

А.А. Кривчик, Ф.И. Висмонт, С.А. Жадан

**ТИПОВЫЕ ФОРМЫ
СТРУКТУРНО-
ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ
СУБКЛЕТОЧНЫХ СТРУКТУР ПРИ
ПОВРЕЖДЕНИИ**

Минск 2004

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ**

А.А. Кривчик, Ф.И. Висмонт, С.А. Жадан

**ТИПОВЫЕ ФОРМЫ
СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ
ИЗМЕНЕНИЙ СУБКЛЕТОЧНЫХ
СТРУКТУР ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ**

Атлас



Минск 2004

ПРЕДИСЛОВИЕ

Поводом для создания данного издания послужило отсутствие наглядных пособий, всесторонне освещающих морфофункциональные преобразования со стороны важнейших субклеточных структур (митохондрий, ядра, лизосомальной системы) при повреждении клетки.

Болезнь, как известно, начинается и сопровождается повреждением клеток, а значит, и составляющих их компонентов — внутриклеточных органелл. В свою очередь, повреждение, как любой типовой патологический процесс, неизменно включает в себя не только полом, нарушения структуры и функции, т. е. патологические проявления в собственном смысле этого слова, но и явления компенсаторно-приспособительного характера. Соотношения удельного веса этих двух противоречивых сторон болезни — полома и компенсации — существенно меняются в различные этапы процесса. Причем, изменения, происходящие на субклеточном уровне, опережают изменения аналогичной направленности, осуществляющиеся на уровне клетки, органа и целостного организма.

В силу вышеизложенного крайне важно: 1) изучить повреждение в динамике, от его ранних до конечных этапов развития; 2) в тесной взаимосвязи изменений структуры и функций каждой органеллы; 3) с учетом двойственной внутренне противоречивой природы процесса; 4) сведений о резервных возможностях органелл на каждой стадии процесса.

К настоящему времени издан ряд атласов, иллюстрирующих морфоструктурную перестройку важнейших органелл клетки при повреждении. Однако, приводимые в атласах электроннограммы: 1) сделаны, как правило, без учета стадий развития процесса, не позволяя судить о динамике изменений структур в ответ на повреждающее воздействие; 2) акцентируют внимание в основном на *качественные* изменения структуры; 3) не дают сведений о параллельной перестройке функциональной активности и резервных возможностях органелл.

В подготовленном атласе авторы попытались восполнить этот пробел, предлагая читателю, наряду с электронограммами, фиксирующими характер морфологических изменений митохондрий, ядра, лизосомальной системы в различные этапы повреждения, графики, отражающие количественные сдвиги (данные морфометрии), функциональное состояние и резервные возможности органелл в те же сроки эксперимента, схемы, характеризующие обратимые и необратимые повреждения клетки. Такого рода наглядная информация позволит составить более полное представление об общих патогенетических механизмах и закономерностях развития процесса повреждения клетки, лучше оценить предпосылки возможного исхода — восстановления жизнедеятельности клетки или ее гибели.

УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ НА РИСУНКАХ

БМ	- базальная мембрана
В	- вакуоль
ГЛ	- гликоген
ГЦ	- гепатоцит
ЖК	- желчный капилляр
ЖПР	- просвет желчного протока
КРМ	- кристы митохондрий
КУП	- купферовский клетки
КЭЭМ	- коэффициент энергетической эффективности митохондрий
Л	- лизосомы
М, МИТ	- митохондрии
МВ	- микроворсинки
МКП	- межклеточные пространства
МХР	- маргинированный хроматин
МЦ	- матрикс цитоплазмы
ПД	- пространства Диссе
РНП	- ганулы рибонуклеопротеинов
ХР	- хроматин
ХТПП	- хроническое токсическое поражение печени
ШЭР	- шероховатый эндоплазматический ретикулум
ЭЖ	- эпителиальные клетки желчного протока
ЭНА	- агранулярная часть эндоплазматической сети
ЭНГ	- гранулярная часть эндоплазматической сети
ЭХ	- экстрапеченочный холестаза
Я	- ядро
ЯД	- ядрышко
ЯО	- ядерная оболочка
ЯП	- ядерные поры

Глава 1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Повреждение – изменения структуры, обмена веществ и физико-химических свойств клеток, которые ведут к нарушению процессов их жизнедеятельности.

