивает адаптацию организма к окружающей среде.

д) **патологическая реактивность** - проявляется при воздействии на организм болезнетворных факторов и характеризуется снижением диапазона адаптации к окружающей среде.

Патологическая реактивность может быть неспецифической и специфической (или иммунологической).

е) **иммунологическая реактивность** - это способность организма отвечать на действия антигена выработкой гуморальных антител и комплексом клеточных реакций, специфических по отношению к антигену.

ж) **неспецифическая реактивность** – это все изменения в организме, возникающие в ответ на действие внешних факторов и не связанные с иммунным ответом.

3. *Формы и механизмы реактивности.*

Существующие понятия о гиперергических, нормергических и гипоэргических формах реакций организма связаны не с реактивностью в целом, а с отдельными реакциями: например, когда сравнивается иммунный ответ в норме, при аллергии, при иммунодефиците.

Выделяют **нормергию** (нормальная реактивность) выражается количественно и качественно адекватной реакцией на воздействие агента. **Гиперергия** проявляется чрезмерной реакцией на раздражитель. Например,

развитие шока при повторном введении антигена. **Гипоергия** - неадекватно слабая реакция на воздействие. **Анергия** характеризуется отсутствием реакции на воздействие, что свидетельствует о серьезных нарушениях в системах организма. **Дизергия** - извращенная реакция.

Основные механизмы реактивности:

- 1) функциональная подвижность и возбудимость нервной системы,
- 2) функциональная активность эндокринной системы,
- 3) функциональная активность элементов соединительной ткани,
- 4) обмен веществ.

4. Роль наследственно-конституциональных особенностей организма в становлении индивидуальной реактивности. Определение понятия «конституция организма». Классификация конституциональных типов. Влияние конституции на возникновение и развитие заболеваний.

Конституциональный тип — это единый комплекс достаточно устойчивых морфологических, функциональных, в том числе психических, существенных особенностей организма, определяющих его реактивность и сложившихся на наследственной основе под влиянием факторов внешней среды.

Конституциональные особенности влияют на индивидуальную реактивность организма, его адаптационные особенности, своеобразие течения физиологических и патологических процессов, патологическое предрасположение. Течение любого заболевания, его прогноз и лечение зависят не только от характера и силы патогенного воздействия, но и от индивидуальных особенностей организма.

Чрезвычайное значение для конституционального типа имеет вопрос о соотношении наследственного и приобретенного. Внешняя среда является условием проявления и реализации наследственных признаков, которые можно назвать потенциальными возможностями организма. Вместе с тем она может способствовать формированию новых признаков, имеющих конституциональное значение. Хорошо известно, например, что инфекция и

интоксикация, авитаминоз и облучение могут резко изменить телосложение, реактивность и резистентность организма. Особенно вредны эти патологические воздействия в период внутриутробного развития и в детском возрасте.

Для человека несомненное значение имеют социально-гигиенические факторы — условия быта, труда, питания, экологии и др.

В трактовке понятия конституция существуют две противоположно направленные точки зрения. Сторонники одной отождествляют конституциональный тип с генотипом, считают ее соматической предопределенностью организма. Из этого следует неизбежность возникновения болезни и невозможность ее предупреждения при наличии патологического предрасположения к ней. Вред такой точки зрения совершенно очевиден. Вместе с тем не следует переоценивать роль внешних факторов. Правильная позиция заключается в том, чтобы при воспитании и лечении человека ориентироваться на слабые и сильные стороны его конституции, своевременно выявлять патологическое предрасположение и по возможности влиять на его проявление

Классификация конституциональных типов.

Первая классификация была предложена Гиппократом. Он обратил внимание на различие между людьми, заключающееся в особенностях темперамента и поведения в обществе. Холерик, сангвиник, флегматик и меланхолик — типы, выделенные Гиппократом. Холерик — порывист, вспыльчив, иногда необуздан, раздражителен. Работоспособность его высокая, но непостоянная. Сангвиник — общительный, живой, подвижный, эмоциональный. Флегматик — спокойный и медлительный, но устойчивый. Меланхолик — замкнутый, иногда подавленный, нерешительный.

Одна из наиболее популярных морфологических классификаций принадлежит Сиго. По преимущественному развитию той или иной физиологической системы он различал следующие четыре конституциональных типа: дыхательный или респираторный;

пищеварительный или дигестивный; мышечный; мозговой или церебральный.

Весьма распространена классификация Кречмера. Он различал 3 конституциональных типа: атлетический, пикнический и астенический.

В клинике широкое распространение получила классификация М. В. Черноруцкого. Каждому из конституциональных типов — гипостеническому, гиперстенческому и нормостеническому — он дал характеристику с точки зрения основных функции и обмена веществ.

При разделении людей и животных на типы И П Павлов исходил из того, что внутреннее единство всех частей организма, его реактивность и уравновешенность с внешней средой обеспечиваются центральной нервной системой. Высшая нервная деятельность, как известно, характеризуется следующими основными свойствами — силой раздражительного и тормозного процессов, их подвижностью и уравновешенностью. И. П. Павлов выделил следующие конституциональные типы: сильный неуравновешенный возбудимый, или безудержный (с сильными процессами возбуждения и торможения, но с относительным преобладанием первого); сильный уравновешенный подвижный, или быстрый, сильный уравновешенный спокойный, или медленный (инертность основных нервных процессов), слабый (слабость обоих процессов с относительным преобладанием торможения)

5. Влияние на реактивность возраста, пола и приобретенных свойств организма.

Значение возраста, у лиц любого возрастного периода есть свои характерные морфологические и функциональные особенности, от которых зависит ответная реакция организма на внешние воздействия. Известны особенности реагирования эмбриона на разных этапах его развития. В первую половину эмбрионального периода еще слабо выражен или совсем отсутствует фагоцитоз. Он формируется постепенно по мере увеличения участия ретикулоэндотелиальной системы в реактивности. На ранних этапах

эмбрионального развития инфекции протекают невыразительно, на некоторые инфекционные агенты плод не реагирует совсем.

У новорожденного легкие в 30 раз менее растяжимы, чем у взрослого. Длина кишечника в 6 раз превышает длину тела, тогда как у взрослого — только в 4,5 раза, имеет очень тонкую слизистую оболочку с плохими барьерными свойствами. Мускулатура слабо развита. Нервная регуляция деятельности всех систем несовершенна. Анатомо-физиологические особенности этого периода жизни ребенка обуславливают более часто, чем у взрослых, возникновение болезней органов дыхания и пищеварительной системы, склонность к диатезам. У новорожденных слабее, чем у взрослых, выражена приспособляемость к колебаниям температуры окружающей среды из-за недоразвития системы терморегуляции, поэтому легко возникает перегревание или переохлаждение организма. У взрослого за сутки обменивается около 15 % внеклеточной воды, а у новорожденного — около 50 %. Такая высокая интенсивность водного обмена требует жесткого питьевого режима.

У детей 1—3 лет из-за функциональной незрелости иммунной системы (неспособность к полноценной выработке собственных антител) и исчезновения к этому времени антител, полученных от матери через плаценту и грудное молоко, а также из-за недоразвития барьерных систем организма отмечается очень высокая восприимчивость к различным инфекциям (корь, скарлатина, коклюш, дифтерия).

У лиц пожилого возраста увеличивается частота заболеваний злокачественными опухолями, атеросклерозом, ИБС. Связано это, по-видимому, с возрастными особенностями деятельности регуляторных систем, их перестройкой в процессе индивидуального развития. Вследствие понижения функции нервной системы, ослабления барьерных систем, способности к формированию иммунного ответа в старческом возрасте вновь повышается восприимчивость к инфекции, особенно к кокковым бактериям. Вместе с тем для этого возраста характерно вялое (гипоэргическое) течение воспаления,

лихорадки, процессов регенерации. У пожилых людей снижен метаболизм лекарств, поэтому их назначают в более низких дозах. К старости у человека ослабевают защитные механизмы, ограничиваются возможности адаптации во внешней среде.

Значение пола. Вирус Биттнера вызывает рак молочной железы только у самок мышей, а у самцов — лишь при условии их кастрации и введении эстрогенов. У мужчин чаще встречаются такие болезни, как подагра, спондилоартрит, стеноз привратника, язвенная болезнь, рак головки поджелудочной железы, коронаросклероз, алкоголизм, а у женщин чаще развиваются ревматоидный артрит, желчнокаменная болезнь, рак желчного пузыря, микседема, гипертиреоз, геморрагическая пурпура; темнокожие люди менее чувствительны к действию УФЛ, светловолосые дети более чувствительны к токсическому действию таллия.

Роль внешних факторов в реактивности и резистентности организма. Реактивность и резистентность зависят от внешних условий, в которых находится организм. В эксперименте у животных можно изменить реактивность и резистентность к гипоксии, подвергнув их предварительному переохлаждению или перегреванию. В проявлении индивидуальной реактивности наблюдаются циклические изменения, связанные со сменой времен года, дня и ночи (так называемые хронобиологические изменения). Существуют сезонные обострения многих заболеваний: язвенной болезни, ревматизма, бронхиальной астмы, хронического бронхита и др. Во время магнитных бурь обостряются заболевания у лиц, страдающих ИБС, артериальной гипертензией. Люди с неустойчивой вегетативной нервной системой чутко реагируют на колебания атмосферного давления, тяжело переносят акклиматизацию. От времени суток зависят синтез многих гормонов, работоспособность человека. Хирурги заметили, что смертность больных при ночных операциях втрое больше, чем при дневных. На реактивность человека в значительной мере влияют социальные факторы

(инфляция, безработица, война, дефицит продуктов питания и лекарств и т.п.).

Подводя итог сказанному, следует подчеркнуть, что оценка реактивности важна для уточнения механизма возникновения, развития и исхода заболевания, поэтому врач должен уметь оценить особенности индивидуальной реактивности пациента и использовать их при лечении заболевания, уметь изменять реактивность больного в нужном направлении.

6. Влияние на реактивность состояния нервной, эндокринной, иммунной и других систем организма, а также факторов внешней среды.

Роль нервной системы в формировании реактивности и резистентности можно проиллюстрировать простым опытом: животные, находящиеся под наркозом или после введения им кофеина, т.е. на фоне торможения или возбуждения ЦНС, по-разному реагируют на гипоксию. В состоянии зимней спячки (глубокого торможения ЦНС и резкого замедления обмена веществ) животные более устойчивы к лучевой болезни, действию электрического тока, некоторым химическим веществам, инфекции.

Неодинаковой реактивностью обладают люди с различным типом ВНД. Существенный вклад в формирование реактивности и резистентности организма вносят психогенные факторы. Под влиянием внушения у человека может повыситься температура тела, развиться воспаление и даже ложная беременность. Существуют ятрогенные болезни, вызванные словом или действиями врача. Словом можно искалечить или даже убить, но словом можно и вылечить. В некоторых случаях хороший психотерапевт может заменить сильное лекарство. Амбруаз Паре утверждал: «Выживают те, кто хочет жить», а Н.И. Пирогов отмечал в годы войны резкое различие показателей смертности среди раненых у побежденных и победителей.

