

Министерство здравоохранения республики Беларусь
Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»

Кафедра патологической физиологии
Обсуждено на заседании кафедры
Протокол №7 от 30.08.2017

МЕТОДИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА
для проведения занятия со студентами
3 курса лечебного факультета
по патологической физиологии

Тема: **ПОВРЕЖДЕНИЕ КЛЕТКИ**
время 3 ак. часа

ПОВРЕЖДЕНИЕ КЛЕТКИ

Актуальность темы: для того, чтобы понять сложный специфический процесс болезни, надо начинать его анализ с типовых, неспецифических нарушений, прежде всего, на базовом уровне клетки. Повреждение клетки является одним из основных механизмов развития многих патологических процессов, возникающих под действием физических, химических и биологических факторов. Являясь отражением собственно патологической стороны болезни, повреждение клеток в тоже время состоит из защитно-компенсаторных механизмов, направленных на ликвидацию как самого патогенного фактора, так и последствий его болезнетворного действия. Интенсивное развитие морфологических, функциональных и биохимических методов исследования позволило раскрыть основные механизмы и закономерности процесса повреждения клетки на различных уровнях и на основе этого проникнуть в сущность патогенеза многих болезней.

Учебные цели занятия: изучить этиологию, патогенез, функциональные проявления повреждения клетки, механизмы защиты и адаптации клеток при повреждающих воздействиях.

Воспитательные цели: формирование научного мировоззрения и теоретической базы будущих специалистов на основе фундаментальных знаний и новейших достижений патологической физиологии.

Задачи занятия:

1. Знать основные причины, механизмы, основные проявления повреждения клетки в целом, а также отдельных субклеточных структур и компонентов клетки.
2. Знать механизмы защиты и адаптации клеток при повреждающих воздействиях.
3. Знать основные отличия некроза и апоптоза.

При подготовке к теме повторить следующие вопросы из смежных дисциплин с целью наиболее полного усвоения материала:

1. Строение клетки (*курс гистологии, цитологии, эмбриологии*).
2. Генетический аппарат клетки (*курс медицинской биологии и генетики*).
3. Перекисное окисление липидов (*курс биохимии*).

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Повреждение клетки: определение понятия, причины, виды.
2. Общие механизмы и проявления повреждения клетки.
3. Нарушения структуры и функций отдельных клеточных органелл.
4. Проявления повреждения клетки: клеточные дистрофии и дисплазии.
5. Типы клеточной гибели: некроз и апоптоз.
6. Клеточные механизмы компенсации при повреждении.
7. Общие реакции организма на повреждение. Ответ острой фазы.

Расчет учебного времени

Общее время занятия 3 ак. часа

№ п/п	Содержание	Расчет учебного времени
1.	Вступление. Мотивационная характеристика темы	3 минуты
2.	Письменный контроль студентов по вопросам темы занятия	15 минут
3.	Опрос-беседа студентов по вопросам темы занятия	60 минут
4.	Самостоятельная работа студентов	15 минут
5.	Решение ситуационных задач	20 минут
6.	Подведение итогов занятия	5 минут
7.	Задание на следующее занятие	2 минуты

Вспомогательные материалы по теме

Повреждение клетки — типовой патологический процесс, основу которого составляют нарушения внутриклеточного гомеостаза, приводящие к нарушению структурной целостности клетки и ее функциональных способностей после удаления повреждающего агента. Так, например, на первом этапе нарушение функционирования клетки, вызванное действием неблагоприятных факторов, например недостатком кислорода или действием токсических соединений, может и не привести к повреждению клетки: как только восстановятся нормальные окружающие условия, клетка вновь вернется в состояние, близкое к исходному. Например, если в каком-нибудь участке миокарда кровоснабжение прекращается на короткий промежуток времени (не более 10–15 мин), а затем восстанавливается, то кардиомиоциты сохраняют способность к регенерации и нормальному функционированию. Если кровоснабжение не восстанавливается, то повреждение миокарда становится необратимым и кардиомиоциты на этом участке погибают.

Различают **непосредственное (первичное)** и **опосредованное (вторичное)** повреждения.

Первичная альтерация — это повреждение, вызванное прямым воздействием этиологического фактора. Вторичная возникает как следствие нарушений постоянства внутренней среды организма, вызванных этиологическим фактором. Это повреждение развивается под влиянием факторов первичной альтерации (**самоповреждение**).

В зависимости от скорости развития и выраженности основных проявлений повреждение клетки может быть **острым** и **хроническим**.

Острое повреждение развивается быстро, как правило, в результате однократного, но интенсивного повреждающего воздействия, в то время как **хроническое** повреждение протекает медленно и является следствием многократных, но менее интенсивных патогенных влияний.

В зависимости от периода жизненного цикла, на который приходится действие повреждающего агента, повреждение клетки может быть **митотическим** и **интерфазным**.

В зависимости от степени нарушения внутриклеточного гомеостаза повреждение бывает **обратимым** и **необратимым**.

Выделяют два патогенетических варианта повреждения клеток:

1. Насильственный: развивается в случае действия на исходно здоровую клетку физических, химических и биологических факторов, интенсивность которых превышает обычные возмущающие воздействия, к которым клетка адаптирована. Наиболее чувствительны к данному варианту повреждения функционально малоактивные клетки, обладающие малой мощностью собственных гомеостатических механизмов.

2. Цитопатический: возникает в результате первичного нарушения защитно-компенсаторных гомеостатических механизмов клетки. В этом случае фактором, запускающим патогенетические механизмы повреждения, являются естественные для данной клетки возмущающие стимулы, которые в этих условиях становятся повреждающими. К цитопатическому варианту относятся все виды повреждения клетки, возникающего вследствие отсутствия каких-либо необходимых ей компонентов (гипоксическое, нервнотрофическое, при голодании, гиповитаминозах, недостаточности антиоксидантной системы, генетических дефектах и др.). К цитопатическому повреждению наиболее чувствительны те клетки, реактивность, а следовательно, и функциональная активность которых в естественных условиях очень высоки (нейроны, кардиомиоциты).

Виды повреждения клетки:

1. По первичности возникновения:

- первичные (наследственные)
- вторичные (приобретенные)

2. По специфичности проявлений:

- специфические (только при данных воздействиях)
- неспецифические (при различных воздействиях)

3. По масштабу повреждения:

- тотально-клеточные
- парциальные (отдельных структур)

4. По обратимости процесса:

- обратимые (набухание клетки, набухание митохондрий)
- необратимые (фрагментация, некроз, апоптоз)

Причины повреждения

По природе:

1. Физические (колебания температуры, механическая травма, ионизирующая радиация, электрический шок).
2. Химические (яды, лекарственные вещества, факторы окружающей среды).
3. Биологические (инфекционные агенты, иммунные реакции, генетические нарушения, дисбаланс питания).
4. Психогенные (повреждение нейронов мозга).

По происхождению:

1. Экзогенные и эндогенные.
2. Инфекционные и неинфекционные.

По уровню реализации:

1. *Специфические:* изменение свойств клеток характерное для данного фактора при действии его на различные клетки, либо свойственное только данному виду клеток при действии на него патогенных агентов различной природы.
2. *Неспецифические:* нарушение барьерной функции клеточной и внутриклеточных мембран, а также выключение ионных насосов. Это сопровождается нарушением распределения веществ (*компартаментализации*) внутри клетки и между клеткой и окружающей средой, дезорганизацией внутриклеточного метаболизма и нарушением системы энергообеспечения.

Роль иммунных процессов в самоповреждении клеток, при их длительном бездействии, старении, нарушении трофической функции нервной системы

Для атрофии характерно уменьшение размеров клетки, что обычно сочетается с уменьшением количества самих клеток. В лизосомах часто наблюдается образование липофусцина — богатого липидами бурого пигмента, образующегося из накапливаемого в лизосомах материала.

В процессе старения на клеточном уровне обнаруживаются признаки повреждения. Уменьшаются размеры ядра, оно сморщивается, появляются ядерные включения неизвестного происхождения. Увеличивается объем цитоплазмы, происходит ее вакуолизация, появляется много включений, состоящих из липофусцина и гемосидерина. Уменьшается количество митохондрий, рибосом, общая площадь цистерн эндоплазматического ретикулула. В то же время возрастает количество лизосом, уменьшается устойчивость лизосомных мембран.

Нарушения нервной трофики составляют важное патогенетическое звено болезней нервной системы и нервной регуляции соматических органов. В условиях патологии в нервной системе вырабатываются трофические вещества, вызывающие устойчивые патологические изменения клеток-реципиентов (патотрофогены). Такие вещества синтезируются, например в эпилептических нейронах — поступая с аксоплазматическим током в другие нейроны, они могут индуцировать у этих нейронов-реципиентов эпилептические свойства.

МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТКИ

I. Нарушение энергетического процесса, протекающего в клетке:

1. Снижение интенсивности и эффективности процессов ресинтеза АТФ (снижение количества субстратов дыхания, количества кислорода, активности ферментов, патология митохондрий)

2. Нарушение транспорта и использования энергии АТФ.

II. Повреждение мембранного аппарата и ферментных систем клетки.

1. Чрезмерная интенсификация свободнорадикальных реакций и перекисного окисления липидов.
2. Значительная активация гидролаз.
3. Внедрение амфифильных соединений в липидную фазу мембран.
4. Торможение процессов ресинтеза поврежденных компонентов мембран и синтеза их заново.
5. Нарушение конформации молекул белка, липопротеидов, фосфолипидов.
6. Перерастяжение и разрыв мембран набухших клеток и их органелл.

III. Дисбаланс ионов и жидкости, изменение электрофизиологических свойств клетки:

1. Изменение соотношения отдельных ионов в гиалоплазме.
2. Изменение трансмембранного соотношения ионов.
3. Гипергидратация клеток (увеличение концентрации Na^+ и K^+).
4. Дегидратация клеток (снижение количества жидкости и белков).

IV. Нарушение генетической программы клетки и (или) механизмов ее реализации:

1. Нарушение генетической программы.
2. Изменение биохимической структуры генов.
3. Дерепрессия патогенных генов.
4. Репрессия «жизненно важных» генов.
5. Внедрение в геном фрагмента чужеродной ДНК с патогенными свойствами.

V. Расстройство внутриклеточных механизмов регуляции функции клеток:

1. Нарушение рецепции регуляторных воздействий.
2. Нарушение образования вторых посредников (мессенджеров).
3. Нарушение фосфорилирования протеинкиназ.

Роль свободных радикалов в развитии патологических процессов

Свободные радикалы отличаются от обычных молекул тем, что у них на внешней электронной оболочке имеется неспаренный (одиночный) электрон. Это делает их химически активными, поскольку они стремятся вернуть себе недостающий электрон, отняв его от окружающих молекул и тем самым повреждая их. Свободные радикалы вступают в реакции с неорганическими и органическими соединениями - белками, липидами, углеводами, нуклеиновыми кислотами, инициируют аутокаталитические реакции, в ходе которых молекулы, с которыми они реагируют, также превращаются в свободные радикалы. Таким образом, свободные радикалы - высокоактивные молекулы, способные разрушать структуры клетки.



Рис. 1. Классификация радикалов в организме человека
(по В.В. Новицкому и соавт., 2009)

Повреждающее действие пероксидации липидов

Перекисное окисление липидов (ПОЛ) — это разветвленная цепная реакция, идущая с участием активных форм кислорода (свободных радикалов):

- участвует в обновлении клеточных мембран (регуляции липидного состава мембран);
- влияет на активность мембраносвязанных ферментов;
- участвует в синтезе простагландинов, лейкотриенов;
- участвует в процессах эндоцитоза, фагоцитоза;
- играет существенную роль в патогенезе опухолей, атеросклероза, ишемических повреждений сердца, мозга, почек, в развитии стресса => «свободно-радикальные болезни».

Основными мишенями ПОЛ в мембранных структурах клеток являются либо белковые структуры, либо липидный бислой в целом.

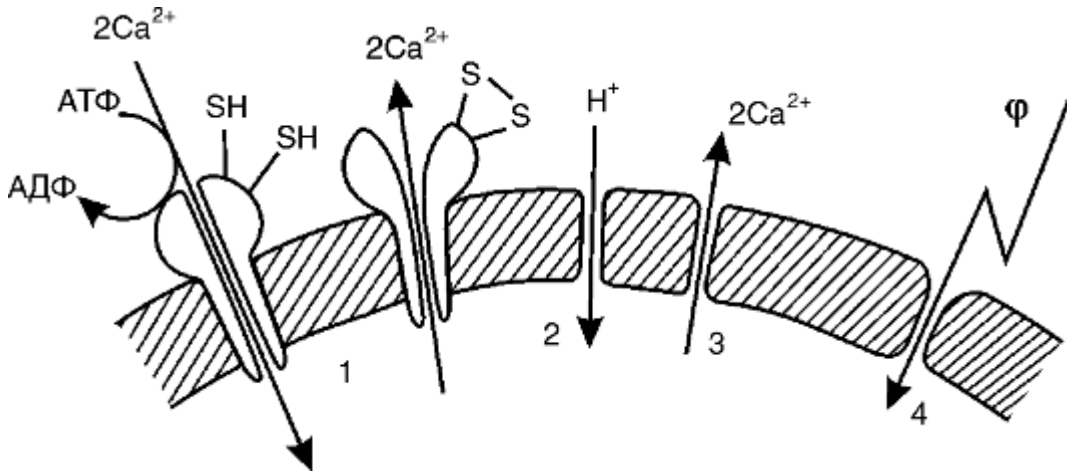


Рис. 2. Повреждающее действие перекисного окисления липидов на биологические мембраны (по В.В. Новицкому и соавт., 2009)

Наиболее чувствительны к перекисному окислению липидов сульфгидрильные, или тиоловые, группы (SH) мембранных белков: ферментов, ионных каналов и насосов. В ходе окисления тиоловых групп образуются радикалы (S), которые затем либо взаимодействуют друг с другом с образованием дисульфидов (SS), либо связываются с кислородом с образованием сульфитов и сульфатов (SO_3 и SO_4). Большую роль в патологии клетки играет также повреждение ионотранспортирующих ферментов (например, Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазы), в активный центр которых входят тиоловые группы. Инактивация Ca^{2+} -АТФазы приводит к замедлению откачивания из клетки ионов кальция и ускорению их «протечки» в клетку (где их концентрация меньше). Это вызывает рост уровня ионов кальция в цитоплазме и повреждение клеточных структур.

Окисление тиоловых групп мембранных белков приводит к появлению дефектов в мембранах клеток и митохондрий. Под действием электрического поля через такие дефекты в клетки входят ионы натрия, а в митохондрии — ионы калия. В результате происходит увеличение осмотического давления внутри клеток и митохондрий и их набухание. Это приводит к еще большему повреждению мембранных структур.

Наряду с белками и нуклеиновыми кислотами мишенью повреждающего действия ПОЛ служит сам липидный бислой. Было показано, что продукты ПОЛ делают липидную фазу мембран проницаемой для ионов водорода и кальция. Это приводит к тому, что в митохондриях окисление и фосфорилирование разобщаются, и клетка оказывается в условиях энергетического голода. Одновременно из митохондрий в цитоплазму выходят ионы кальция, которые повреждают клеточные структуры.

Возможно, наиболее важный результат пероксидации — это уменьшение электрической стабильности липидного слоя, которое приводит к электрическому пробоем мембраны собственным мембранным потенциалом. Электрический пробой вызывает полную потерю мембраной ее барьерных функций.

Антиоксидантная защита клеток

В клетках протекают процессы и действуют факторы, которые ограничивают или даже прекращают свободнорадикальные и перекисные реакции, т.е. оказывают антиоксидантный эффект. Одним из таких процессов является взаимодействие радикалов и гидроперекисей липидов между собой, что ведет к образованию «нерадикальных» соединений. Ведущая роль в системе антиоксидантной защиты клеток играют механизмы ферментной и неферментной природы.

I. Ферментные антиоксидантные системы:

1. Супероксиддисмутазная.

Компоненты: супероксиддисмутаза (СОД), каталаза.

Назначение: инактивация супероксидных радикалов (HO_2^{\cdot}).

Нарушения: приобретенные расстройства синтеза ферментов, дефицит меди и железа.

2. Глутатионовая.

Компоненты: глутатион, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза, НАДФ· H_2 .

Назначение: инактивация и разрушение гидропероксидов липидов.

Нарушения: наследственно обусловленные и приобретенные нарушения синтеза ферментов, дефицит селена, нарушения пентозного цикла (уменьшение образования НАДФ· H_2).

II. Неферментные антиоксиданты:

1. «Истинные» антиоксиданты.

Компоненты: токоферолы, убихиноны, нафтохиноны, флавоноиды, стероидные гормоны, биогенные амины.

Назначение: инактивация свободных радикалов жирных кислот.

Нарушения: гиповитаминоз Е, нарушение регенерации «истинных» антиоксидантов.

2. Вспомогательные антиоксиданты.

Компоненты: аскорбиновая кислота, серосодержащие соединения — глутатион, цистин, цистеин.