Термин «повреждение» используют в двояком смысле: 1) *как процесс, развивающийся после повреждающего воздействия* факторов внешней или внутренней среды организма физической, химической, биологической природы, и 2) *как само это повреждающее воздействие*.

Изменения в клетках органа, а, следовательно, и самого организма, который подвергаются воздействию того или иного повреждающего агента, неизменно связаны с особенностями реакций субклеточных структур. Процесс повреждения субклеточных структур, равно как и процессы повреждения, осуществляющиеся на органном, системном и организменном уровнях характеризуется ярко выраженной двойственной природой – единством и «борьбой» двух противоречивых тенденций болезни: патологических и компенсаторных реакций. Каждый вид органелл клетки реагирует на повреждающее воздействие своими, *специфическими* для них формами проявления реакций полома, повреждения и реакций компенсаторно-приспособительного характера. Наряду с *частно-патологическими* особенностями, присущими реакции каждой структуры на повреждение, отчетливо выявляется *общепатологическая закономерность* в развитии процесса повреждения на субклеточном уровне. Суть ее сводится к строго упорядоченному чередованию удельного веса собственно патологических и компенсаторных реакций, определенной стадийности процесса повреждения.

В *первую стадию* преобладают морфофункциональные признаки полома на фоне недостаточного проявления реакций компенсации и относительного сохранения функциональных резервов структур. *Вторая стадия* характеризуется достаточной выраженностью явлений органоидной и внутриорганной регенерации (составляющих материальную основу компенсации), отчетливым проявлением последней на фоне первоначального увеличения и последующего постепенного снижения (*третья стадия*) до исходного уровня структурно-функциональных резервов органелл (*обратимый вариант повреждения клетки*). Резервные возможности органелл оцениваются по степени выраженности митохондриальных, лизосомальных, микросомальных ферментов в ответ на дополнительное еще более сильное повреждающее воздействие (CCl₄, например). В случае *необратимого повреждения* клетки выявляется иной вариант изменений. Развивается *третья стадия*, для которой характерно резкое падение резервных возможностей органелл (завершающееся их истощением), сопряжен-

ное с грубыми нарушениями структуры и функции субклеточных структур, знаменующими гибель клетки. При действии особо патогенных агентов, раздражителей чрезвычайной интенсивности необратимые изменения и гибель клетки могут произойти уже в первую стадию процесса.

Рассмотрим более подробно особенности и общие черты «поведения» некоторых органелл в ходе развития процесса повреждения.

Глава 2. МИТОХОНДРИИ И ИХ РЕАКЦИЯ НА ПОВРЕЖДАЮЩЕЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ

Митохондрии — мембранные полуавтономные органеллы, обеспечивающие клетку энергией, получаемой благодаря процессам окисления и запасаемой в виде фосфатных связей АТФ.

Митохондрии (рис. 1, 2, 3) могут иметь различную форму: округлую, эллипсоидную, сферическую, палочковидную, нитевидную и др. Размеры и количество митохондрий в различных клетках варьируют в широких пределах, достигая в наиболее активных 500–1000.

Митохондрии имеют *наружную и внутреннюю мембраны* (рис. 2, 3), разделенные межмембранным пространством и содержат митохондриальный матрикс, в который обращены складки внутренней мембраны — *кристы*.

Наружная митохондриальная мембрана обладает высокой проницаемостью для молекул массой до 10 килодальтон. Она содержит много молекул специализированных транспортных белков, которые формируют широкие гидрофильные каналы и обеспечивают ее высокую проницаемость, а также небольшое количество ферментных систем. На ней находятся рецепторы, распознающие белки, которые переносятся через обе митохондриальные мембраны.

Внутренняя митохондриальная мембрана отделена от наружной межмембранным пространством, которое содержит небольшое количество ферментов. В ее состав входят белки трех типов: транспортные, ферменты дыхательной цепи и СДГ, а также комплекс АТФ-синтетазы.

Низкая проницаемость внутренней мембраны для мелких ионов имеет большое значение для функции митохондрий, т. к. дает возможность создания электрохимических градиентов при продукции высокоэнергетических метаболитов клетки.