Удаление коры головного мозга резко меняет реактивность животного. У него легко возникают реакции ложного гнева, немотивированного возбуждения, снижается чувствительность дыхательного центра к гипоксии.

Удаление или повреждение свода гиппокампа и передних ядер миндалевидного комплекса или прехиазмальной области мозга у животных (кошки, обезьяны, крысы) вызывает повышение половых реакций, реакций ложного гнева, резкое снижение условно рефлекторных реакций страха и испуга.

Двустороннее повреждение гипоталамуса оказывает сильное влияние на сон, половое поведение, голод, жажду и другие выражения реактивности животных. Повреждение заднего отдела гипоталамуса вызывает заторможенность поведенческих реакций животных.

Повреждение серого бугра обуславливает дистрофические изменения в легких и желудочно-кишечном тракте (кровоизлияния, язвы, опухоли).

Перерезка спинного мозга у голубей снижает их устойчивость к сибирской язве, вызывает угнетение выработки антител и ослабление фагоцитоза, замедление обмена веществ, падение температуры тела.

Возбуждение парасимпатического отдела вегетативной нервной системы сопровождается увеличением титра антител, усилением антитоксической и барьерной функции печени и лимфатических узлов, увеличением комплементарной активности крови.

Возбуждение симпатического отдела вегетативной нервной системы приводит к выделению адреналина и норадреналина, стимулирующих фагоцитоз, ускоряющих обмен веществ, изменяющих кровообращение и другие функции организма.

Функция эндокринной системы и реактивность. В механизмах формирования реактивности особое значение имеют гипофиз, надпочечники, щитовидная, поджелудочная и половые железы.

Гормоны передней доли гипофиза стимулируют секрецию гормонов коры надпочечников, щитовидной и половых желез. Удаление гипофиза повышает устойчивость животного к гипоксии, а введение экстракта из передней доли гипофиза снижает эту устойчивость. Повторное (на протяжении нескольких дней) введение адренокортикотропного гормона

гипофиза животным перед облучением обуславливает повышение их радиорезистентности.

Удаление надпочечников приводит к резкому снижению сопротивляемости организма к механической травме, физической нагрузке, электрическому току, бактериальным токсинам и другим вредным влияниям среды. Острый дефицит главных адаптивных гормонов — кортикостероидов — приводит к быстрой гибели адреналэктомированных животных или человека в случае тотального повреждения и некроза надпочечников. Кортизол (глюкокортикоид) в больших дозах оказывает противовоспалительное действие, задерживает процессы пролиферации клеток соединительной ткани, подавляет выработку антител.

Гормоны щитовидной железы повышают основной обмен, интенсивность окислительно-восстановительных процессов также, как и глюкокортикоиды, потенцируют адренергические эффекты катехоламинов. На фоне повышенной функции щитовидной железы (при тиреотоксикозе) большинство заболеваний протекают в гиперергической форме с яркими проявлениями ответа острой фазы. Животные после удаления щитовидной железы становятся более устойчивы к гипоксии, что связано с понижением обмена веществ и потребления кислорода, инфекционные процессы у них протекают гипоергически.

У больных сахарным диабетом повышен риск развития заболеваний сердечно-сосудистой и нервной систем, почек.

7. Патологическая реактивность, ее роль в развитии предболезни.

Патологическая реактивность проявляется при действии на организм болезнетворных факторов, вызывающих в организме повреждение и нарушение его гомеостаза. По сути, развитие болезни и есть проявление патологической реактивности, которая выявляется как у отдельных особей, так и у групп и видов животных. Правда, среди ученых по этому поводу существуют разногласия. Например, уничтожение микроорганизмов с помощью антител, системы комплемента, фагоцитоза одни авторы относят к

проявлениям физиологической реактивности, как, впрочем, и многие защитно-приспособительные и компенсаторные реакции, а другие — к проявлениям патологической реактивности. Первые считают, что все полезные изменения в организме при болезни — это физиологические процессы, а все вредные — патологические процессы. Кроме того, существует утверждение о том, что видовая реактивность не может быть патологической, так как она всегда направлена на сохранение вида животных. По-разному трактуются и сами понятия «патологический процесс» и «патологическая реакция». Попробуем задать себе несколько вопросов, типовые *патологические* процессы (воспаление, лихорадка, ответ острой фазы, стресс и другие) — это проявление физиологической или патологической реактивности? Экссудация, эмиграция лейкоцитов, фагоцитоз при воспалении — это реакции патологические или физиологические? Где та грань, за которой фагоцитоз из полезной, защитной реакции становится опасным? Активация анаэробного гликолиза при гипоксии является компенсаторным механизмом, но этот процесс часто приводит к ацидозу и еще большему повреждению клеток. Трудность решения этой проблемы состоит в том, что в живом организме одно и то же изменение часто сразу же несет в себе два противоположных значения — пользу и вред. Уничтожение микроорганизмов путем фагоцитоза часто завершается образованием гнойника и расплавлением тканей. Выработка антител по отношению к патогенным микроорганизмам может привести к развитию аллергии, тяжелых аутоиммунных заболеваний.

8. Резистентность. Виды и основные механизмы резистентности.

Резистентность — это устойчивость организма к патогенным воздействиям.

Резистентность организма к болезнетворным воздействиям выражается в различных формах. Например, кожа и слизистые оболочки представляют собой структуры, препятствующие проникновению микроорганизмов и многих ядовитых веществ в организм. Они осуществляют так называемую

барьерную функцию. Подкожная жировая клетчатка обладает плохой теплопроводностью, для костей и других тканей опорно-двигательного аппарата характерно значительное сопротивление к деформации под влиянием механических воздействий. Приведенные примеры свидетельствуют о резистентности тканей и соответственно организма в целом в зависимости от их строения и свойств, полученных по наследству. Это так называемая первичная резистентность.

Первичная резистентность является наследственной. Ее основой служат морфофункциональные особенности организма, благодаря которым он устойчив к действию экстремальных факторов (одноклеточные организмы и черви устойчивы к радиации, холоднокровные животные — к гипотермии и т.п.). *Наследственный иммунитет* к инфекции обусловлен молекулярными особенностями конституции организма, благодаря которым структуры последнего не могут служить средой обитания данного микроорганизма или на поверхности клеток отсутствуют молекулы адгезии, необходимые для фиксации микроорганизма и возникает химическая некомплементарность между факторами агрессии и их молекулярными мишенями, либо в клетках нет веществ, необходимых для развития микроорганизма, либо есть продукты, которые мешают его развитию. Например, клетки животного поражаются парагриппозным вирусом «сендай» лишь при определенном количестве и порядке расположения на мембране клеток ганглиозидов и при наличии концевых радикалов на сиаловых кислотах; малярийный плазмодий не может размножаться в эритроцитах, содержащих гемоглобин типа 5, поэтому больные серповидно-клеточной анемией имеют наследственную пассивную резистентность к малярии. Благодаря наследственному иммунитету люди не подвержены многим инфекциям животных, а в период эпидемий оспы и чумы некоторые люди не воспринимали инфекцию при прямом контакте с больными.

Наследственная резистентность (в частности иммунитет) может быть абсолютной и относительной. Гонорея — болезнь только человека, и в

эксперименте не удастся заразить гонококком животных. Сибирскую язву кур, к которой в обычных условиях они устойчивы, удастся вызвать на фоне охлаждения.

Вторичная резистентность является приобретенной (например, иммунитет после перенесенных инфекционных заболеваний, после введения вакцин и сывороток). Резистентность к неинфекционным воздействиям приобретается путем тренировок, например к физическим нагрузкам, действию ускорений и перегрузок, гипоксии, низким и высоким температурам и т.д.

Пассивная резистентность организма обеспечивается его барьерными системами (кожа, слизистые оболочки, гематоэнцефалический барьер и т.п.), наличием бактерицидных факторов (соляной кислоты в желудке, лизоцима в слюне), наследственным иммунитетом.

Активная резистентность обеспечивается включением защитно-приспособительных и компенсаторных механизмов, к которым относятся эмиграция лейкоцитов, фагоцитоз, выработка антител, обезвреживание и выведение токсинов, выделение гормонов стресса, изменения кровообращения и дыхания, лихорадка, синтез белков острой фазы печени, усиление лейко- или эритропоэза и др.

Реактивность и резистентность взаимосвязаны, но не всегда однонаправлены. Например, у детей до 3 мес, находящихся на грудном вскармливании, снижена реактивность, но повышена резистентность к некоторым инфекциям, так как они получили антитела от матери. У новорожденного животного по отношению к гипоксии — низкая реактивность и высокая резистентность, а у взрослого животного — наоборот. При проведении хирургических вмешательств с помощью наркоза понижают реактивность и одновременно повышают резистентность больного к травме. В период зимней спячки у животных снижена реактивность, но повышена резистентность ко многим внешним факторам. В то же время, у стариков гипергически протекает большинство заболеваний, но и ре-

зистентность при этом низкая. При агаммаглобулинемии, ВИЧ инфицировании у больных резко снижена иммунологическая и повышена неспецифическая реактивность, но при этом остается очень низкой резистентность к инфекции.

9. Взаимосвязь реактивности и резистентности. Пути направленного изменения индивидуальной реактивности и повышения резистентности.

Между реактивностью и резистентностью существует сложная взаимосвязь. Возможны разные ее варианты.

1. Увеличение реактивности вызывает повышение активной резистентности. Например, при повышении температуры тела увеличивается образование антител, что повышает активную резистентность к инфекциям.

2. Увеличение реактивности вызывает уменьшение активной резистентности. Так, увеличение образования антител может быть причиной аллергии, при которой уменьшается устойчивость организма к действию веществ антигенной природы.

3. Уменьшение реактивности приводит к уменьшению активной резистентности. Например, уменьшение образования антител уменьшает активную резистентность к инфекциям.

4. Уменьшение реактивности сопровождается увеличением пассивной резистентности. Так, при гипотермии увеличивается пассивная резистентность к инфекциям, интоксикациям и действию других патогенных факторов (например, у животных во время зимней спячки).