Назначение: регенерация «истинных» антиоксидантов.

Нарушения: гиповитаминоз С, нарушения пентозного цикла, дефицит серосодержащих соединений.

Таблица 1. Звенья антиоксидантной системы и ее некоторые факторы

Звенья	Факторы	Механизм действия
Антикислородное	Ретинол, каротиноиды, рибофлавин	Уменьшение содержания O_2 в клетке путем его повышенной утилизации, повышения сопряжения процессов окисления и фосфорилирования
Антирадикальное	СОД, токоферолы, маннитол	Перевод активных радикалов в «нерадикальные» соединения; «гашение» свободных радикалов органическими соединениями
Антиперекисное	Глутатионпероксидазы, каталаза, серотонин	Инактивация гидроперекисей липидов при их восстановлении

Патология клеточного ядра

К патологии клеточного ядра относятся следующие состояния:

1. Патология ядра (изменения размеров и структуры ядра, формы, количества ядер и ядрышек, появление ядерных включений).
2. Патология ядерной мембраны.
3. Патология митоза.

Изменения структуры ядра

В интерфазном ядре структура и размер ядра зависят от его функционального состояния и содержания ДНК в ядре.

Полипloidные клетки выявляются:

– в нормально функционирующих органах, тканях и клетках человека: в печени, почках, миокарде, эпидермисе мегакариocyтах, гигантских клетках трофобласта.

– при старении организма.

– при репаративной регенерации (печень), при компенсаторной гипертрофии (миокард).

– при опухолевом росте.

Способы выявления полипloidии:

– по размеру ядра.

– по увеличению количества ДНК в интерфазном ядре.

– по увеличению числа хромосом в митотической клетке.

При анеупloidии происходит рост или снижение общего числа хромосом в генотипе организма по отношению к его нормальной величины. При этом изменения не захватывают каждую хромосому в нормальном гапloidном наборе. Анеупloidия связана с хромосомными мутациями. При анеупloidии может меняться число аутосом и количество половых хромосом. Проявление анеупloidии обнаруживаются злокачественных опухолях.

Изменение формы ядра

Изменения формы ядра наблюдается при опухолевом росте, воспалении, увеличении синтетической активности ядра. Встречаются следующие изменения.

1. Деформация ядер цитоплазматическими включениями
2. Выпячивание ядра в цитоплазму
3. Полиморфизм ядер.

Изменение количества ядер

1. *Безъядерность* — встречается как вариант нормы (эритроциты, тромбоциты), как патология (фрагменты опухолевых клеток, при гибели клеток).
2. *Многоядерность* — увеличение количества ядер возможно при слиянии клеток (гигантские многоядерные клетки инородных тел и Пирогова-Лангханса, образующиеся при слиянии эпителиоидных клеток), при патологии митоза (деление ядра без последующего деления цитоплазмы после облучения или введения цитостатиков, при злокачественном росте).
3. *«Спутники ядра»* (синонимы: кариомеры, маленькие ядра) — это подобные ядру образования с собственной оболочкой, расположенные около неизменного ядра в цитоплазме (кариомеры в клетках злокачественной опухоли при наличии большого числа патологических митозов).

Ядерные включения

1. *Цитоплазматические* — ограниченные оболочкой и расположенные в ядре части цитоплазмы (при нарушении митотического деления).
2. *Истинные* — включения, располагающиеся внутри ядра и соответствующие веществам, встречающимся в цитоплазме (включения гликогена в ядрах печени при сахарном диабете — «ядерный гликоген», «дырчатые, пустые, ядра»).
3. *Вирусобусловленные* — (тельца ядерных включений) — это могут быть:
 - а) включения в кариоплазме кристаллической решетки вируса
 - б) включения белковых частиц при внутриядерном размножении вируса
 - в) «реактивные включения» в ответ на поражение цитоплазмы вирусом.

Причины повреждения цитоплазматической мембраны

- **Образование свободных радикалов**, содержащих активированный кислород, с последующей реакцией между ними и липидами мембраны клетки (перекисное окисление липидов).

- **Активация системы комплемента.** Комплемент — это система плазматических белков (C1–C9), которые существуют в неактивной форме и составляют приблизительно 10% глобулинов крови. При активации его конечные продукты могут ферментативно повреждать цитомембрану.
- **Лизис ферментами.** Например, панкреатические липазы (в избытке выделяются при остром панкреатите) и ферменты, вырабатываемые *Clostridium perfringens* (один из возбудителей газовой гангрены) вызывают обширный некроз цитомембран.
- **Лизис вирусами** осуществляется как путем прямой вставки цитопатических вирусов в мембрану клетки, так и косвенно, через иммунный ответ на вирусные антигены, расположенные на поверхности инфицированных клеток.
- **Действие физических и химических факторов** (высокая и низкая температура, химические вещества и др.)

Виды повреждений цитоплазматической мембраны

Повреждение формы мембран. Морфологически проявляется в виде деформации или атрофии специализированных структур, появлением щелей или разрывов.

Изменения проницаемости мембран. Тяжелые металлы резко увеличивают проницаемость мембраны для ионов, что приводит к быстрому набуханию клеток, распаду их цитоскелета. Увеличение поверхности клеточной мембраны за счет мембран микропиноцитозных пузырьков. Увеличение объема клетки сопровождается появлением щелей и разрывов в мембране. Если разрывы не увеличиваются, то щели закрываются и исчезают. Утолщение клеточной мембраны может быть связано со снижением количества Ca^{2+} во внеклеточной жидкости, при этом изменяется проницаемость мембраны для Na^+ и K^+ и в клетке накапливается жидкость.

Изменения коммуникации клеток и их «узнавания». Поверхностные антигены могут изменяться. Изменения клеточного «общения» и «узнавания» встречаются при воспалении, регенерации, опухолевый росте.

Избыточное увеличение нормальных структур. Проявляется в виде увеличения количества, протяженности и площади мембранных структур. Захват клеткой различных чужеродных субстанций может осуществляться при помощи двух механизмов: пиноцитоза и фагоцитоза.

Пиноцитоз (от лат. *pinein* — пить) — инвагинация (впячивание) наружной клеточной мембраны с захватом инородной жидкой субстанции → смыкание мембраны → отшнуровка → образование пиноцитозного пузырька.

Фагоцитоз (от лат. *phagein* — поедать) представляет собой процесс захватывания → втягивания плотной частицы путем эвагинации (выпячивания) клеточной мембраны → формирования фагоцитозного пузырька.

Судьба фаго- и пиноцитозных пузырьков: сливаясь с первичными лизосомами они формируют вторичные лизосомы. Во вторичных лизосомах осуществляется процесс переваривания захваченных частиц с образованием остаточных телец, которые затем выталкиваются из клетки наружу путем экзоцитоза.

Повреждения эндоплазматического ретикулума

Гиперплазия ЭПР сопровождается образованием концентрических структур.

Атрофия ЭПР сопровождается снижением белково-синтетической функции клетки (при голодании, болезнях печени, старении).

Митохондрии

Нарушение биоэнергетических функций митохондрий — одно из наиболее ранних проявлений повреждения клеток. Например, после прекращения кровообращения происходит нарушение окислительного фосфорилирования (ОФ) в митохондриях через 20–30 мин в печени и через 30–60 мин — в почках. Приблизительно в эти же сроки появляются и другие признаки повреждения клеток.

Признаки нарушений функций митохондрий:

1. *Снижение потребления кислорода.* Уменьшение скорости потребления кислорода митохондриями, связанное с нарушением работы переносчиков электронов, наблюдается при действии многих токсических соединений (ионов тяжелых металлов, таких как ртуть или серебро, ряда гидрофобных соединений, различных производных углеводорода, при ПОЛ). Оно может быть также следствием набухания митохондрий и разрыва их наружной мембраны, в результате чего из митохондрий выходит цитохром С, который является одним из переносчиков электрона по дыхательной цепи.

2. *Увеличение проницаемости внутренней митохондриальной мембраны.* Происходит при повреждении митохондрий вследствие гипоксии или ПОЛ.

3. *Снижение способности накапливать кальций.* Параллельно разобщению ОФ отмечается потеря способности митохондрий к накоплению ионов кальция. В присутствии избытка субстратов дыхания и при наличии кислорода и ортофосфата митохондрии печени способны накапливать в матриксе количество фосфорнокислого кальция, по массе превышающее массу митохондрий в сотни и даже в тысячу раз! Повреждение митохондрий приводит к падению разности потенциалов на митохондриальной мембране. Положительно заряженные ионы кальция, удерживаемые в матриксе электрическим полем, начинают выходить наружу из поврежденных митохондрий.