Кристы — складки внутренней мембраны (рис. 1, 2 а, 3 а, б), располагающиеся чаще всего перпендикулярно длиннику митохондрии, но могут лежать и продольно. Их число и площадь пропорциональны активности митохондрий. На кристах находятся элементарные частицы (оксисомы), состоящие из головки

и ножки. На них происходит сопряжение процессов окисления и фосфорилирования. В области округлой головки частицы осуществляется синтез АТФ из АДФ.

Митохондриальный матрикс — гомогенное мелкозернистое вещество умеренной плотности, заполняющее полость (внутреннюю камеру) митохондрии и содержащее несколько сотен ферментов: растворимые ферменты цикла Кребса, ферменты, участвующие в окислении жирных кислот, ферменты белкового синтеза. В матриксе находятся также митохондриальные рибосомы, митохондриальные гранулы и митохондриальная ДНК (что отличает митохондрии от всех остальных органелл).

Первыми реагируют на повреждающее воздействие митохондрии, с функцией которых связано энергетическое обеспечение процессов жизнедеятельности клетки. Уже через несколько минут, чаще часов, возникают и прогрессируют нарушения структуры и функции органелл. Начальные изменения характеризуются набуханием митохондрий (рис. 4, 9). Последовательно развиваются просветление матрикса, нарушение структуры митохондриальной мембраны, деструкция и уменьшение числа крист в митохондриях, снижается содержание последних в клетке (рис. 5, 6, 13 а, 16, 17, 18). Значительно увеличивается чувствительность митохондриальных мембран к ионному детергенту — тритону X-100 (максимальный подъем активности в гомогенате печени митохондриальных ферментов в ответ на его действие сдвигается в сторону более низкой концентрации тритона X-100, что сопряжено с существенным нарушением их проницаемости). Такого рода морфоструктурные изменения митохондрий сопровождаются снижением активности митохондриальных ферментов (рис. 19, 21 — первая стадия), угнетением дыхания и окислительного фосфорилирования (рис. 19, 21). Падает коэффициент энергетической эффективности митохондрий (КЭЭМ) (рис. 17).

Как правило, спустя несколько дней все отчетливее проявляются процессы органоидной и внутриорганойдной регенерации (рис. 6, 11, 13 б, 14), знаменующие собой начало развития второй стадии. Нивелируется набухание сохранивших жизнеспособность органелл. Структура митохондрий становится все более и более сохранной. Активизируется (иногда весьма значительно) синтез новых митохондрий (органоидная регенерация). Появляется большое число мелких, молодых форм, гантелевидных (не разделившихся) и крупных (в ряде случаев гигантских) органелл (внутриорганойдная регенерация — рис. 14 а, б). Заметно возрастает устойчивость мембран митохондрий к тритону X-100 (стабилизация мембран). Все эти структурные сдвиги обеспечивают увеличение функциональных резервов данных структур (рис. 21 — 1-я неделя), отчетливую интенсификацию их функциональной активности, которая обычно не только

возвращается или приближается к исходному уровню, но и заметно превышает его. Это касается активности митохондриальных ферментов (рис. 19, 21), процессов дыхания и окислительного фосфорилирования (рис. 20, 21), КЭЭМ (рис. 17, 18).

При обратимом повреждении клетки вышеперечисленные изменения (не только патологического, но и компенсаторно-приспособительного характера) постепенно нивелируются.

Необратимое повреждение клетки характеризуется повторными еще более резко выраженными, чем в первую стадию, морфофункциональными изменениями митохондрий негативного плана (рис. 8, 12, 15, 16, 17-22), завершающимися гибелью значительной части органелл и лишившейся энергетического обеспечения клетки в целом. Подобный финал может наступить уже в первую стадию процесса повреждения, если повреждающее воздействие было слишком сильным, вызвав катастрофический по объему полом структур, и клетка не смогла, не успела реализовать в полной мере свои компенсаторные возможности.