Тестовые задания

Укажите правильный ответ

1. ПРАВИЛЬНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ «РЕАКТИВНОСТЬ» - ЭТО

- 1) свойство тканей отвечать защитно-приспособительными реакциями на патогенные воздействия
- 2) свойство целостного организма отвечать изменениями жизнедеятельности на различные воздействия окружающей среды
- 3) свойство клеток отвечать на раздражитель

2. ПРАВИЛЬНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ «РЕЗИСТЕНТНОСТЬ» - ЭТО

- 1) устойчивость клеток к действию патогенных факторов окружающей среды
- 2) это способность организма отвечать защитно-приспособительными реакциями на патогенные воздействия
- 3) устойчивость организма к патогенным воздействиям окружающей среды

3. К МЕХАНИЗМАМ АКТИВНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА ОТНОСИТСЯ

- 1) эмиграция лейкоцитов и фагоцитов
- 2) барьерные функции кожи и слизистых оболочек
- 3) гемато-энцефалический барьер

4. ПРИЗНАКИ, ХАРАКТЕРНЫЕ ДЛЯ АСТЕНИЧЕСКОГО ТИПА КОНСТИТУЦИИ ЧЕЛОВЕКА

- 1) высокий рост, узкая грудная клетка, склонность к гипогликемии
- 2) склонность к ожирению, широкая грудная клетка,
- 3) низкий рост, склонность к гипергликемии

5. ФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ ВЫШЕ ПРИ КОНСТИТУЦИОНАЛЬНОМ ТИПЕ

- 1) астеническом
- 2) нормостеническом
- 3) гиперстеническом

6. ФУНКЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ВЫШЕ ПРИ КОНСТИТУЦИОНАЛЬНОМ ТИПЕ

- 1) астеническом
- 2) нормостеническом
- 3) гиперстеническом

7. КОНСТИТУЦИОНАЛЬНОМУ ТИПУ ПО И.П. ПАВЛОВУ «СИЛЬНЫЙ, УРАВНОВЕШЕННЫЙ, ПОДВИЖНЫЙ» СООТВЕТСТВУЕТ КОНСТИТУЦИЯ ПО ГИППОКРАТУ

- 1) холерик
- 2) флегматик
- 3) сангвиник
- 4) меланхолик

Часть 2 –(1,5 часа)

Цель: Изучить возможность изменения реактивности организма под влиянием факторов внешней среды.

Опыт 1. Изменение устойчивости организма к гипоксии под влиянием дозированной физической нагрузки.

Методика: Опыт ставится на 3 крысах одинакового веса. Две подопытные крысы плавают в аквариуме, одна 10-, другая 20-минут. Сразу после плавания подопытные и контрольная крысы, помещаются в отдельные стеклянные банки, имеющие одинаковый объем. Банки одновременно герметично закрываются. Отмечают время начала опыта и время наступления признаков гипоксии: регистрируют частоту и характер дыхательных движений, окраску кожных покровов, двигательную активность, время появления одышки и судорог.

На основании полученных данных сделать вывод об изменении реактивности под влиянием дозированной физической нагрузки, отметить роль дозированной физической нагрузки на изменение устойчивости организма к гипоксии.

Занятие 4 по теме: «Влияние эндогенных факторов на реактивность организма».

Цель: Изучить возможность изменения реактивности организма под влиянием факторов внешней среды.

Часть 1-(2 часа)

Вопросы для обсуждения

1. Понятие «иммунологическая реактивность».
2. Иммунитет и его место в патологии.
3. Иммунологическая толерантность. Виды и механизмы формирования.
4. «Гомологическая» болезнь.
5. Основные механизмы резистентности к инфекционным и неинфекционным заболеваниям.
6. Иммунодефицитные состояния. Первичные и вторичные иммунодефициты.

7. Этиология и патогенез синдрома приобретенного иммунодефицита

Тестовые задания

Укажите правильный ответ

1. К ГЕННЫМ НАСЛЕДСТВЕННЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ ОТНОСЯТ
 - 1) синдром Клайнфельтера
 - 2) болезнь Дауна
 - 3) фенилкетонурию
 - 4) синдром трисомии-Х

2. НАСЛЕДСТВЕННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩЕЕСЯ СИНТЕЗОМ АНОМАЛЬНОГО БЕЛКА
 - 1) гемофилия А
 - 2) гемофилия В
 - 3) серповидноклеточная анемия
 - 4) гемофилия С

3. СИНДРОМ, КОТОРЫЙ СВЯЗАН С НАРУШЕНИЕМ РАСХОЖДЕНИЯ АУТОСОМНЫХ ХРОМОСОМ
 - 1) синдром Дауна
 - 2) синдром Клайнфельтера
 - 3) синдром трисомии-Х
 - 4) синдром Тернера-Шерешевского

4. КАРИОТИП, ХАРАКТЕРНЫЙ ДЛЯ СИНДРОМА КЛАЙНФЕЛЬТЕРА, СОСТОИТ ИЗ СЛЕДУЮЩЕГО НАБОРА ХРОМОСОМ:
 - 1) 22 пары аутосом + ХО
 - 2) 23 пары аутосом + ХХ
 - 3) 22 пары аутосом + ХХУ
 - 4) 23 пары аутосом + УО

5. К НАСЛЕДСТВЕННЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ, СЦЕПЛЕННЫМ С ПОЛОМ, ОТНОСИТСЯ
 - 1) алкаптонурия
 - 2) полидактилия
 - 3) гемофилия
 - 4) некоторые формы сидеробластных анемий

6. НАСЛЕДСТВЕННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ, КОТОРОЕ ОТНОСИТСЯ К ХРОМОСОМНЫМ
 - 1) гемофилия
 - 2) алкаптонурия
 - 3) синдром Дауна
 - 4) серповидноклеточная анемия

1. Понятие «иммунологическая реактивность».

Специфическая иммунологическая реактивность — это способность организма отвечать на действие антигенов выработкой антител или комплексом клеточных и гуморальных реакций, специфичных по отношению к этому антигену, т.е. это реактивность иммунной системы. Это понятие объединяет ряд взаимосвязанных явлений:

1) невосприимчивость человека и животных к инфекционным болезням, или иммунитет в собственном смысле слова;

2) реакции биологической несовместимости тканей:

а) гетерогенные, или филогенные, — при попадании тканей животных одного вида в организм другого вида (например, при введении лошадиной сыворотки кролику);

б) изогенные — при попадании тканей животного одной иммунологической группы в организм животного другой иммунологической группы в пределах данного вида (например, переливание иногруппной крови человеку, трансплантация органов):

в) индивидуальные — при попадании тканей одного животного в организм другого в пределах одного и того же вида и иммунологической группы, при образовании в организме патологически измененных тканей (опухоли, экссудаты и пр.);

г) реакции взаимодействия эмбриональных тканей с тканями взрослого организма или друг с другом;

3) реакции повышенной чувствительности (анафилаксия и аллергия);

4) явления привыкания к ядам различного происхождения.

Ее виды: иммунитет, аллергия, аутоиммунные заболевания, иммунодефицитные и иммунодепрессивные состояния, иммунопролиферативные заболевания.

Объединяют все эти явления следующие признаки:

1. Все указанные явления и реакции возникают в организме при попадании в него «чужеродных» живых существ (микробы, вирусы),

нормальных или болезненно измененных тканей, денатурированных белков, различных антигенов, токсинов, алкалоидов и пр. Особое место занимают реакции между эмбриональными тканями, чужеродность которых друг другу определяется стадией развития эмбриона.

2. Эти явления и реакции в широком понимании относятся к реакциям биологической защиты, направленной на сохранение и поддержание антигенного гомеостаза, устойчивости, состава и свойств каждого отдельного целостного организма. Даже тяжелые реакции повышенной чувствительности в виде анафилактического шока сопровождаются разрушением и очищением организма от вызвавшего агента.

3. В механизме подавляющего большинства самих реакций существенное значение имеют процессы взаимодействий антигенов с антителами.

2. Иммуитет и его место в патологии.

Учение об иммунитете сложилось в конце прошлого века на основе многовековых поисков путей противостояния инфекциям. Решающую роль в формировании этого учения сыграли работы Л. Пастера, который создал и теоретически обосновал подходы к специфической профилактике инфекционных заболеваний (70—80-е годы XIX в.). Слово «immunitas», от которого произошло название новой науки, означает освобождение от обязанностей (например, от уплаты налогов) или юридическую неприкосновенность личности. Первоначально иммунитет рассматривался только как состояние устойчивости к инфекционным заболеваниям. Позже это понятие расширилось, и в настоящее время с ним связывают способность организма сохранять свою биологическую индивидуальность и отражать биологическую агрессию в двух ее основных проявлениях — внешней (в форме инфекций) и внутренней (в виде злокачественных опухолей).

Общепринятым является представление, что возникновение механизмов иммунитета в ходе эволюции послужило ответом на повышение опасности инфицирования многоклеточных организмов патогенами, а также

развития в них злокачественных новообразований вследствие мутаций соматических клеток. Механизмы иммунитета явились формой защиты против этих форм биологической агрессии. Кроме того, иммунные механизмы обеспечивают удаление из организма белков, измененных в процессе жизнедеятельности и при патологических процессах. Весь этот комплекс реакций определяет гомеостатическую функцию иммунитета, его роль в поддержании биологической индивидуальности многоклеточных организмов.

Таким образом, иммунная защита, основываясь на мобилизации нормальных механизмов, проявляется в условиях, связанных с угрозой развития патологии (инфекций, опухолей). Кроме того, иммунная система сама по себе может быть объектом или источником патологических процессов (иммунопатология). В связи с этим некоторые аспекты иммунологии уместно рассматривать в рамках патологической физиологии.

3. Иммунологическая толерантность. Виды и механизмы формирования.

Иммунологическая толерантность – состояние специфической иммунологической ареактивности по отношению к определенному антигену, вызванное предшествующим контактом с этим антигеном. Способность к иммунному ответу на другие антигены сохранена.

Иммунологическая толерантность – активный процесс, при котором контакт с антигеном (толерогеном) вызывает специфическое элиминирование клонов лимфоцитов, специфичных к соответствующим антигенам, или индукция их устойчивой анергии. В индукции толерантности участвуют лимфоциты Т-супрессоры, подавляющие иммунокомпетентные лимфоциты. Типы иммунологической толерантности – естественная или врожденная, приобретенная или искусственная. Искусственная иммунологическая толерантность формируется в эксперименте на животных в определенные периоды онтогенеза в результате отрицательной селекции клонов Т-лимфоцитов.

4. «Гомологическая» болезнь.

Гомологическая болезнь (Рант-болезнь) – болезнь, обусловленная иммунологической реакцией трансплантат против хозяина. Наблюдается при трансплантации аллогенных иммунокомпетентных лимфоцитов донора реципиенту, иммунная система которого значительно ослаблена предшествующей рентгено- или химиотерапией.

5. Основные механизмы резистентности к инфекционным и неинфекционным заболеваниям.

Основные механизмы формирования резистентности к инфекционным заболеваниям является иммунитет. Например, после перенесенных инфекционных заболеваний, после введения вакцин и сывороток. Резистентность к неинфекционным воздействиям приобретается путем тренировок, например, к физическим нагрузкам, действию ускорений и перегрузок, гипоксии, низким и высоким температурам и т.д.

6. Иммунодефицитные состояния. Первичные и вторичные иммунодефициты.

Как и любые системы организма, иммунная система подвержена патологическим процессам. Выделяют четыре основных типа иммунопатологии:

- иммунная недостаточность (иммунодефициты) вследствие дефектов развития или действия повреждающих факторов;
- гиперчувствительность, или измененная реактивность, основной формой которой является аллергия;
- аутоиммунная патология;
- опухоли иммунной системы, прежде всего лимфопролиферативные процессы.

Иммунодефициты *разделяют* на две группы — *первичные* (врожденные), как правило, имеющие наследственную природу, и *вторичные* (приобретенные), вызванные различными воздействиями, как эндогенными (болезни), так и экзогенными (действием агрессивных физических и хи-

мических факторов). Наиболее характерным клиническим проявлением иммунодефицитов служит высокая подверженность заболеваниям, вызываемым микроорганизмами, в частности простудным; для иммунодефицитных состояний характерна связь инфекционных заболеваний с оппортунистическими агентами (т.е. сапрофитами, в норме непатогенными). При некоторых формах иммунодефицитов повышается риск развития опухолей.