Разобщение ОФ и выход кальция из митохондрий имеют самые серьезные последствия для клетки. Снижение уровня АТФ в клетке приводит к выключению ионных насосов плазмолеммы, вхождению в клетку из окружающей среды ионов натрия и кальция и выходу калия. Это обуславливает стимуляцию целого комплекса ферментных систем, активируемых ионами кальция, включая фосфолипазы, протеинкиназы, фосфатазы, протеазы, многие системы биосинтеза белков; метаболизм клетки вначале активизируется, а затем дезорганизуется. **Именно повреждение митохондрий является, согласно современным представлениям, тем переломным моментом, после которого изменения в клетке, вызванные повреждающим агентом, становятся необратимыми, и клетка погибает.**

4. *Набухание митохондрий.* Наблюдается, например, в клетках миокарда при недостаточности сердца, а также при многих инфекционных, гипоксических, токсических и других патологических процессах. Набухание митохондрий происходит при помещении клеток в гипотоническую среду, под влиянием ионизирующей радиации, бактериальных токсинов, при действии на клетку химических ядов и других патогенных агентов. Набухание приводит сначала к разрывам наружных мембран митохондрий, а затем — к их полному разрушению.

Изменения структуры, размеров, формы и числа митохондрий

Изменения структуры митохондрий проявляется в их конденсации и набухании, а также в появлении митохондриальных включений. Конденсация и набухание свидетельствуют о функциональном напряжении клетки, но чаще о нарастающем кислородном голодании. Прогрессирование данных изменений ведет к тяжелой деструкции митохондрий и гибели клетки, и тогда к набуханию присоединяются уплотнение их внутреннего пространства, деформация крист и потеря митохондриальных гранул, гомогенизация матрикса и появление в нем хлопьевидного материала, очагов обызвествления → разрывы наружной мембраны митохондрий.

Размеры митохондрий колеблются в широких пределах — от гигантских до резко редуцированных форм. Гигантские митохондрии, образующиеся за счет гипертрофии или слияния, встречаются только при патологии (например, в гепатоцитах при алкоголизме).

Изменения числа митохондрий:

- увеличение числа (гиперплазия): отражает усиление протекающего в них ОФ (при гипертрофии, пролиферации и трансформации клеток при активации специализированной функции клетки;
- уменьшение числа: характерно для так называемых регрессивных процессов (старение клетки, атрофия клетки).

Изменение крист митохондрий, как и самих митохондрий, могут касаться также их структуры, размеров, формы и числа.

Изменения структуры:

- пластинчатые кристы (при ↑ активности митохондрий);
- деформация крист (при ↓ активности);
- агрегация крист (при ↓ активности)

Изменения формы крист наблюдается при повышении или понижении функциональной активности митохондрий.

Изменения размеров крист, как правило, соответствуют изменениям размеров самих митохондрий: гигантские кристы в гигантских митохондриях, редукция крист при редукции митохондрий.

Изменения числа крист отражает активность митохондрий: увеличение числа крист митохондрий — свидетельство возрастающих функциональных потребностей клетки; уменьшение (редукция) — свидетельство снижения этих потребностей.

Лизосомы

Лизосомы не только «органы» внутриклеточного пищеварения, но и «убийцы» клетки; они принимают участие в фагоцитозе и аутофагии (процесс, при котором внутренние компоненты клетки доставляются внутрь её лизосом (у млекопитающих) или вакуолях (клетки дрожжей) и подвергаются в них деградации). Физиологическая и патологическая активность лизосом зависит от состояния (стабилизации) мембран лизосом и активности их ферментов. Повреждения клетки, к которым могут быть причастны лизосомы, возникают либо при дестабилизации лизосомных мембран, либо при лизосомной ферментопатии, ведущей к накоплению в клетке ряда исходных или промежуточных продуктов обмена.

Дестабилизация мембран лизосом: возникает в результате воздействия различных веществ и агентов — *лабилизаторов мембран лизосом* (провоспалительные гормоны, Vit A, D, K, микотоксины, различные канцерогенные вещества, фосфолипазы и др.). Антагонистами лабилизаторов являются их стабилизаторы (противовоспалительные гормоны, хлороксин, фенерган, холестерол и др.).

В патологических условиях возникают конкурентные взаимоотношения между лабилизаторами и стабилизаторами лизосомных мембран, и, если они в пользу первых, проницаемость мембран становится достаточной для выхода гидролаз в цитоплазму и взаимодействия с субстратом → гибель части или всей клетки.

Нарушения функций лизосом приводят к развитию наследственных болезней — *лизосомным болезням (энзимопатиям)*, являющимся следствием первичной генной мутации и проявляющимся либо полным блоком синтеза ферментного белка, либо синтезом белковых молекул со сниженной биокаталитической активностью (гликогенозы (болезнь Помпе), ганглиозидозы (болезнь Тея-Сакса), гепатозы (болезнь Дабина-Джонсона), ожирение).

Другая группа наследственных болезней, обусловленных нарушением функции лизосом, связана с *нарушением мембранных взаимодействий органелл клетки*, что приводит к образованию гигантских органелл, в том числе гигантских лизосом (синдром Чедиака-Хигаси).

Синдром Чедиака-Хигаси

Тип наследования и частота. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Генетический дефект и патогенез. Мутация гена перемещения лизосом в локус приводит к нарушению LYST (lysosomal trafficking regulator) и появлению гигантских, но функционально не активных гранул, нарушается процесс поступления миелопероксидазы в вакуоли, характерен слабый ответ нейтрофилов на хемотаксические стимулы.

Клинические проявления: разнообразны: рецидивирующие инфекции (ОРЗ, бронхиты, пневмония, отит, синуситы, абсцессы). Обычно инфекционные осложнения вызываются микробной флорой (стафилококк, Гр-), реже грибковый. Приблизительно у 1/3 больных выявляются геморрагии, повышение температуры тела при отсутствии инфекции.

У пациентов отмечается частичный альбинизм волос, кожи, окраски глаз. У них светлая прозрачная кожа с тонкими сухими светлыми волосами пепельного, серебристого или свинцового цвета. Радужная оболочка светлая, на сетчатке — пигментация, отмечается нистагм. Характерен универсальный гипергидроз и светобоязнь.

Если заболевание протекает длительно, то характерны нарушения ЦНС: парезы, нарушения чувствительности, гипо- и арефлексия, мозжечковые нарушения.

У большинства детей до 10 лет возникает острая (торпидная) фаза: повышение температуры, аденопатия, гепатоспленомегалия, геморрагический синдром, — связаны с тромбоцитопенией и нарушением функции нейтрофилов. Большинство детей в эту фазу умирают от геморрагического синдрома или сепсиса. Иначе эту стадию называют стадией акселерации. Она может наступить в любом возрасте, от новорожденности до пубертата.

Диагностика. Гранулоцитопения, нарушение хемотаксиса нейтрофилов, фагоцитоза. Снижено количество ЕК-клеток и их функциональная активность.

Микротельца (пероксисомы)

Пероксисомы являются вспомогательной системой окисления в клетке. Изменения микротельца отражают нарушения оксидазно-каталазной активности клеток. При повреждении клетки могут наблюдаться следующие изменения микротельца:

1. Первичные — «пероксисомные болезни».
2. Вторичные — изменение числа и структурных компонентов пероксисом.

Пероксисомные болезни

1. Акаталаземия. Характеризуется резким снижением активности каталазы в печени и других органах. Клинически проявляется изъязвлениями в полости рта.

2. Цереброгепаторенальный синдром Целлвегера. Характеризуется отсутствием пероксисом в гепатоцитах. Нарушен синтез желчных кислот.

3. Системная недостаточность карнитина. Характеризуется выраженным дефицитом карнитина в различных органах и тканях. Клинически проявляется миопатией, нарушением функций печени и головного мозга.

Увеличение числа пероксисом возникает при алкогольной интоксикации. Снижение числа пероксисом наблюдается при гипоксии, воздействии ионизирующего излучения. Разрушение пероксисомного матрикса происходит при перевязке печеночных вен, вирусном гепатите, ишемическом некрозе, гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, при опухолевом росте.

Повреждения цитоскелета

При действии разнообразных альтерирующих агентов на изолированные клетки (культура ткани) выявляется отчетливое изменение формы их поверхности: появляются выпячивания цитоплазмы, называемые пузырьками (от *blebs*). Такое «пузырение» (или вскипание — *blebbing*) клеточной мембраны — один из ранних и надежных признаков разрушения сети цитоскелета. «Вскипание» мембраны инициируют вещества, нарушающие гомеостаз внутриклеточного кальция.