2.1. МИТОХОНДРИИ В КЛЕТКАХ ИНТАКТНОГО ОРГАНА

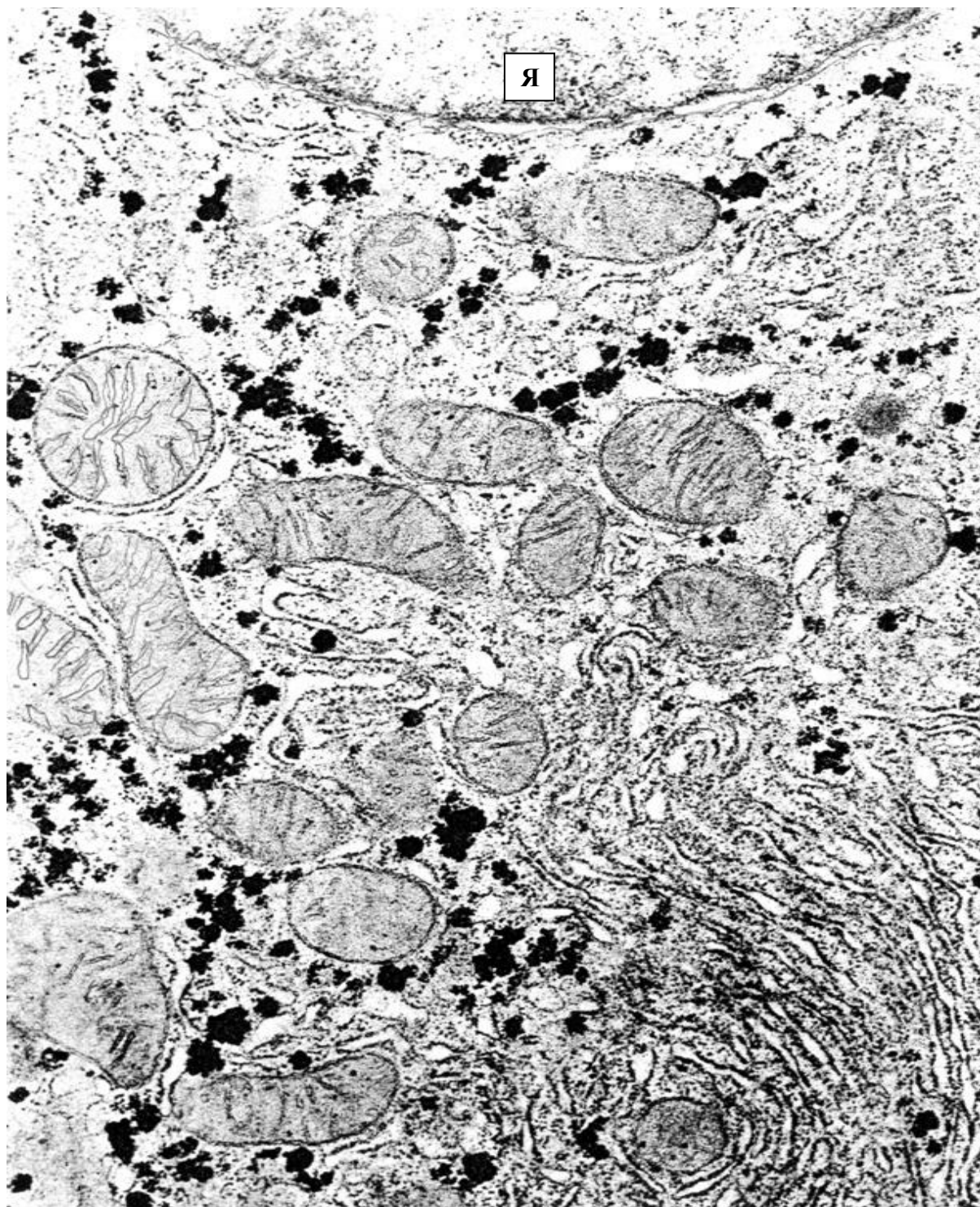


Рис. 1. ЭГ печени интактной крысы: заснята часть гепатоцита с ядром, митохондриями, элементами эндоплазматического ретикулума и розетками гликогена. В митохондриях отчетливо видны характерные для этих органелл кристы, двуконтурность мембраны. x 12000. (А.А. Покровский, Л.П. Кристев, 1977).