Первичные иммунодефициты

Группу первичных иммунодефицитов образуют заболевания, в основе которых лежит наследственно обусловленная дефектность структуры и функционирования иммунной системы, которая проявляется в нарушении иммунной защиты.

Как правило, в основе первичных иммунодефицитов лежит генетически обусловленный блок развития клеток иммунной системы или выпадение важных иммунных процессов вследствие дефекта определенных молекул, например, ферментов или мембранных структур.

Первичные иммунодефициты можно разделить по преобладающему типу поражений звеньев иммунной системы на 3 типа:

- комбинированные иммунодефициты;
- иммунодефициты с преимущественным поражением клеточного иммунитета;
- преимущественно гуморальные иммунодефициты.

К первым относят заболевания, в основе которых лежат генетические дефекты, затрагивающие различные линии дифференцировки лимфоцитов, а также ранние этапы их развития, общие для Т- и В-линий. Во вторую группу входят иммунодефициты, при которых нарушается развитие Т-клеток и страдают опосредуемые ими реакции клеточного иммунитета; к этой же группе относятся дефекты фагоцитирующих клеток. В группу гуморальных иммунодефицитов включают патологию, в основе которой лежит нарушение

развития В-клеток и Т-хелперов гуморального ответа, а также патологию компонентов комплемента.

В последние годы выясняются молекулярные основы поражения при первичных иммунодефицитах. Одной из первых была расшифрована природа комбинированных иммунодефицитов, связанных с недостаточностью ферментов пуринового метаболизма. Известны варианты таких дефектов, обусловленные мутациями генов, кодирующих аденозиндезаминазу и пуриноклеотидфосфорилазу. Основой другой формы тяжелого комбинированного иммунодефицита, затрагивающего Т- и В-ростки лимфопоэза, служит дефект процесса перестройки генов антиген распознающих рецепторов, связанный с отсутствием ферментов рекомбиназ, которые катализируют этот процесс.

Очень разнообразен спектр генетически обусловленных нарушений выработки антител. Их причиной может быть, как поражение В-лимфоцитов (их развития или экспрессии генов иммуноглобулинов), так и дефектность Т-клеток (ослабление хелперной активности). Примером первого рода может служить агаммаглобулинемия Брутона, сцепленная с Х-хромосомой. Ее основой являются мутации гена, детерминирующего фермент тирозинкиназу, которая связана с антигенраспознающим рецептором В-лимфоцитов. Отсутствие этой тирозинкиназы делает невозможным развитие В-лимфоцитов уже на самых ранних стадиях.

Вторичные, или приобретенные, иммунодефициты – это нарушения иммунной защиты организма, развивающиеся в постнатальном периоде вследствие действия внешних или внутренних факторов. Фактически эти иммунодефициты лишены самостоятельности и рассматриваются как состояния, сопутствующие известным заболеваниям или действию повреждающих факторов.

Роль наследственного фактора в развитии вторичных иммунодефицитов не исключается, поскольку чувствительность иммунной системы к действию факторов, вызывающих формирование

иммунодефицитных состояний, варьирует часто и зависит от наследственности. Однако наследственные факторы сами по себе, бездействия индуктора, недостаточны для проявления вторичного иммунодефицита.

Вторичные иммунодефицитные состояния чрезвычайно широко распространены: в большей или меньшей степени отклонения в иммунной системе сопутствуют всем заболеваниям, особенно вирусным, ряду эндокринных и метаболических поражений и т.д. Они проявляются при действии большинства экстраординарных внешних агентов (классический пример — пострадиационный иммунодефицит), в том числе неблагоприятных экологических факторов. Известны физиологические иммунодефициты, свойственные раннему постнатальному и старческому возрастам, а также иммунодефициты, связанные со стрессом. Главное проявление вторичных (как и первичных) иммунодефицитов состоит в понижении устойчивости к инфекционным агентам, в частности к оппортунистическим, со склонностью к хронизации воспалительных процессов. В ряде случаев регистрируется повышение частоты развития злокачественных опухолей

7. Этиология и патогенез синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД).

Особый вид вторичного иммунодефицита – это ВИЧ – инфекция, которая приводит к развитию синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД). Вызывается РНК-вирусом двух типов. Благодаря особому белку (gp 120) вирус соединяется с CD4-маркером, проникает в Т-лимфоцит, встраивается в геном хозяина и способствует синтезу новых вирионов. В начале заболевания следует фаза острой вiremии, которая сопровождается освобождением цитокинов и активацией клеток иммунной системы, в клетках которой продолжает медленно размножаться. В этом периоде прогрессивно снижается количество CD4-лимфоцитов и нарушается их функция. Вирус персистирует в лимфоузлах, вызывая лимфаденопатию.

Когда уровень лимфоцитов достигает критической точки развивается СПИД-ассоциированный комплекс.

Часть 2 –(1,5 часа)

Цель занятия (часть 2): Изучить проявления эндогенных механизмов реактивности и их изменения при патологии.

Опыт 1. Влияние видовой реактивности на устойчивость организма к гипоксии.

Методика: В отдельные стеклянные банки, имеющие одинаковый объем, помещаются лягушка и мышь. Банки одновременно герметично закрываются. Отмечают время начала опыта и время наступления признаков гипоксии: регистрируют частоту и характер дыхательных движений, двигательную активность, время появления одышки и судорог.

Результаты опыта запротоколировать. На основании полученных данных сделать вывод о роли видовой реактивности в устойчивости организма к патогенным воздействиям.

Опыт 2. Влияние возраста на устойчивость крыс к пониженному содержанию кислорода во вдыхаемом воздухе.

Методика: Опыт ставится на взрослой крысе и двух новорожденных крысятах, одному из которых (подопытному) вводят внутрибрюшинно 0,3 мл 1% раствора монооксидной кислоты. Через 15 мин взрослую крысу и обоих новорожденных крысят помещают в банку, которую герметично закрывают пробкой. Желательно крысят предохранить от взрослой крысы, например, посадить в коробочку из проволочной сетки или в другую банку такого же объема.

Отмечают время начала опыта, регистрируют частоту и характер дыхательных движений, двигательную активность, окраску кожных покровов, время появления одышки и судорог. Наблюдение прекращают в момент появления судорог у взрослой крысы.

Результаты опыта запротоколировать. На основании полученных данных сделать вывод о роли возраста на устойчивость организма к гипоксии.

Опыт 3. Зависимость реактивности и резистентности организма от функционального состояния нервной системы.

Методика. Эксперимент проводится на трех мышах. Первая мышь интактная (контрольная). Второй мышке подкожно ввести кофеин (0,3-0,4 мл 1% раствора). Третьей мышке подкожно ввести рометар (доза по инструкции). Каждую мышь поместить в герметические сосуды, равные по объему. Отметить время наступления признаков гипоксии.

Результаты опыта запротоколировать. На основании полученных данных сделать вывод о зависимости реактивности и резистентности животного к гипоксии от исходного состояния нервной системы.

Опыт 4. Влияние на реактивность организма нарушений кислотно-щелочного равновесия.

Методика: После определения и регистрации исходного ритма сердечных сокращений фиксированной лягушке в брюшную вену ввести 0,5 мл 1:10000 раствора адреналина с одновременной регистрацией изменений ритма сердечных сокращений, а затем после нормализации ритма в брюшную вену ввести 0,5 мл 0,5% раствора молочной кислоты и вновь инъецировать раствор адреналина в прежней дозе. Сравнить реакцию на адреналин до и после изменения кислотно-щелочного равновесия в организме.

На основании полученных данных сделать вывод об изменении реактивности организма на фоне нарушения кислотно-щелочного равновесия.

Занятие 5 по теме: «Патофизиология острого повреждения клетки»

Цель: Изучить типовые механизмы повреждения, адаптации и гибели клетки»

Часть 1-(2 часа)

Вопросы для обсуждения

1. Этиология повреждения клетки. Повреждение клетки после первичного специфического воздействия.
2. Общие неспецифические ответы клетки на повреждение.
3. Обратимые и необратимые повреждения клетки (паранекроз, некробиоз, некроз, апоптоз). Общие проявления необратимых повреждений клеток.
4. Механизмы нарушений барьерной функции биологических мембран.
5. Причины и механизмы свободнорадикального некробиоза клетки. Клеточные системы антиоксидантной защиты (антиоксиданты водной и липидной фазы).
6. Причины и механизмы нарушений структуры и функции митохондрий. Механизмы развития гипоксического некробиоза клетки.
7. Причины, механизмы и последствия повреждения эндоплазматического ретикулума клетки.
8. Причины, механизмы и последствия изменений активности мембранных ферментов и рецепторов клетки.

Причины, механизмы и последствия повреждения генетического аппарата клетки.

Тестовые задания.

Укажите правильный ответ

1. ОДИН ИЗ МЕХАНИЗМОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТКИ - ЭТО
 - 1) повышение сопряженности процесса окислительного фосфорилирования
 - 2) повышение активности ферментов системы репарации ДНК
 - 3) усиление свободнорадикального окисления липидов, выход лизосомальных ферментов в гиалоплазму
2. ПРИЧИНА ГИПЕРГИДРАТАЦИИ КЛЕТКИ ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ - ЭТО
 - 1) уменьшение активности Na^+/K^+ - АТФазы, увеличение

внутриклеточного осмотического давления

- 2) уменьшение активности гликогенсинтетазы
- 3) увеличение активности фосфофруктокиназы
- 4) уменьшение активности фосфолипазы С

3. НЕФЕРМЕНТНЫЙ ФАКТОР АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ КЛЕТОК ПРЕДСТАВЛЕН

- 1) ионами двухвалентного железа
- 2) глюкуронидазой
- 3) витамином Е

4. УВЕЛИЧЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ СВОБОДНОГО ИОНИЗИРОВАННОГО КАЛЬЦИЯ В КЛЕТКАХ ВЫЗЫВАЕТ:

- 1) активацию фосфолипазы С
- 2) активацию ПОЛ
- 3) увеличение выхода K^+ из клетки

5. ОРГАНЕЛЛЫ, ЗАЩИЩАЮЩИЕ КЛЕТКУ ОТ ЧРЕЗМЕРНОГО НАКОПЛЕНИЯ В НЕЙ ИОНИЗИРОВАННОГО КАЛЬЦИЯ

- 1) лизосомы, рибосомы
- 2) митохондрии, саркоплазматический ретикулум
- 3) ядро, аппарат Гольджи

6. ИОНЫ, ГЛАВНЫМ ОБРАЗОМ, АКТИВИРУЮЩИЕ В ПОВРЕЖДЕННОЙ КЛЕТКЕ МЕМБРАНОСВЯЗАННЫЕ ФОСФОЛИПАЗЫ

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

1. Этиология повреждения клетки.

Клетка — структурная и функциональная основа всех живых организмов. Ее повреждение лежит в основе инициации любого патологического процесса. Различные этиологические факторы вызывают или непосредственное повреждение клетки, или опосредованное за счет активации ряда систем (нервной, эндокринной, кровообращения).