Внутриклеточные эффекты кальция:

- стимулирует аутокаталитические процессы (↑ активность фосфолипаз, протеаз, эндонуклеаз и других ферментов);
- активирует процесс ПОЛ (↑ образование эндоперекисей простагландинов);
- увеличивает проницаемость мембран для ионов Na^+ , K^+ , H^+ ;
- уменьшает образование макроэргов (разобщает процессы биоокисления);
- активирует процесс сокращения и задерживает процесс расслабления сократительных белков;
- воздействует на активность мембрано-связанных белков.

Универсальный ответ клетки на повреждение

- 1) уменьшение дисперсности коллоидов цитоплазмы и ядра;
- 2) увеличение вязкости цитоплазмы, которому иногда предшествует ее некоторое уменьшение;
- 3) увеличение сродства цитоплазмы и ядра к ряду красителей. Во многих случаях обнаруживаются также набухание клетки, изменение ионной проницаемости плазматической и внутриклеточных мембран, выход метаболитов из клетки, изменение флуоресценции, повышение кислотности цитоплазмы и т.д.

Дистрофии

Дистрофия (от греч. *dys* — нарушение и *tropho* — питаю) — это количественные и качественные структурные изменения в клетках и межклеточном веществе органов и тканей, обусловленные нарушением обменных процессов. При дистрофиях в результате нарушения трофики в клетках или в межклеточном веществе накапливаются различные продукты обмена (белки, жиры, углеводы, минералы, вода).

Проявления:

- увеличение или уменьшение количества каких-либо веществ, содержащихся в организме в норме (увеличение количества жира в жировых депо);
- изменение физико-химических свойств веществ, присущих организму в норме;
- появление обычных веществ в необычном месте (накопление жировых вакуолей в цитоплазме клеток органов при жировой дистрофии);
- появление и накопление новых веществ, которые не присущи для него в норме (белка амилоида).

Таким образом, дистрофия является морфологическим выражением нарушений метаболизма клеток и тканей.

Дисплазии

Дисплазия (дис + греч. *plasis* — формирование, образование) — неправильное развитие органов или части тела. Нарушение процессов (дифференцировки и спецификации) развития клетки.

Проявления: клетки увеличены в размерах, неправильной формы, дистрофичны, клеточные органеллы увеличены, неправильной формы.

Некроз и апоптоз как исходы гибели клетки

Некроз (от греч. *nekros* — мертвый) — это гибель необратимо поврежденных клеток, происходящая при участии лизосомных ферментов, которые осуществляют гидролитическое расщепление всех компонентов клетки (аутолиз), повреждают плазматическую мембрану и обуславливают выход содержимого клетки за ее пределы в окружающую ткань с последующим развитием воспаления.

Апоптоз (от греч. *apo* — отделение и *ptosis* — падение) — это биохимически специфический тип гибели клетки, характеризующийся активацией нелизосомных эндогенных эндонуклеаз, которые расщепляют ядерную ДНК на маленькие фрагменты. Морфологически апоптоз проявляется гибелью единичных, беспорядочно расположенных клеток, что сопровождается формированием округлых, окруженных мембраной телец («апоптотические тельца»), которые фагоцитируются окружающими клетками.

Он играет большую роль в морфогенезе и является механизмом постоянного контроля размеров органов. При снижении апоптоза происходит накопление клеток (опухолевый рост). При увеличении апоптоза наблюдается прогрессивное уменьшение количества клеток в ткани (атрофия).

Морфологические проявления апоптоза

Апоптоз имеет свои отличительные морфологические признаки. Апоптоз определяется в единичных клетках или небольших группах клеток. Апоптотические клетки выглядят как округлые или овальные скопления интенсивно эозинофильной цитоплазмы с плотными фрагментами ядерного хроматина.

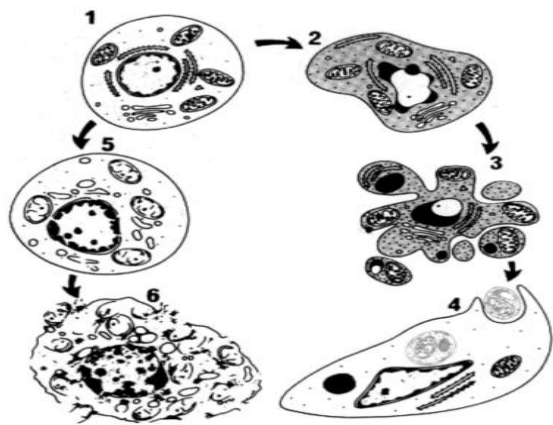


Рис. 3. Последовательность ультраструктурных изменений при апоптозе (справа) и некрозе (слева)

1 – нормальная клетка; 2 – начало апоптоза; 3 – фрагментация апоптотической клетки; 4 – фагоцитоз апоптотических телец окружающими клетками; 5 – гибель внутриклеточных структур при некрозе; 6 – разрушение клеточной мембраны.

Для клетки, подвергающейся апоптозу, характерно (рис.1):

- ▲ **Сжатие клетки.** Клетка уменьшается в размерах; цитоплазма уплотняется; органеллы, которые выглядят относительно нормальными, располагаются более компактно. Предполагается, что нарушение формы и объема клетки происходит в результате активации в апоптотических клетках трансглутаминазы. Этот фермент вызывает прогрессивное образование перекрестных связей в цитоплазматических белках, что приводит к формированию своеобразной оболочки под клеточной мембраной, подобно ороговевающим клеткам эпителия.
- ▲ **Конденсация хроматина.** Это наиболее характерное проявление апоптоза. Хроматин конденсируется по периферии, под мембраной ядра, при этом образуются четко очерченные плотные массы различной формы и размеров. Ядро же может разрываться на два или несколько фрагментов. Механизм конденсации хроматина изучен достаточно хорошо. Он обусловлен расщеплением ядерной ДНК в местах, связывающих отдельные нуклеосомы, что приводит к развитию большого количества фрагментов, в которых число пар оснований делится на 180-200. При электрофорезе фрагменты дают характерную картину лестницы. Эта картина отличается от таковой при некрозе клеток, где длина фрагментов ДНК варьирует. Фрагментация ДНК в нуклеосомах происходит под действием кальций чувствительной эндонуклеазы. Эндонуклеаза в некоторых клетках находится постоянно (например, в тимоцитах), где она активируется появлением в цитоплазме свободного кальция, а в других клетках синтезируется перед началом апоптоза. Однако еще не установлено, каким образом после расщепления ДНК эндонуклеазой происходит конденсация хроматина.
- ▲ **Формирование в цитоплазме полостей и апоптотических телец.** В апоптотической клетке первоначально формируются глубокие впячивания поверхности с образованием полостей, что приводит к фрагментации клетки и формированию окруженных мембраной апоптотических телец, состоящих из цитоплазмы и плотно расположенных органелл, с или без фрагментов ядра.
- ▲ **Фагоцитоз** апоптотических клеток или телец осуществляется окружающими здоровыми клетками, или паренхиматозными, или макрофагами. Апоптотические тельца быстро

разрушаются в лизосомах, а окружающие клетки либо мигрируют, либо делятся, чтобы заполнить освободившееся после гибели клетки пространство. Фагоцитоз апоптотических телец макрофагами или другими клетками активируется рецепторами на этих клетках: они захватывают и поглощают апоптотические клетки. Один из таких рецепторов на макрофагах – рецептор витронектина, который является β_3 -интегрином и активирует фагоцитоз апоптотических нейтрофилов.