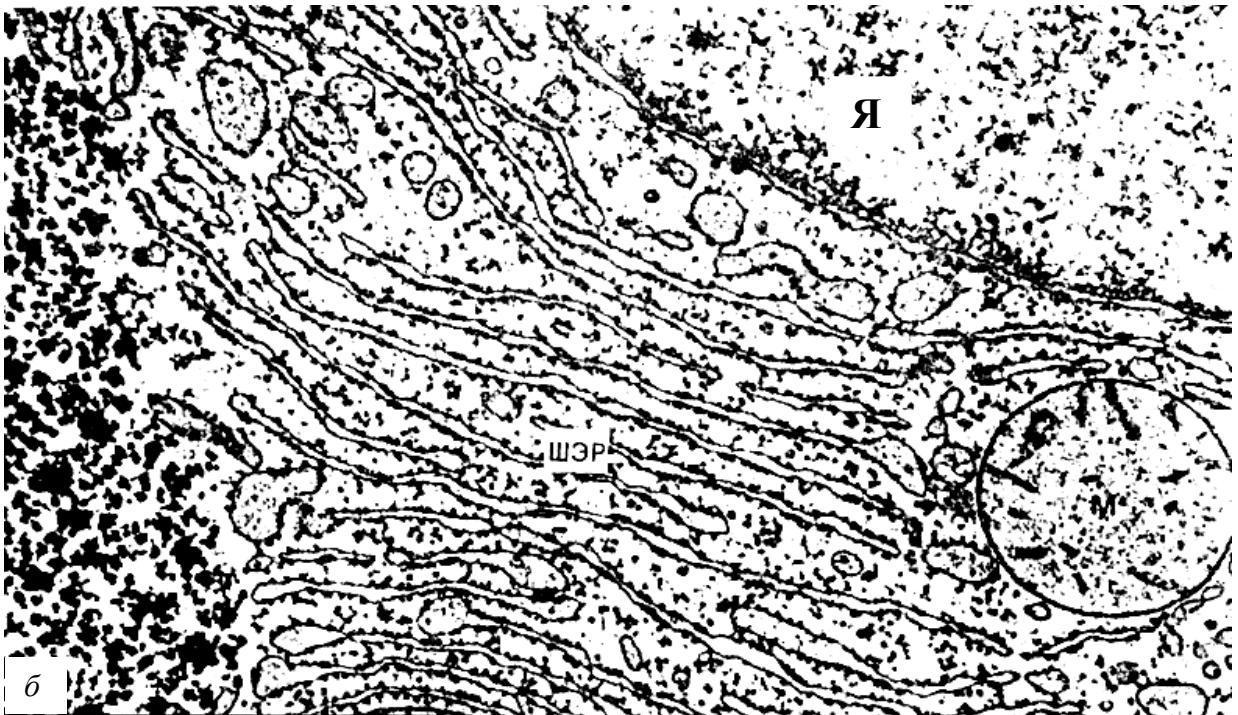
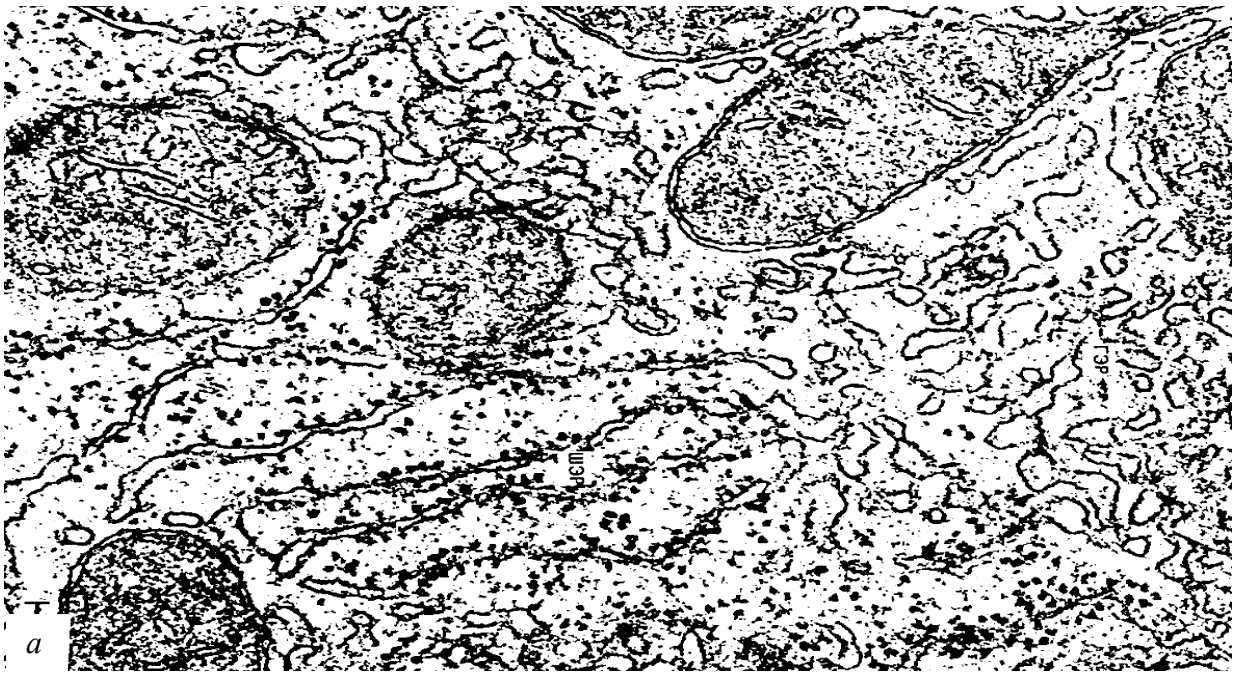