Причинами обратимого поражения и гибели клетки является воздействие чрезвычайного физического, химического, биологического фактора (экзо- или эндогенного происхождения). Одной из чрезвычайно

важных причин, является гипоксия, нарушающая аэробное окисление. К гипоксии может привести нарушение кровоснабжения (ишемия) в результате атеросклероза, тромбоза. Еще одной причиной развития может служить снижение оксигенации крови при кардиореспираторном поражении. Третья причина потеря кислороднесущей способности гемоглобина (например, при отравлении CO). К непродолжительной гипоксии клетка может адаптироваться, тяжелая и длительная ведет к гибели клеток. Игруют роль в гибели клеток физические воздействия - действие температуры, внезапное изменение давления, механическая травма, электроток и радиация. Химические агенты и лекарства могут продуцировать поражение клеток как непосредственно, так и путем расстройства внутриклеточного гомеостаза. Поражение будет зависеть от агрессивности агента, его дозы и химической активности. Это клеточные яды, соли тяжелых металлов, инсектициды, лекарства в передозировке, факторы окружающей среды, алкоголь, наркотики. Важную роль отводят биологическим и инфекционным агентам от вирусов до паразитов, и аутоиммунных реакций. Определена роль генетических нарушений, например гемоглобинопатии, синдром Дауна. И выдвигается как причина поражения нарушение питания с дефицитом витаминов, белков и(или) избытком липидов.

Первичное специфическое воздействие повреждающего фактора направлено на конкретные молекулярные структуры клеток (ДНК, РНК, белки липиды, полисахариды). Специфические повреждения в клетке характерны только для повреждения этими факторами (малярийный плазмодий размножается в клетке, повреждая ее целостность, цианиды блокируют цитохромы дыхательной цепи и т.п.).

2. Общие неспецифические ответы клетки на повреждение.

Первичные нарушения могут вызвать вторичные или общие нарушения в клетке. Такими общими механизмами являются: 1) нарушение энергетического обмена; 2) нарушение целостности мембраны клетки, ее

ферментов и рецепторов; 3) нарушение водно-электролитного баланса; 4) нарушение генома клетки. Нарушение этих структур ведет к запуску каскада механизмов, которые приводят к ответу клетки на повреждение. В зависимости от силы и продолжительности действия повреждающего фактора можно различить несколько стадий клеточного ответа. При относительно слабых воздействиях развивается стадия паранекроза (обратимое повреждение клеток), то есть, после прекращения действия фактора клетка восстанавливает свою жизнедеятельность. Практически у всех клеток при действии на них резко увеличивается проницаемость мембраны для ионов, в частности кальция, и активируются различные внутриклеточные системы (протеинкиназы, фосфолипазы, системы синтеза белков, фосфодиэстеразы, циклические нуклеотиды, аденилатциклазы, сократительный аппарат), все это направлено на компенсацию нарушений на уровне клетки и всего организма. Паранекроз внешне проявляется в вакуолизации, помутнении цитоплазмы, возникновении грубодисперсных осадков, усилении прокрашивания красителями.

Особенностью развития патологических изменений клеток на воздействие различных агентов является их идентичность, что позволило выдвинуть теорию о неспецифической реакции клеток на повреждение, то есть, ответ клеток по ряду показателей остается одинаковым. Это:

- уменьшение дисперсности коллоидов ядра и цитоплазмы;
- увеличение вязкости цитоплазмы;
- увеличение сродства цитоплазмы и ядра к красителям;
- увеличение клеточной проницаемости;
- повышение кислотности цитоплазмы;
- появление флюоресценции;
- нарушение многих клеточных функций.

Причины такого стереотипа в том, что сами молекулярно-клеточные механизмы повреждения сходны, даже если вызвавшие их причины разные.

При сильном и длительном воздействии наступают необратимые последствия - стадия некробиоза, состояния между жизнью и смертью, которая заканчивается некрозом клетки и ее аутолизом или же включением механизмов апоптоза.

3. Обратимые и необратимые повреждения клетки (паранекроз, некробиоз, некроз, апоптоз). Общие проявления необратимых повреждений клеток.

Процессы, предшествующие гибели клетки, и представляющие собой начальные, обратимые стадии ее повреждения, именуется паранекрозом. Указывается ряд специфических признаков паранекроза, включая внутриклеточный ацидоз, исчезновение гранул гликогена, набухание клеток и потерю ими калия и фосфатов, усиленную люминисценцию клеточных ядер, диффузное распределение суправитальных красителей в цитоплазме и ядре. Если воздействие на клетку продолжается, то возникает следующее. Глубокая, частично необратимая стадия повреждения клетки, непосредственно предшествующая моменту ее смерти, именуется некробиозом. Некробиоз состояние клетки называемое «между жизнью и смертью», которое приводит к некрозу клеток и их аутолизу. По цитологическим критериям клетку принято считать погибшей, если в ней отмечены конденсация ядра (кариопикноз) с последующим его растворением (кариолизис) или распадом на конденсированные глыбки (кариорексис), а также набухание митохондрий и образование в них белково-кальциевых депозитов с утратой внутренней мембраны. С биохимической точки зрения клетка считается погибшей с момента полного прекращения ею производства свободной энергии. Посмертные изменения необратимого характера, заключающиеся в постепенном ферментативном разрушении клетки и денатурации ее белков, называются некрозом. Некроз это всегда результат повреждения клеток, исход некробиоза. В исходе некробиоза важным обязательным компонентом некроза служат посмертный аутолиз клетки и массивное освобождение при некрозе

медиаторов, запускающих перифокальную реакцию ткани на некроз, выраженную в форме воспаления. Некробиоз (или по-другому, насильственная гибель) возникает как следствие лишения клеток источников питания и кислорода или необратимого подавления важнейших метаболических путей химическими или физическими факторами.

При развитии местной воспалительной реакции в патологический процесс вовлекаются защитные реакции целостного организма. Системные ответы на повреждение получили название ответа острой фазы (ООФ). Важнейшие проявления ООФ обусловлены вовлечением в развитие патологического процесса защитных и регуляторных систем организма (нервной, эндокринной, иммунной, кроветворной). Запускается ООФ медиаторами, которые секретируются клетками, которые участвуют в воспалительном ответе: моноцитами, макрофагами, нейтрофилами, лимфоцитами, клетками эндотелия кровеносных сосудов, фибробластами и др. Медиаторами ООФ являются цитокины: ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , интерферон γ и др., которые поступая в кровоток из места повреждения клеток вызывают системные реакции. В частности, цитокины, взаимодействуя с нейронами центра терморегуляции вызывают лихорадку, действуя на гипофиз запускают стресс-реакцию, в печени стимулируют синтез белков острой фазы, в костном мозге – продукцию клеток крови, в иммунной системе – активацию лимфоцитов.

Несмотря на многообразие повреждающих факторов, в основе всего лежат молекулярно-клеточные изменения, обнаруживаемые при гибели у всех клеток. Принципиально важно различать гипоксическое повреждение клетки, механизм которого запускается любыми воздействиями, вызывающими более или менее продолжительное кислородное голодание. Второй, свободно-радикальное повреждение клетки, при котором она может подвергаться разрушению без гипоксии или даже в условиях избытка кислорода.

Смерть клетки не всегда является признаком патологии. Развитие организма требует в ряде случаев удаления клеток одного типа (например, эмбриональных) и замены их другими. Запрограммированная смерть клетки называется апоптозом и связана она с запуском синтеза ферментов, разрушающих клеточные структуры, под влиянием внешнего сигнала. В разных случаях этим сигналом служат различные вещества, например, определенные гормоны или их отсутствие. Импульсом могут быть сигналы с поврежденных митохондрий. Выделяют следующие основные процессы, при которых происходит гибель по типу апоптоза: - устранение клеток в раннем онтогенезе; - физиологическая инволюция и уравнивание митозов в зрелых тканях; - реализация процессов атрофии и регрессия гиперплазии; - суицид мутантных и пораженных вирусами клеток; - клеточная гибель после слабого воздействия агентов. Апоптоз – генетически управляемый процесс, который может быть включен различными пусковыми сигналами без какого-либо существенного предварительного повреждения исполнительного аппарата клетки (например, у стареющих клеток). Важно то, что при неспособности вступить в апоптоз возникает неограниченно пролиферирующий клон клеток, что ведет к серьезным нарушениям в многоклеточном организме и наблюдается, например, при лейкозах.

В норме к апоптозу приводит ряд стадий:

- связывание сигнальной молекулы с рецептором на поверхности клетки;
- запуск каскада реакций внутриклеточной сигнализации;
- активация синтеза деструктивных ферментов, в частности эндонуклеаз, которые гидролизуют нуклеиновые кислоты;
- нарушение функционирования клетки;
- аутолиз.

4. Механизмы нарушений барьерной функции биологических мембран.

При изучении патогенных воздействий на отдельные клетки и их органеллы выяснено, что, в конечном счете, существует четыре процесса, которые непосредственно обуславливают нарушение целостности липидного бислоя и потерю мембранами клетки своих свойств:

- перекисное окисление липидов;
- действие мембранных фосфолипаз;
- механическое (осмотическое) растяжение мембраны;
- адсорбция на бислое полиэлектролитов, включая некоторые белки и пептиды.

Одной из важных причин, приводящих к нарушению целостности липидного слоя мембран и потере ее свойств является гидролиз мембранных фосфолипидов различными ферментами (фосфолипазы типа А). Они гидролизуют эфирные связи в молекуле фосфолипида, при этом образуется свободная жирная кислота (СЖК) и лизофосфолипид (ЛФ). Фосфолипазы присутствуют в пищеварительном соке поджелудочной железы, и практически во всех мембранных структурах клетки (митохондрии, лизосомы, плазматические мембраны), но в мембранах они находятся в малоактивном состоянии. Это из-за того, что фосфолипазы плохо гидролизуют фосфолипиды неповрежденного липидного бислоя и фосфолипазы активируются ионами кальция и ингибируются ионами магния (а в цитоплазме мало кальция и относительно много магния). Увеличение проницаемости мембраны при повреждении клетки или при открывании кальциевых каналов (возбуждение клетки), также как и выключение насосов за счет недостатка в клетке АТФ приводят к увеличению кальция в цитоплазме.

Некоторое повышение Ca^{2+} считается нормальным механизмом регуляции внутриклеточных процессов, потому что Ca^{2+} является вторичным посредником при действии многих медиаторов, гормонов и при электрическом возбуждении ряда клеток. Умеренная активация фосфолипазы A_2 также нормальное физиологическое явление, потому что

она является первым звеном каскада арахидоновой кислоты. Повышенное количество ионов Ca^{2+} в цитоплазме и активация фосфолипаз приводят к потере мембранами их барьерных свойств и нарушению функционирования клетки в целом. Повреждение фосфолипазами играет одну из главных ролей в повреждении при гипоксии.

Эйкозаноиды (продукты каскада арахидоновой кислоты) представляют собой медиаторную систему острой клеточной реакции на повреждение.