Таблица 2. Сравнительная характеристика некроза и апоптоза

Признак	Апоптоз	Некроз
Индукция	Активируется физиологическими или патологическими стимулами	Различная в зависимости от повреждающего фактора
Распространенность	Одиночная клетка	Группа клеток
Биохимические изменения	Энергозависимая фрагментация ДНК эндогенными эндонуклеазами. Лизосомы интактные.	Нарушение или прекращение ионного обмена. Из лизосом высвобождаются ферменты.
Распад ДНК	Внутриядерная конденсация с расщеплением на фрагменты	Диффузная локализация в некротизированной клетке
Целостность клеточной мембраны	Сохранена	Нарушена
Морфология	Сморщивание клеток и фрагментация с формированием апоптотических телец с уплотненным хроматином	Набухание и лизис клеток
Воспалительный ответ	Нет	Обычно есть
Удаление погибших клеток	Поглощение (фагоцитоз) соседними клетками	Поглощение (фагоцитоз) нейтрофилами и макрофагами

Апоптоз принимает участие в следующих физиологических и патологических процессах:

1. Запрограммированном разрушении клеток во время эмбриогенеза (включая имплантацию, органогенез).
2. Гормонозависимой инволюции органов у взрослых (отторжение эндометрия во время менструального цикла, атрезии фолликулов в яичниках в менопаузе и регрессия молочной железы после прекращения лактации).
3. Возрастной и физиологической инволюции органов (тимус, атрофия мышц при длительном отсутствии нагрузки)
4. Удалении некоторых клеток при пролиферации клеточной популяции
5. Гибели отдельных клеток в опухолях (в основном при ее регрессии, но также и в активно растущей опухоли).
6. Гибели клеток иммунной системы (В-, и Т-лимфоцитов, после истощения запасов цитокинов, гибели аутореактивных Т-клеток при развитии в тимусе).
7. Патологической атрофии гормонозависимых органов (атрофии предстательной железы после кастрации, истощении лимфоцитов в тимусе при терапии глюкокортикоидами).
8. Гибели клеток, вызванных действием цитотоксических Т-клеток (при отторжении трансплантата, болезни «трансплантат против хозяина»).
9. Повреждение клеток при некоторых вирусных заболеваниях (при вирусном гепатите, когда фрагменты апоптотических клеток обнаруживаются в печени — тельца Каунсильмана).

Механизмы реализации апоптоза

1) Рецепторный. Осуществляется с помощью «рецепторов смерти» при активирующем взаимодействии с соответствующими лигандами, большинство из которых относится к суперсемейству фактора некроза опухолей. Взаимодействие рецептора с лигандом приводит к активации адапторных белков, ассоциированных с «доменами смерти» (FADD — Fas-associated

death domain, TRADD — TNF-R-associated death domain), и прокаспазы 8, продукт которой — каспаза 8 (инициаторная) активирует каспазу 3 (эффекторную), что, в свою очередь, обуславливает активацию эндонуклеаз, фрагментирующих ДНК.

2) Митохондриальный. Участие митохондрий в апоптозе обеспечивается присутствием в их матриксе и межмембранном пространстве большого количества биологически активных веществ (цитохрома С (Cyt C); прокаспаз 2, 3, 9; апоптозиндуцирующего фактора (AIF), обладающих выраженным апоптогенным действием. Фактором активации апоптоза является выход данных веществ в цитоплазму при снижении трансмембранного потенциала митохондрий вследствие открытия гигантских митохондриальных пор (выполняют роль Ca^{2+} -, рН-, потенциал-, НАДФ2Н/НАДФ+- и редоксзависимых каналов) и повышения проницаемости митохондриальных мембран. К раскрытию пор приводят истощение в клетках восстановленного глутатиона, НАДФН, АТФ и АДФ, образование активных форм кислорода, разобщение окислительного фосфорилирования, увеличение содержания Ca^{2+} в цитоплазме. Поступление межмембранных белков и активация апоптоза возможны также при разрыве наружной мембраны митохондрий вследствие гиперполяризации внутренней мембраны.

3) p53-опосредованный. p53 — многофункциональный белок, играющий важную роль в мониторинге сигналов о состоянии клетки, целостности ее генома, активности систем ДНК-репарации. Повреждение ДНК ведет к накоплению белка p53 в клетке. Это определяет остановку клеточного цикла в фазах G₁ и G₂, предотвращает репликацию, активирует синтез и репарацию ДНК, а следовательно, создает условия для восстановления нативной структуры ДНК, препятствует появлению мутантных и анеуплоидных клеток в организме. В случае если имеется недостаточность систем ДНК-репарации и повреждения ДНК сохраняются, клетка подвергается апоптозу. В частности, белок p53 способен индуцировать транскрипцию таких апоптогенных факторов, как Bax, Fas- рецептор, DR-5 и др.

4) Перфорин-гранзимовый. Цитотоксические Т-лимфоциты (Т-киллеры) вызывают апоптоз клеток-мишеней (например, инфицированных клеток) с помощью белка перфорина. Полимеризуясь, перфорин образует в цитоплазматической мембране клеткамишени трансмембранные каналы, по которым внутрь клетки поступают секретируемые Т-киллером гранзимы (фрагментины) — смесь сериновых протеаз. Основным компонентом этой смеси является гранзим В - протеолитический фермент, активирующий каспазу 3.

Значение белков-регуляторов апоптоза в развитии организма и патологических процессах

- ✓ **Bcl-2** требуется для поддержания жизнеспособности лимфоцитов, меланоцитов, эпителия кишечника и клеток почек во время развития эмбриона.
- ✓ **Bcl-x** необходим для ингибирования смерти клеток в эмбриогенезе, особенно в нервной системе.
- ✓ **Bax** необходим для апоптоза тимоцитов и поддержания жизнеспособности сперматозоидов во время их развития.
- ✓ **p53** является геном супрессии опухолей, поэтому в эмбриогенезе особой роли не играет, но обязательно необходим для супрессии опухолевого роста.
- ✓ Усиленный синтез белка, кодируемого bcl-2 геном, приводит к подавлению апоптоза и, соответственно, развитию опухолей; данный феномен обнаружен в клетках В-клеточной фолликулярной лимфомы.
- ✓ При лимфопролиферативных заболеваниях и похожей на системную красную волчанку болезни у мышей наблюдается нарушение функции Fas-лиганда или Fas-рецептора.
- ✓ Повышенный синтез **Fas-лиганда** предупреждает отторжение трансплантата.

Апоптоз является частью патологического процесса при инфицировании клетки аденовирусами, бакуловирусами, ВИЧ и вирусами гриппа.

Ингибирование апоптоза в клетке-хозяине наблюдается при персистировании инфекции, в

латентном периоде, а при усиленной репликации аденовирусов, бакуловирусов, возможно герпесвирусов, вируса Эпштейн-Барра и ВИЧ наблюдается активация апоптоза в клетках иммунной системы, что способствует распространению вируса.

Механизмы компенсации при повреждении

Действие на клетку патогенных факторов и развитие повреждений сопровождается активацией или включением реакций, направленных на устранение либо уменьшение степени повреждения и его последствий. Комплекс этих реакций обеспечивает приспособление клетки к изменившимся условиям ее жизнедеятельности. К числу основных приспособительных механизмов относят реакции компенсации, восстановления и замещения утраченных или поврежденных структур и нарушенных функций, защиты клеток от действия патогенных агентов, а также регуляторное снижение их функциональной активности. Весь комплекс таких реакций можно условно разделить на две группы: *внутриклеточные* и *внеклеточные*.

Внутриклеточные механизмы компенсации

- 1) Компенсация нарушений процесса энергетического обеспечения клеток (рис. 4).
- 2) Защита мембран и ферментов клеток (рис. 5).
- 3) Компенсация дисбаланса ионов и жидкости (рис. 6).
- 4) Устранение нарушений в генетической программе клеток с участием ферментов репаративного синтеза ДНК (рис. 7).
- 5) Компенсация расстройств внутриклеточных метаболических процессов вследствие нарушения регуляторных функций клеток (рис. 8).



Рис. 4. Механизмы компенсации нарушений энергетического обеспечения клетки при ее повреждении (по П.Ф. Литвицкому, 2002)

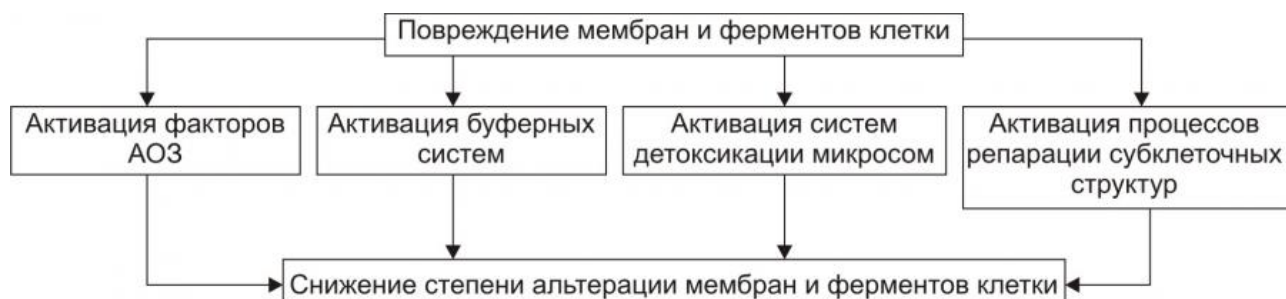


Рис. 5. Механизмы защиты мембран и ферментов клетки при ее повреждении. АОЗ — антиоксидантная защита (по П.Ф. Литвицкому, 2002)



Рис. 6. Механизмы уменьшения степени (устранения) дисбаланса ионов и воды в клетке при ее повреждении (по П.Ф. Литвицкому, 2002)