Их синтез идет по схеме:

Повреждение мембраны \rightarrow просеринэстераза \rightarrow активная серинэстераза (СЭ) \rightarrow СЭ+Са+метилтрансфераза \rightarrow действие на фосфатидилсерин \rightarrow фосфатидилхолин (ФХ),

ФХ+ фосфолипаза А2 (ФЛ А2) \rightarrow арахидоновая кислота ;

или же

Диацилглицерин (мембранный фосфолипид) + ФЛ С \rightarrow арахидоновая кислота,

Метаболизм эйкозаноидов из арахидоновой кислоты идет следующим образом:

Арахидоновая кислота \rightarrow воздействие ЦОГ \rightarrow простаноиды (простагландины, тромбксаны),

Арахидоновая кислота \rightarrow липоксигеназа (ЛОГ) \rightarrow лейкотриены.

Биологические мембраны вместе с элементами цитоскелета формируют ультраструктуру протоплазмы, выполняют множество функций. Нарушение даже одной из них может привести к изменению жизнедеятельности и к гибели клетки. Наиболее тяжелые последствия вызывает повреждение липидного бислоя (так как он образован двумя слоями липидных молекул), который выполняет две основные функции - барьерную и структурную. В нормальной клетке срединная часть липидного бислоя представляет собой пленку из углеводородных хвостов фосфолипидных молекул. Она практически непроницаема для ионов и

водорастворимых молекул углеводов, аминокислот, белков, нуклеотидов. В тоже время липидный бислой формирует в клетке особую жидкую фазу. На поверхности раздела липидной и водной фаз находятся многочисленные ферменты, субстраты биохимических реакций, клеточные белковые рецепторы, гликолипиды и гликопротеиды. До 80% белков встроены в мембраны или связаны с поверхностью. Вообще от свойств липидной фазы мембраны (вязкость, поверхностный заряд, полярность) зависит работа ферментов и рецепторов.

Повреждение этого сплошного барьера приводит к нарушению регуляции внутриклеточных процессов и тяжелым расстройствам клеточных функций. Для наружных мембран характерно наличие гликокаликса, образованного из гликопротеидов и гликолипидов, он выполняет функции клеточной адгезии, способности к фагоцитозу и агглютинации, повреждение помимо прочего вызывает изменения иммунных свойств поверхности. Действие многих токсических соединений направлено на белковые компоненты клеточных мембран (цианистый калий блокирует фермент, входящий в состав мембран митохондрий, цитохромоксидазу; тяжелые металлы связывают сульфгидрильные группы мембранных белков и ионных каналов, блокируя их). Плазматические мембраны и элементы цитоскелета подвергаются воздействию многих бактериальных токсинов.

5. Причины и механизмы свободнорадикального некробиоза клетки. Клеточные системы антиоксидантной защиты (антиоксиданты водной и липидной фазы).

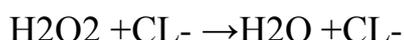
Свободные радикалы, образующиеся в клетках организма

Активные формы кислорода. Заметная часть кислорода восстанавливается клетками организма до супероксидного радикала. Так, клетки фагоциты (моноциты и гранулоциты крови и тканевые макрофаги) выделяют кислород в реакции, катализируемой ферментным комплексом НАДФН + 2O₂ → НАД + Н⁺ + 2O₂⁻ (супероксид).

В дальнейшем судьба супероксидных радикалов может быть различной. В норме и при отсутствии ионов металлов переменной валентности супероксидные радикалы превращаются в перекись водорода. Эта реакция катализируется ферментом супероксиддисмутазой.



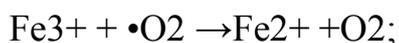
Клетки-фагоциты используют перекись водорода, превращая ее в гипохлорит – соединение, разрушающее стенки бактериальных клеток; эта реакция катализируется ферментом миелопероксидазой



Избыток перекиси водорода удаляется под действием двух ферментов: глутатион-пероксидазы или каталазы.

В условиях патологии могут произойти нарушения либо системы защитных ферментов (в частности снижение активности СОД), либо ферментных систем, связывающих ионы железа в плазме крови (церулоплазмин и трансферрин) и в клетках (ферритин). В этом случае супероксидные радикалы вступают в альтернативные реакции:

а) Образование двухвалентного железа из трехвалентного:



б) Реакция перекиси водорода и гипохлорита с ионами двухвалентного железа



Радикалы гидроксила химически исключительно активны и вызывают повреждение белков, нуклеиновых кислот и липидов биологических мембран. Особенно тяжелые последствия имеют две последние реакции. Радикалы $\bullet\text{OH}$ вызывают разрыв нитей ДНК, оказывают в зависимости от ситуации, мутагенное, канцерогенное или цитостатическое действие. Вместе с тем, реагируя с ненасыщенными жирными кислотами, входящими в состав мембранных фосфолипидов, радикалы гидроксила инициируют цепную реакцию их пероксидации.

Цепное окисление липидов включает инициирование цепи, продолжение цепи, разветвление цепи, обрыв цепи.

В норме процесс перекисного окисления липидов находится под строгим контролем ферментативных систем клетки, скорость его невелика. Химические соединения и физические воздействия, влияющие на скорость перекисного окисления липидов, делятся на прооксиданты (усиливают процессы пероксидации) и антиоксиданты (тормозят ее). К прооксидантам в живой клетке относятся высокие концентрации кислорода (например, при длительной оксигенации больного), ферментные системы, генерирующие супероксидные радикалы (ксантиноксидаза, ферменты плазматической мембраны фагоцитов) и ионы двухвалентного железа. Хотя сам процесс перекисного окисления развивается в виде цепной реакции в липидной фазе мембран и липопротеинов, начальные стадии этой сложной системы реакций протекают в водной фазе. Часть защитных систем клетки также локализуется в липидной, а - часть в водной фазах.

а) Антиоксиданты водной фазы.

Непосредственными предшественниками гидроксильного радикала, иницирующего цепное окисление липидов, служат ионы двухвалентного железа и перекись водорода. По этой причине образование радикала гидроксила и пероксидация липидов тормозятся веществами, снижающими концентрацию одного из этих двух соединений. К ним относятся:

- супероксиддисмутаза - снижает концентрацию супероксидных радикалов и тем самым препятствует восстановлению ими ионов трехвалентного железа до двухвалентного. В клетке трехвалентное железо хранится в специальном депо, образованном белком ферритином;

- каталаза и глутатионпероксидаза - удаляют перекись водорода. Эффективность работы глутатионпероксидазы зависит от концентрации свободного глутатиона, при снижении которой может возрастать концентрация токсических гидроксильных радикалов;

- регенерация восстановленного глутатиона из окисленного осуществляется за счет НАДФН. Этот процесс катализируется глутатионредуктазой. Недостаток глутатиона в клетках (эритроциты) который может быть обусловлен действием токсических веществ (тяжелые металлы) или наследственным недостатком глутатионредуктазы, приводит к активации перекисного окисления липидов, это наблюдается при некоторых видах гемолитических анемий;

- комплексы (соединения, связывающие ионы железа). К ним принадлежит дипептид карнозин, который содержится в больших количествах в цитоплазме мышечных и других клеток.

б) Антиоксиданты липидной фазы.

Цепные реакции осуществляют свободные радикалы липидов (L^* и LOO^*), разветвление цепей происходит при взаимодействии гидроперекиси липидов ($LOOH$) с ионами двухвалентного железа. Все соединения, снижающие концентрацию этих веществ, выполняют функцию антиоксидантов липидной фазы. Это:

- фосфолипаза и глутатионпероксидаза, разрушающие гидроперекиси липидов и предотвращающие тем самым разветвление цепей окисления липидов. При этом действие фосфолипазы заключается в том, что она отщепляет от фосфолипидов окисленную жирную кислоту с гидроперекисной группой ($LOOH$), а глутатион-пероксидаза восстанавливает эту группу до спиртовой с одновременным окислением глутатиона (GSH) до дисульфида ($GSSG$):



- ловушки радикалов или липидные антиоксиданты. По своей природе они производные фенола: а-токоферол (витамин E), убихинон (кофермент Q), тироксин, эстрогены и синтетические соединения (ионол).

- соединения, связывающие железо. Большинство из них, в том числе дипептид карнозин, связывая железо, не дают ему проникнуть в липидную фазу мембран, поскольку образованные комплексы в силу своей

полярности не проникают в гидрофобную зону. Для детоксикации двухвалентного железа в организме существует целая система окисления и связывания ионов. В плазме крови эта система представлена церрулоплазмином (феррооксидазой), который окисляет Fe^{3+} в Fe^{2+} кислородом без образования свободных радикалов, и белком трансферрином, который связывает и переносит в кровяном русле ионы трехвалентного железа, а затем захватывается клетками. В клетках железо может восстанавливаться аскорбиновой кислотой и другими восстановителями, но затем окисляется и депонируется в окисленной форме внутри комплекса ферритина.

6. Причины и механизмы нарушений структуры и функции митохондрий. Механизмы развития гипоксического некролиза клетки.

Нарушение биоэнергетических функций митохондрий одно из наиболее ранних проявлений повреждения клеток. Его изучают после выделения этих органелл из ткани, а один из способов изучения функции - измерение скорости потребления кислорода в различных состояниях. Уменьшение скорости потребления кислорода митохондриями связано с нарушением работы переносчиков электронов. Это наблюдается при действии ионов тяжелых металлов, ряда гидрофобных соединений, производных различных углеводов, при перекисном окислении липидов. Наиболее частой причиной повреждения функции митохондрий является гипоксия и ишемия. Также может быть следствием набухания митохондрий и разрыва их наружных мембран, в результате чего из митохондрий выходит цитохром С (переносчик электрона по дыхательной цепи). Даже при наличии кислорода и субстратов окисления, но при дефиците или отсутствии АТФ, создается высокий мембранный потенциал, который препятствует переносу протонов через внутреннюю мембрану. А этот перенос связан с работой дыхательной цепи, тем самым останавливает

поток электронов. При всем этом происходит процесс разобщения процессов окисления и фосфорилирования при повреждении.

Параллельно с разобщением окислительного фосфорилирования наблюдается потеря способности митохондрий к накоплению ионов Ca^{2+} . В присутствии избытка субстратов дыхания и при наличии кислорода и ортофосфата митохондрии клеток способны накопить в матриксе большое количество Ca^{2+} . Повреждение митохондрий приводит к падению разности потенциалов на мембране. Положительно заряженные ионы кальция, удерживаемые в матриксе электрическим полем, начинают выходить наружу из поврежденных митохондрий.

Снижение уровня АТФ в клетке приводит к выключению ионных насосов, выходу калия и вхождению ионов натрия и кальция в клетку из окружающей среды. Это в свою очередь приводит к активации комплекса ферментных систем (которые активируются кальцием), в том числе и фосфолипазы, протеинкиназы. Метаболизм сначала активируется, а затем дезорганизуется. Именно повреждение митохондрий является переломным моментом, после которого изменения в клетке становятся необратимыми и она гибнет.

Весьма важным морфологическим признаком повреждения является набухание митохондрий. Оно выявляется в миокарде при сердечной недостаточности, инфекциях, гипоксических и токсических процессах. Это приводит к разрывам наружных мембран, затем растяжению внутренней, нарушению ее барьерных функций и к полному разрушению митохондрии. Выявлены два типа набухания: активное и пассивное. При одновременном увеличении проницаемости для ионов калия и хлора они начинают диффундировать в митохондрии (из-за того, что в норме концентрация ионов внутри митохондрии значительно ниже), что приводит к повышению внутри осмотического давления, входу воды и набуханию, которое называется пассивным, так как не зависит от дыхания и энергизации. Такой процесс вызывают ионы тяжелых металлов и перекисное окисление липидов

в далеко зашедшей стадии. Чаще же в клетке отмечается активное набухание, связанное с работой цепи переноса электронов. Повреждение митохондрии сопровождается, прежде всего, повышением проницаемости внутренней мембраны для катионов. В присутствии источников энергии (субстраты, кислород, АТФ) на мембранах генерируется разность потенциалов со знаком «минус» в матриксе, под действием которой ионы калия поступают внутрь поврежденных органелл. Вместе с калием поступает ортофосфат, который в электронейтральной форме (в связи с переносчиком) входит внутрь. Такое активное, связанное с затратой энергии накопление фосфата калия сопровождается набуханием.

7. Причины, механизмы и последствия повреждения эндоплазматического ретикулаума клетки.

Эндоплазматический ретикулум повреждается под действием алкоголя, ДДТ, инфекции, ионизирующей радиации, гипоксии. Все эти факторы вызывают набухание ретикулаума, изменение его конфигурации, появления крупных вакуолей и петель или распад на мелкие гранулы. При повреждении клеток в результате действия многих факторов наступает такое типовое повреждение, как отсоединение рибосом от мембран шероховатого эндоплазматического ретикулаума. В аварийной ситуации клетка сокращает экспорт белка и стремится направить максимум белка на внутренние нужды. Это является одним из проявлений формирующегося в клетке энергодифицита: фиксация рибосом к мембранам шероховатого эндоплазматического ретикулаума, происходящая при участии белка рибофорина, является энергозависимым процессом. Поэтому дезорганизация шероховатого эндоплазматического ретикулаума оборачивается для клетки серьезными нарушениями.

Транспорт вновь образованных белков нарушается и избыток их оказывается в цитоплазме, где они накапливаются, денатурируются по мере нарастания клеточной гипоксии и ацидоза и формируют картину «мутного набухания» или начальные стадии так называемой «зернистой дистрофии».

При повреждении клетки не остается в стороне от процесса и гладкий эндоплазматический ретикулум. Мембраны его являются отсеком клетки, содержащим систему мощных оксидаз со смешанными функциями. Эти ферменты содержат цитохром P450 и являются железозависимыми. Они представляют собой дезинтоксикационную систему клетки. Оксидазы со смешанными функциями принимают участие в биотрансформации эндогенных соединений, в частности, инактивации сигнальных молекул (стероидные гормоны, обезвреживание билирубина). Трудно переоценить роль в детоксикации многих лекарств. При интоксикации гладкий эндоплазматический ретикулум претерпевает гипертрофию. Функционально это явление сопровождается усилением антитоксической резистентности клеток и повышением скорости биотрансформации ксенобиотиков. Реакция имеет неспецифический характер - это явление учитывается в клинической фармакологии при совместном назначении лекарств.

Активация оксидаз гладкого эндоплазматического ретикулума приводит к повышению продукции клеткой NO. Избыток NO ведет к ряду неблагоприятных результатов (блокировка цикла Кребса). При образовании NO формируются в качестве сопутствующих продуктов свободные кислородные радикалы. Они способны причинять вторичные повреждения клеточным мембранам, нуклеиновым кислотам и другим компонентам клетки.

8. Причины, механизмы и последствия изменений активности мембранных ферментов и рецепторов клетки.

Все клеточные программы включаются в ответ на определенные входные сигналы. Эти сигналы представляют из себя пять групп: гормоны, медиаторы, антитела, субстраты (антигены), ионы. Недостаток или отсутствие того или иного сигнала может препятствовать включению программ, что приводит к патологическим последствиям (например дефицит инсулина приводит к нарушению утилизации глюкозы клеткой). Избыток того или иного сигнала заставляет адаптивные программы,

включаемые данным регулятором, функционировать излишне интенсивно или ненормально долго (избыток глюкокортикоидов при синдроме Иценко-Кушинга включает в клетке усиление липогенеза и глюконеогенеза). особый случай представляет достаточно распространенная ситуация, когда клетка ошибочно принимает один сигнал за другой (при печеночной коме, вследствие нарушения метаболизма, образуется ложный нейромедиатор октопамин, дезорганизующий, в качестве ложного сигнала, работу клеток мозга). Но, даже при адекватной сигнализации клетка не в состоянии ответить должным образом, если она «слепа и глуха» по отношению к данному сигналу. Именно такая ситуация создается при отсутствии или дефиците рецепторов, соответствующих биорегуляторам. Избыточная активность (чувствительность) тех или иных рецепторов также способна привести к патологическим последствиям. Возможен как наследственный дефицит, так и приобретенная аномалия. Даже при адекватной сигнализации и правильном распознавании сигналов клеточными рецепторами клетки не могут запустить программу функционирования, если отсутствует возможность передачи информации через транспортную ферментативную систему внутрь клетки. Генетические программы, определяющие диапазон и характер реагирования, находятся в ядре (геном) и цитоплазме. Некоторые вещества через рецепторный аппарат способны самостоятельно проникать внутрь клетки и выполнять свои функции. Большая же часть химических сигналов опосредована поверхностными рецепторами и пострецепторными передаточными механизмами. Дефекты в функционировании этих внутриклеточных посредников приводят к разнообразным повреждениям клеток. По современным представлениям, механизмы внутриклеточной передачи представляют собой единую сложную ферментативную сеть с несколькими всегда взаимодействующими звеньями. большинство сигналов передается с участием особых G-белков. Они могут интегрировать сигналы от разных рецепторов и в зависимости от ситуации включать множество различных эффекторных программ. При наследственной мутации G-белка

(например, при гипопаратиреозе) имеется нарушение в работе этого механизма, и клетки становятся невосприимчивы к сигналу извне (паратгормону). Приобретенные состояния поломки G-белка возможны при действии различных токсинов (холерный, коклюшный) или ядов (канцерогенов). В поврежденных клетках выходят в цитоплазму и активизируются гидролитические ферменты, заключенные в фосфолипидные везикулы (лизосомы). Они содержат катепсины, рибонуклеазу, кислую фосфатазу, дезоксирибонуклеазу, гиалуронидазу и другие ферменты. Различные повреждающие агенты (эндотоксины бактерий, мелкие неорганические частицы) попадая в лизосомы разрушают их. Активация лизосомальных ферментов может происходить не только под действием факторов, но и в результате ацидоза, характерного для неспецифической реакции на то или иное повреждающее воздействие.

Нарушение рецепторного аппарата вызывает изменение ответа на регуляторные сигналы, нарушение передачи сигнала внутрь клетки, что отражается на уровне циклофосфатов и ведет к нарушению обмена и функций клетки. Нарушение рецепторного аппарата ведет и к изменению межклеточных взаимодействий (при опухолевом росте теряется торможение пролиферации).

9. Причины, механизмы и последствия повреждения генетического аппарата клетки.

Ядро важнейший элемент клетки, обеспечивающий координацию работы клетки в интерфазу, хранение генетической информации, передачу генного материала при делении, в нем же происходит репликация ДНК, транскрипция РНК. Различные воздействия способны повреждать молекулы ДНК. Эти повреждения вызывают технические ошибки в записи клеточных программ или другими словами мутации (стабильное наследуемое повреждение ДНК). Мутации лежат в основе общей этиологии наследственных болезней. Генеративные мутации (половых клеток) передаются из поколения в поколение. Соматические мутации искажают

запись генетической программы в неполовых клетках, и в результате митоза (бесполое размножение клеток организма, предусматривающее идентичное копирование дочерними клетками материнского генома) передаются всему потомству данной клетки – ее клону. Соматические мутации хотя и не передаются потомству организма, имеют большое значение, так как порождают клональные заболевания (доброкачественные и злокачественные опухоли, а так же болезни тех тканей и органов, где клетки быстро обновляются – кровь, иммунная система). Наследственные дефекты – результат повреждения мутагенами ДНК. Наиболее важные мутагены химические (пестициды, яды, некоторые лекарства), физические (излучения, радиация) и биологические (чаще всего вирусы). Какие же принципиально могут быть повреждения в структуре ДНК? Виды мутаций разнообразны. Первая группа включает минимальное мутагенное повреждение ДНК, которое связано с заменой одного азотистого основания на другое (точковые мутации). Одно или несколько азотистых оснований могут быть помещены в нормальный ген (вставка) или утрачены (делеция). Выделяют инверсию участков генов, их транслокацию на другие гены, а также дупликацию. В результате мутации могут нарушать транскрипцию, сплайсинг или трансляцию, прекращать или понижать синтез определенного белка или приводить к синтезу белковых молекул с ошибками в первичной структуре. Однако, в клетке существуют механизмы, направленные на восстановление повреждений (система эндонуклеаз, рекомбинантное восстановление и репаративная репликация). Повреждение этих систем ведет к наследуемой повышенной чувствительности ДНК и развитию заболеваний. Среди развивающихся в результате мутаций наследственных болезней выделяют: моногенные представляют у каждого пораженного индивида результат мутации одного гена. Для моногенного характерно три типа наследования – аутосомно-доминантный (когда признак фенотипически проявляется даже у гетерозигот при наличии в неполовых хромосомах хотя бы одного мутантного гена), аутосомно-рецессивный (когда мутантный ген

проявляется только у гомозигот с обеими мутантными аллелями) и сцепленное с полом наследование (когда мутантный ген находится в X или Y-хромосоме). Вторая группа – полигенно наследуемые болезни. Развитие каждого из них зависит от сложения действия нескольких неаллельных генов, среди них могут быть и доминантные, и рецессивные, и сцепленные с полом. Третья группа генетических нарушений включает хромосомные aberrации. Это аномалии числа и структуры хромосом. Значительные нарушения в ядре могут происходить при митотическом делении. Они заключаются в разрыве хромосом, отрывах части (делеции), переносе участка одной хромосомы на другую (транслокации) или в неправильном расхождении с неравномерным распределением материала в дочерних клетках. Кратное 23 изменение числа хромосом именуют эуплоидией. Некратное изменение – анеуплоидия – чаще всего возникает вследствие нерасхождения хромосом или запаздывания хромосомы при анафазном движении, что ведет к ее потере вне ядра. Она может проявляться трисомией или моносомией по какой-либо паре хромосом. При делении половых клеток (мейоз) данный процесс приводит к гибели зародыша или тяжелым врожденным дефектам. Подобные мутации, связанные с хромосомами, проявляются в первом поколении и чаще всего не передаются потомству из-за резко сниженной фертильности индивида.