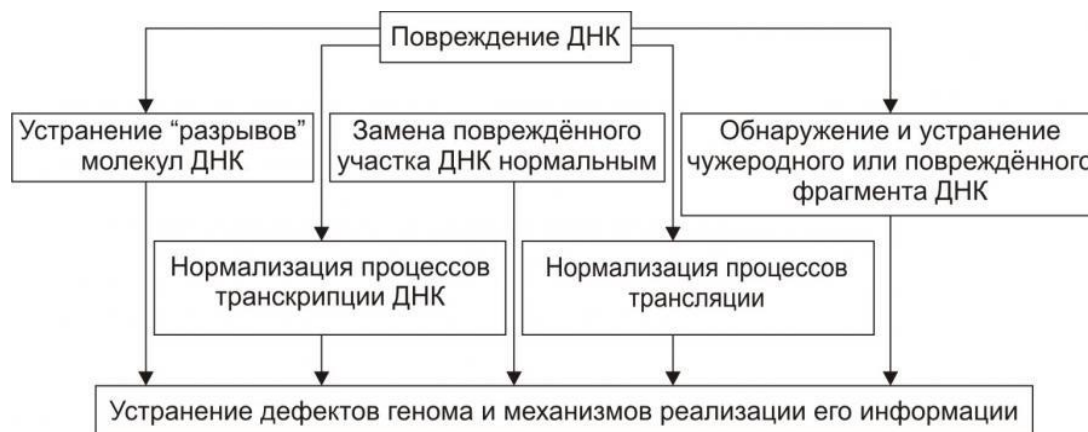


Рис. 7. Устранение дефектов генетической программы клетки и механизмы ее реализации (по П.Ф. Литвицкому, 2002)

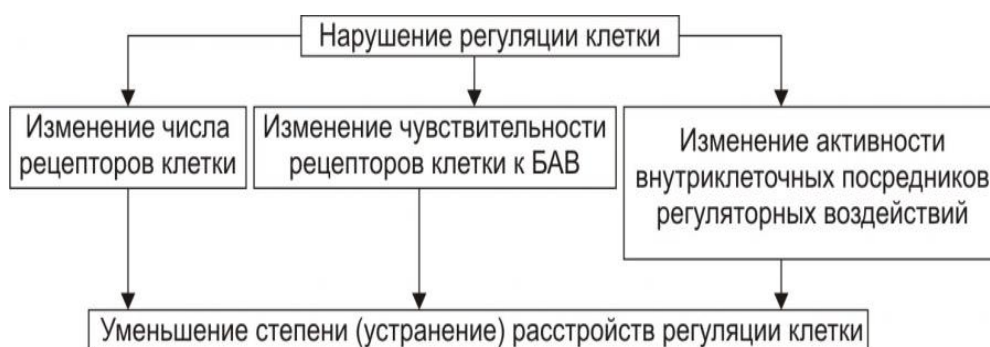


Рис. 8. Механизмы компенсации расстройств регуляции клетки при ее повреждении (по П.Ф. Литвицкому, 2002)

6) *Снижение функциональной активности клеток:*

- уменьшение эфферентной импульсации от нервных центров;
- снижение числа или чувствительности рецепторов на поверхности клетки;
- внутриклеточное регуляторное подавление метаболических реакций.

7) *Регенерация (regeneratio – возрождение; восстановление)* — возмещение клеток и/или ее отдельных структурных элементов взамен погибших, поврежденных или закончивших свой

жизненный цикл. Сопровождается восстановлением их функций. Выделяют так называемую клеточную и внутриклеточную (субклеточную) формы регенерации. Первая характеризуется размножением клеток путем митоза или amitоза. Внутриклеточная регенерация проявляется восстановлением органелл — митохондрий, ядра, эндоплазматической сети и других вместо поврежденных или погибших. Процесс регенерации осуществляется путем:

а) *реституции* — восполнения дефекта за счет деления паренхиматозных клеток поврежденной ткани;

б) *субституции* — заживление повреждения происходит за счет деления клеток соединительной ткани.

8) *Гипертрофия* — увеличение массы органа за счет увеличения объема составляющих его функциональных единиц (гипертрофия сердца, скелетной мускулатуры, почек и др.).

9) *Гиперплазия* — увеличение органа за счет повышения числа его функциональных единиц (лимфоидная ткань, ткань слизистых оболочек).

Внеклеточные механизмы компенсации

Реализуются при участии клеток, которые не подвергались непосредственному действию патогенного фактора.

По уровню и масштабу такие реакции при повреждении клеток можно разделить на:

- *органо-тканевые* (активация функции неповрежденных клеток печени или почки при повреждении клеток части органа);
- *внутрисистемные* (сужение артериол при снижении работы сердца);
- *межсистемные* (активация работы систем дыхания, кровообращения, крови и тканевого метаболизма при общей гипоксии).

Стимуляция восстановительных процессов в поврежденных клетках

Основная цель — устранить возможных дополнительных сдвигов внутриклеточного гомеостаза при действии физиологических возмущающих факторов (стабилизация повреждения) и свести к минимуму энергетические затраты на выполнение специфических функций клетки:

- 1) образование клеткой простагландинов и блокада ими β -адренорецепторов;
- 2) ингибирование аденилатциклазы и повышение активности фосфодиэстеразы, разрушающей цАМФ;
- 3) образование аденозина — естественного блокатора Са-каналов.

Пути повышения устойчивости клеток к действию патогенных факторов

Виды мероприятий:

1. По цели:

- лечебные
- профилактические

2. По природе:

- медикаментозные — для активации адаптивных механизмов после воздействия патогенного агента;
- немедикаментозные — с целью профилактики повреждения клетки (тренировка организма (по определённой схеме) умеренной гипоксией, стрессорными факторами, физическими нагрузками и охлаждением);
- комбинированные

3. По направленности:

- *этиотропные* — направлены на устранение, прекращение, уменьшение силы и/или длительности действия патогенных факторов на клетки, а также устранение условий, способствующих реализации этого действия;
- *патогенетические* — направлены на разрыв звеньев механизма развития (патогенеза) патологического процесса;

– саногенетические — активация адаптивных механизмов (компенсации, защиты, восстановления и приспособления клеток) к изменившимся условиям.

Диагностика состояния клетки при ее повреждении

Для диагностики состояния клетки при ее повреждении применяют следующие методы:

- 1) регистрация биопотенциалов;
- 2) сцинтиграфия;
- 3) ферментометрия;
- 4) изменение показателей обмена веществ, КОС;
- 5) оценка нарушений барьерной функции цитоплазматической мембраны:
 - уменьшение электрического сопротивления ткани;
 - проникновение водорастворимого красителя в цитоплазму;
 - снижение мембранного потенциала покоя;
 - нарушение ионного баланса;
 - выход внутриклеточных метаболитов в окружающую среду;
 - набухание клеток.

Регистрация биопотенциалов. Биопотенциал — энергетическая характеристика взаимодействия зарядов, находящихся в исследуемой живой ткани, например, в различных областях мозга, в клетках и других структурах. Измеряется не абсолютный потенциал, а разность потенциалов между двумя точками ткани, отражающая её биоэлектрическую активность, характер метаболических процессов. Биопотенциал используют для получения информации о состоянии и функционировании различных органов. Применяется при проведении электроэнцефалографии, электрокардиографии, электрогастрографии (метод исследования моторной деятельности желудка), электромиографии и др.

Сцинтиграфия — метод функциональной визуализации, заключающийся во введении в организм радиоактивных изотопов и получении изображения путём определения испускаемого ими излучения. Принцип метода основан на введении пациенту радиоиндикатора — препарата, состоящего из молекулы-вектора и радиоактивного маркера (изотопа). Молекула-вектор поглощается определённой структурой организма (орган, ткань, жидкость). Радиоактивная метка служит «передатчиком»: испускает гамма-лучи, которые регистрируются гамма-камерой. Количество вводимого радиофармацевтического препарата таково, что испускаемое им излучение легко улавливается, но при этом он не оказывает токсического воздействия на организм.

Данный метод широко применяется для диагностики ИБС (выявление преходящей ишемии миокарда, рубцовых изменений, исследования сократительной способности сердца), ТЭЛА, выявления заболеваний печени и желчного пузыря (для оценки функционального состояния гепатоцитов, концентрационной и моторной функции желчного пузыря, проходимости желчевыводящих путей, наличия дисфункции сфинктера Одди, дуодено-гастрального рефлюкса), эндокринных желез (например, щитовидной железы с целью визуализации анатомии железы и нарушений ее функции, узлов и определение их функциональной автономии: диагностика нефункционирующих («холодных») узлов, в том числе при подозрении на злокачественное новообразование, и гиперфункционирующих («горячих») узлов, включая токсическую аденому), почек (оценка экскреторной функции почек, определение наличия почечной недостаточности и ее выраженности, оценка кровоснабжения почек и т.д.).

Ферментометрия — метод определения активности и количества ферментов. Используется для диагностики различных заболеваний.

Так, например, при повреждении гепатоцитов в кровь поступают индикаторные ферменты (являются индикаторами цитолиза) — АСТ, АЛТ, глутаматдегидрогеназа и др. При диагностике следует учитывать тот фактор, что ЛДГ, АСТ являются цитоплазматическими,

ГДГ — митохондриальным, АСТ — цитоплазматически-митохондриальным ферментом, так как это важно знать для косвенного подтверждения повреждения гепатоцитов, а иногда и для уточнения этиологии.

При ИМ или подозрении на него определяют активность ферментов крови: креатинфосфокиназы (КФК), аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), тропонинов. Чем больше очаг некроза, тем выше активность КФК в плазме крови.

При заболеваниях крови: анемии (определение уровня глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы), лейкозах (щелочной фосфатазы, пероксидазы, неспецифической эстеразы).

Изменение показателей КОС. К развитию внутриклеточного ацидоза могут приводить:

- избыточное поступление ионов H^+ в клетку из внутриклеточной среды (декомпенсированный газовый или негазовый ацидоз);
- избыточное образование кислых продуктов в самой клетке при активации гликолиза (молочная кислота), нарушениях цикла Кребса (три- и дикарбоновые кислоты), гидролитическом расщеплении фосфолипидов клеточных мембран (свободные жирные кислоты, фосфорная кислота) и др.;
- нарушение связывания свободных ионов H^+ в результате недостаточности буферных систем клетки;
- нарушения выведения ионов H^+ из клетки при расстройствах $Na-H$ -обменного механизма, а также в условиях нарушенного местного кровообращения в ткани.

Внутриклеточный ацидоз вызывает:

- изменение конформации белковых молекул с нарушением их ферментативных, сократительных и других свойств;
- повышение проницаемости клеточных мембран;
- активацию лизосомальных гидролитических ферментов.

Нарушения барьерной функции цитоплазматической мембраны

Уменьшение электрического сопротивления (импеданса) ткани. Методом оценки состояния как плазматической, так и внутриклеточных мембран может служить измерение электрического сопротивления - импеданса ткани, который включает в себя омическую и емкостную составляющие, поскольку каждая клетка представляет собой как бы систему конденсаторов (биологические мембраны) и резисторов (биологические мембраны, межклеточная жидкость и цитоплазма). При повреждении или старении клеток регистрируется уменьшение емкостного сопротивления тканей, связанное в основном с нарушением состояния мембран клеток. При набухании, или стрикции, клеток изменяется омическая (высокочастотная) составляющая импеданса.

Окраска цитоплазмы различными красителями. Увеличение проницаемости плазматической и внутриклеточных мембран приводит к возрастанию количества красителя, вошедшего в клетку и связавшегося с компонентами цитоплазмы. Следовательно, окрашивание клетки красителями усиливается при ее повреждении. На этом основаны многие гистохимические методы определения жизнеспособности клеток (с помощью нейтрального синего, эозина и др.).

Снижение мембранного потенциала покоя. Уменьшение поляризации мембраны при действии повреждающих факторов происходит как в результате неспецифического увеличения ионной проницаемости, так и при уменьшении градиентов концентрации ионов вследствие выключения ионных насосов (при прямом повреждении Na^+/K^+ -АТФазы, так и при снижении уровня АТФ вследствие нарушения биоэнергетических процессов в митохондриях). Снижение мембранного потенциала наблюдается также при холодовом, радиационном, аллергическом, токсическом и других повреждениях клеток и субклеточных структур.

Нарушение ионного баланса. Повреждение клетки сопровождается снижением содержания в ней АТФ, угнетением Na^+/K^+ -АТФазы, падением электрического потенциала на плазматической мембране, повышением содержания внутриклеточного Ca^{2+} и выходом калия из клеток. Понижение содержания K^+ в клетке может происходить также под влиянием

больших доз минералокортикоидных гормонов, при действии некоторых лекарственных веществ, например сердечных гликозидов. В свою очередь, увеличение концентрации калия во внеклеточной среде приводит к снижению мембранного потенциала соседних неповрежденных клеток, что в случае электровозбудимых тканей может вызвать генерацию потенциалов действия. Так, увеличение концентрации калия в очаге инфаркта миокарда может стать одной из причин возникновения фибрилляции сердца.

При повреждении клетки нарушается работа митохондрий: снижается мембранный потенциал внутренней митохондриальной мембраны, прекращается ОФ. Как следствие снижения мембранного потенциала уменьшается поглощение митохондриями ионов кальция.

Увеличении концентрации кальция приводит к активации большого числа кальцийзависимых ферментов (протеинкиназ, фосфатаз, фосфолипаз, фосфодиэстераз циклических нуклеотидов и др.), нарушениям цитоскелета, образованию нерастворимых включений кальция в матриксе митохондрий, повреждению внутриклеточных мембран и общей дезорганизации метаболизма.

Выход метаболитов. Увеличение проницаемости мембраны клеток и ухудшение работы ионных насосов приводит к выходу компонентов цитоплазмы в окружающую среду. Вышедшие из клеток вещества весьма не безразличны для других клеток, тканей и органов. Так, среди веществ, выходящих из клеток, поврежденных в результате ишемии (нарушения кровотока) или ожога, имеются полипептиды, обладающие способностью вызвать остановку сердца (ишемический, ожоговый токсины).

Увеличение объема (набухание) клеток. Увеличение объема клеток — один из наиболее ранних признаков ее повреждения, который проявляется, например, при недостатке кислорода в ткани — тканевой гипоксии.

Первым результатом набухания клеток оказывается сдавливание кровеносных сосудов и затруднение кровообращения. Так, при ишемии происходит набухание клеток, и последующее общее возобновление кровообращения не сразу и не всегда приводит к восстановлению жизнедеятельности ткани, потому как кровь не проникает в мелкие кровеносные сосуды, сдавленные набухшими клетками. То же происходит при трансплантации органов.

Вопросы для самоконтроля знаний:

1. Перечислите уровни повреждения клетки.
2. Укажите роль иммунных процессов в самоповреждении клеток при их длительном бездействии, старении, нарушении трофической функции нервной системы.
3. Назовите механизмы нарушения генетического аппарата и реализации генетической программы.
4. Укажите роль свободных радикалов в развитии патологических процессов.
5. Охарактеризуйте изменения баланса про- и антиоксидантных систем клетки.
6. Дайте характеристику пероксисомным заболеваниям.
7. Перечислите патологические формы митохондрий.
8. Дайте характеристику понятий «субституция» и «реституция».
9. Укажите биологическую роль апоптоза и роль генов bcl и p53 в данном процессе.
10. Назовите отличия апоптоза от некроза.
11. Перечислите механизмы компенсации при повреждении.
12. В чем заключаются пути повышения устойчивости клеток к действию патогенных факторов?

Задания для СУРС:

1. Пути повышения устойчивости клеток к действию патогенных факторов.
2. Стимуляции восстановительных процессов в поврежденных клетках.
3. Пероксисомные болезни.

Литература

Основная:

1. Патологическая физиология : учебник для студ. учреждений высш. образ. / [Ф. И. Висмонт [и др.]]; под ред. Ф. И. Висмонта. – Минск. : Высшэйшая школа, 2016. – 639, [1] с. : ил., табл.

Дополнительная:

1. Клиническая патофизиология : атлас / С. Зилбернагель, Ф. Ланг ; пер. с англ. под ред. П. Ф. Литвицкого. – М. : Практическая медицина, 2015. – 448 с.

2. Литвицкий, П. Ф. Клиническая патофизиология : учебник / П. Ф. Литвицкий. – М. : Практическая медицина, 2016. – 775 с.

3. Угольник, Т. С. Тестовые задания по патологической физиологии для самостоятельной работы студентов: учеб.-метод. пособие для студентов 3 курса лечебного факультета медицинских вузов / Т. С. Угольник, Я. А. Кутенко. – Гомель: ГомГМУ, 2015. – 272 с.

4. Консультант студента [Электронный ресурс]. – Гомель : ГГМУ. – Режим доступа : <http://www.studmedlib.ru>. – Дата доступа 26.05.2017.

Составитель:
ассистент

Я.А. Кутенко