При повреждении неделящейся клетки может меняться структура и плотность хроматина, форма ядра. Может наблюдаться отек ядра, сморщивание (пикноз), разрыв его и разрушение (кариорексис и кариолизис).

Часть 2 –(1,5 часа)

Цель (часть 2): Изучение механизмов нарушения функции клеток при остром их повреждении.

Опыт 1. Изучение двигательной функции ресничек мерцательного эпителия при альтерации слизистой полости рта лягушки.

Методика: Лягушку обездвигить разрушением спинного мозга, отрезать верхнюю челюсть и фиксировать на препаровальном столике брюшком вверх. На слизистую неба поместить шелковую нить длиной примерно 1 см и в течение 3—5 мин наблюдать за ее перемещением к пищеводу. Затем слизистую неба у входа в пищевод с помощью ватного или марлевого тампона обработать 1% раствором соляной кислоты и вновь поместить шелковую нить. Убедиться в том, что после альтерации слизистой перемещение шелковой нити прекращается в результате угнетения движения ресничек.

Опыт 2. Изучение реакции тучных клеток на повреждение.

Методика: Крысе ввести внутримышечно кортизон в дозе 5 мг/100 г веса с целью увеличения числа тучных клеток в перитонеальной жидкости. Через сутки в брюшную полость ввести 1,0 мл подогретую до 37°C смесь 0,7% раствора поваренной соли и 1,5% раствора лимоннокислого натрия. Спустя 3 мин животное наркотизировать эфиром, вскрыть брюшную полость, пастеровской пипеткой набрать жидкость и перенести на 2 предметных стекла. На одном предметном стекле к капле перитонеальной жидкости добавить 1 каплю 1% раствора соляной кислоты (опыт), а на другом – 1 каплю физиологического раствора (контроль). Содержимое предметных стекол аккуратно смешать донышком стеклянной пробирки и оставить высыхать при комнатной температуре. Высушенные мазки, фиксировать в смеси спирта и эфира (1:1) в течение 15 мин и окрасить водным раствором краски Романовского-Гимза. После окраски мазки промыть водопроводной водой, обсушить и рассматривать под иммерсионной системой. Определить в мазках соотношение дегранулированных, частично дегранулированных и недегранулированных тучных клеток и объяснить различие между опытом и контролем.

Занятие 6: «Контрольная работа»

Цель: Комплексное осмысление тем раздела «Общая нозология».

Часть 1-(2 часа)

Вопросы для обсуждения

1. Задачи патологической физиологии.
2. Основные методы, используемые при проведении экспериментов..
3. История возникновения и развития патофизиологии.
4. Логическая структура патофизиологии.
5. Взаимосвязь патологической физиологии с теоретическими и клиническими дисциплинами.
6. Этапы патофизиологического эксперимента.
7. Стадии патофизиологического эксперимента.
8. Понятие об этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии. Норма, здоровье, переходные состояния организма между здоровьем и болезнью. Понятие о предболезни.
9. Понятие о патологической реакции, патологическом процессе и патологическом состоянии.
10. Понятие «болезнь». Болезнь как диалектическое единство повреждения и адаптивных реакций организма; стадии болезни.
11. Исходы болезней. Выздоровление полное и неполное. Ремиссия, рецидив, осложнения.
12. Принцип детерминизма в патологии. Современное представление об этиологии.
13. Болезнетворные факторы внешней и внутренней среды. Значение социальных факторов в сохранении здоровья и возникновении болезней человека. Этиотропный принцип профилактики и терапии болезней.
14. Сущность и критика механического монокаузализма в медицине.
15. Сущность, оценка кондиционализма и его роль в развитии взглядов на этиологию заболеваний.
16. Сущность фрейдизма. Психоанализ. Психосоматическое направление в медицине
17. Определение понятия «патогенез». Причинно-следственные

- отношения, основное звено и принципы «порочного круга» в патогенезе болезней.
18. Роль специфического и неспецифического в патогенезе заболеваний. Местные и общие реакции, структурные и функциональные изменения в патогенезе болезней. Основные методы, используемые при проведении экспериментов.
 19. История возникновения и развития патофизиологии.
 20. Логическая структура патофизиологии.
 - 21.5. Взаимосвязь патологической физиологии с теоретическими и клиническими дисциплинами.
 22. Этапы патофизиологического эксперимента.
 23. Стадии патофизиологического эксперимента.
 24. Понятие об этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии.
 25. Норма, здоровье, переходные состояния организма между здоровьем и болезнью. Понятие о предболезни.
 26. Понятие о патологической реакции, патологическом процессе и патологическом состоянии.
 27. Понятие «болезнь». Болезнь как диалектическое единство повреждения и адаптивных реакций организма; стадии болезни.
 28. Исходы болезней. Выздоровление полное и неполное. Ремиссия, рецидив, осложнения.
 29. Принцип детерминизма в патологии. Современное представление об этиологии.
 30. Болезнетворные факторы внешней и внутренней среды. Значение социальных факторов в сохранении здоровья и возникновении болезней человека. Этиотропный принцип профилактики и терапии болезней.
 31. Сущность и критика механического монокаузализма в медицине.
 32. Сущность, оценка кондиционализма и его роль в развитии взглядов на

- этиологию заболеваний.
33. Сущность фрейдизма. Психоанализ. Психосоматическое направление в медицине
 34. Определение понятия «патогенез». Причинно-следственные отношения, основное звено и принципы «порочного круга» в патогенезе болезней.
 35. Роль специфического и неспецифического в патогенезе заболеваний. Местные и общие реакции, структурные и функциональные изменения в патогенезе болезней
 36. Понятие «иммунологическая реактивность».
 37. Иммунитет и его место в патологии.
 38. Иммунологическая толерантность. Виды и механизмы формирования.
 39. «Гомологическая» болезнь.
 40. Основные механизмы резистентности к инфекционным и неинфекционным заболеваниям.
 41. Иммунодефицитные состояния. Первичные и вторичные иммунодефициты.
 42. Этиология и патогенез синдрома приобретенного иммунодефицита
 43. Этиология повреждения клетки. Повреждение клетки после первичного специфического воздействия.
 44. Общие неспецифические ответы клетки на повреждение.
 45. Обратимые и необратимые повреждения клетки (паранекроз, некробиоз, некроз, апоптоз).
 46. Механизмы нарушений барьерной функции биологических мембран.
 47. Причины и механизмы свободнорадикального некробиоза клетки. Клеточные системы антиоксидантной защиты (антиоксиданты водной и липидной фазы).
 48. Причины и механизмы нарушений структуры и функции митохондрий. Механизмы развития гипоксического некробиоза клетки.

49. Причины, механизмы и последствия повреждения эндоплазматического ретикулума клетки.
50. Причины, механизмы и последствия изменений активности мембранных ферментов и рецепторов клетки.
51. Причины, механизмы и последствия повреждения генетического аппарата клетки.
52. Этиология повреждения клетки. Повреждение клетки после первичного специфического воздействия.
53. Общие неспецифические ответы клетки на повреждение.
54. Обратимые и необратимые повреждения клетки (паранекроз, некробиоз, некроз, апоптоз).
55. Механизмы нарушений барьерной функции биологических мембран.
56. Причины и механизмы свободнорадикального некробиоза клетки. Клеточные системы антиоксидантной защиты (антиоксиданты водной и липидной фазы).
57. Причины и механизмы нарушений структуры и функции митохондрий. Механизмы развития гипоксического некробиоза клетки.
58. Причины, механизмы и последствия повреждения эндоплазматического ретикулума клетки.
59. Причины, механизмы и последствия изменений активности мембранных ферментов и рецепторов клетки.
60. Причины, механизмы и последствия повреждения генетического аппарата клетки.

Рекомендуемая литература

1. Литвицкий П.Ф. Патофизиология [Электронный ресурс] : учебник : в 2 т. Т. 1 / Литвицкий П.Ф. -5 –е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.—624 с. : ил. – Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru/>
2. Литвицкий П.Ф. Патофизиология [Электронный ресурс] : учебник : в 2 т. Т. 2 / Литвицкий П.Ф. -5 –е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.—792 с. : ил. – Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru>
3. Патология [Электронный ресурс] : руководство / под ред. В. С. Паукова, М. А. Пальцева, Э. Г. Улумбекова. - 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru/>
4. Патофизиология [Электронный ресурс] : курс лекций : учебное пособие / под ред. Г. В. Порядина. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 592 с. : ил. - Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru>
5. Причины и механизмы развития донозологических и преморбидных состояний [Текст] : (учеб. пособие для студентов) / Губанова Е. И., Дьячкова С. Ю., Осадшая Л. Б., Давыденко Л. А. ; ГОУ ВПО "ВолгГМУ" Минздравсоцразвития РФ, Каф. патол. физиологии. - Волгоград : Изд-во ВолгГМУ, 2011. - 31 с. : ил.
6. Неспецифические механизмы развития болезней [Текст] : учеб. пособие для системы послевуз. и доп. проф. образования врачей / Губанова Е. И., Рогова Л. Н., Дзюбенко Н. Ю. ; Минздравсоцразвития РФ, ВолгГМУ. - Волгоград : Изд-во ВолгГМУ, 2011. - 76 с.
7. Причины и механизмы развития донозологических и преморбидных состояний [Текст] : (учеб. пособие для студентов) / Губанова Е. И., Дьячкова С. Ю., Осадшая Л. Б., Давыденко Л. А. ; ГОУ ВПО "ВолгГМУ" Минздравсоцразвития РФ, Каф. патол. физиологии. - Волгоград : Изд-во ВолгГМУ, 2011. - 31 с. : ил.
8. Тезисы лекций по патофизиологии [Текст] : учеб. пособие по спец. : леч. дело, мед.-профилакт. дело, педиатрия, стоматология / Губанова Е. И., Фастова И. А., Клаучек С. В., Давыденко Л. А. ; ГОУ ВПО ВолгГМУ Минздравсоцразвития РФ. - Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2012. - 73 с.
9. Тестовые задания по дисциплине «патофизиология, клиническая патофизиология» для студентов 3-его курса по направлению подготовки «Педиатрия» (Итоговый контроль и контроль по темам самостоятельной работы)//Сост.: Л.Н.Рогова, Е.И.Губанова, И.А.Фастова и др.; под общ.ред. Л.Н.Роговой. – Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2017.-104с.

Перечень информационных источников (интернет-ресурсов) и профессиональных баз данных, рекомендуемых для изучения дисциплины «Патофизиология, клиническая патофизиология»

1. <http://www.elibrary.ru> - национальная библиографическая база данных научного цитирования (профессиональная база данных)
 2. <http://www.scsml.rssi.ru> - Центральная Научная Медицинская Библиотека Первого МГМУ им. Сеченова
 3. <http://www.spsl.nsc.ru> – государственная публичная научно-техническая библиотека СО РАН
 4. <http://www.medline.ru> – биомедицинский журнал
 5. <http://www.medlit.ru> – сайт медицинской литературы ОАО "Издательство "Медицина"
 6. www.scopus.com – крупнейшая в мире единая реферативная база данных (профессиональная база данных)
- www.pubmed.com – англоязычная текстовая база данных медицинских и биологических публикаций (профессиональная база данных)