Рис. 2. ЭГ печени интактной крысы: *а* – видны митохондрии с двуконтурной мембраной, хорошо выраженными кристами; эндоплазматический ретикулум (узкие вытянутые трубочки усыпанные электронноплотными частицами – рибосомами (шероховатый эндоплазматический ретикулум), мелкие неправильной формы гладкие профили – (гладкий эндоплазматический ретикулум). *б* – справа сверху видна часть ядра (Я), окруженного оболочкой, к которой со стороны цитоплазмы прицеплены рибосомы, большая часть цитоплазмы занята шероховатым эндоплазматическим ретикулумом (ШЭР); ниже ядра, справа, митохондрия. Плотные массы слева – частицы гликогена (Гл). (Кристиан Де Дюв, 1987).

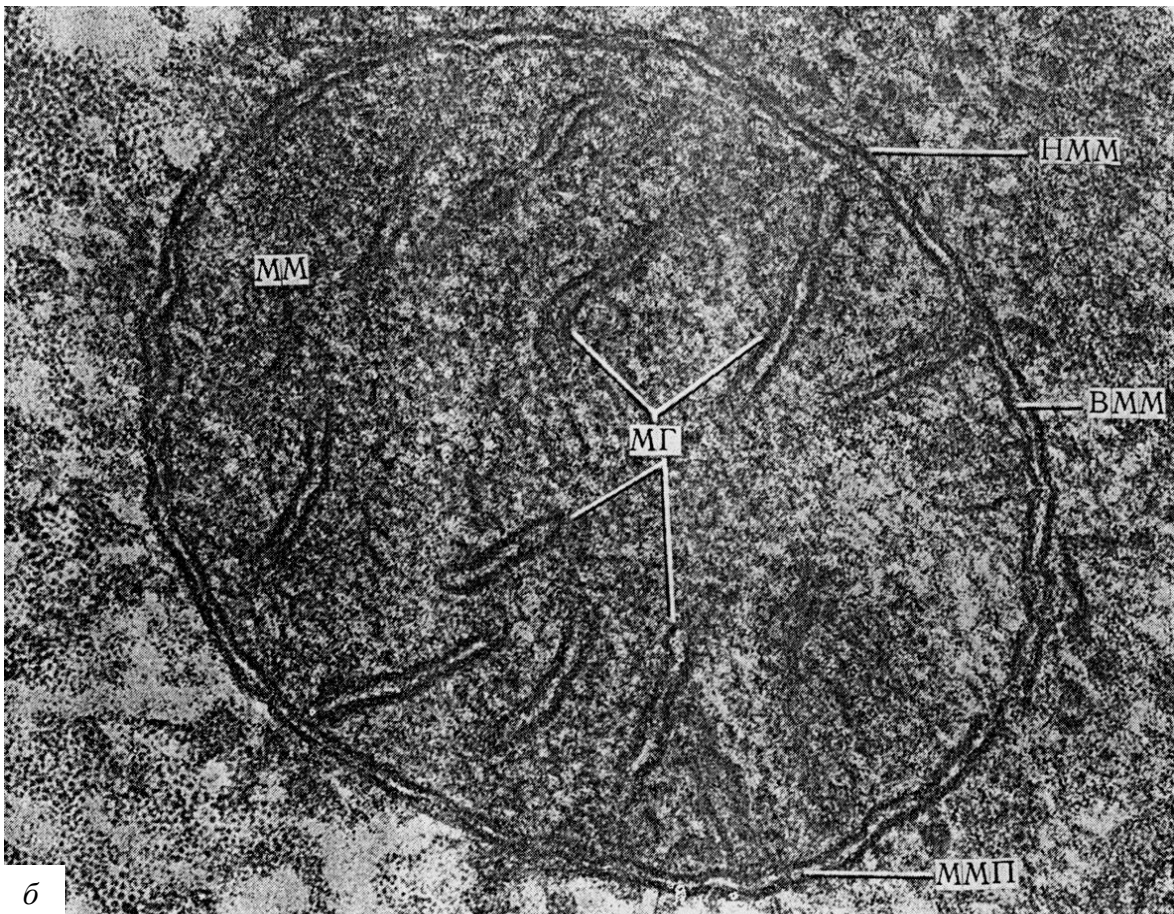
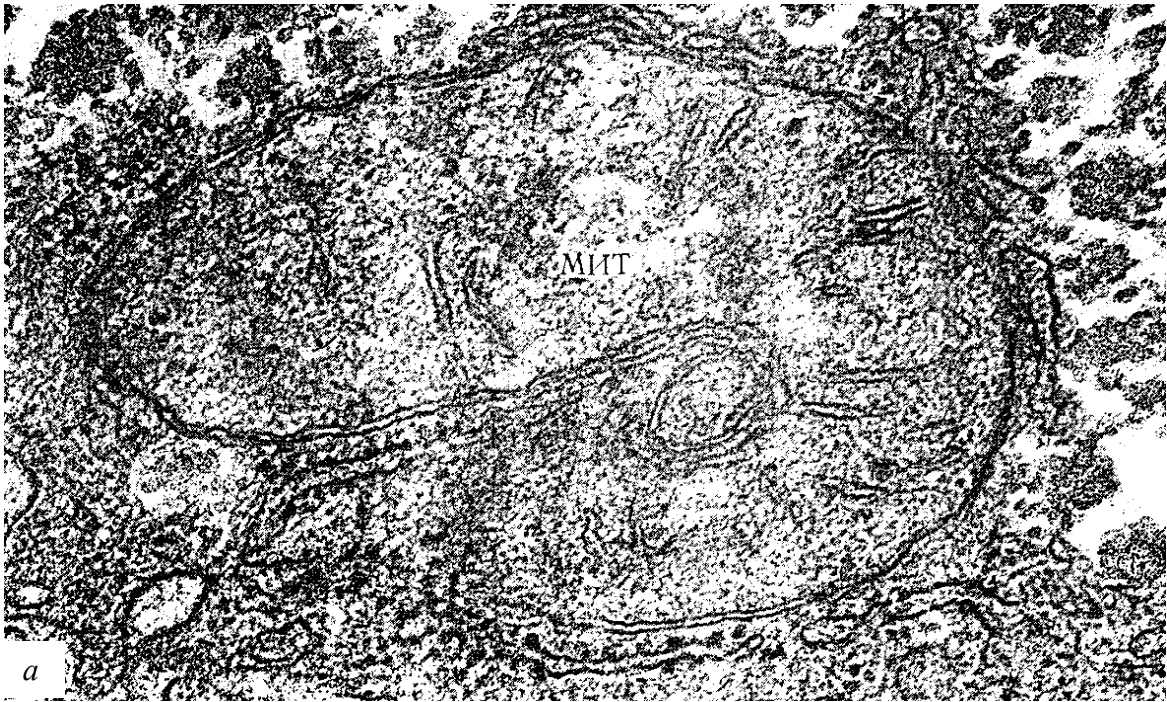


Рис. 3. Ультраструктура митохондрии гепатоцита печени intactной крысы при значительном увеличении (*a* – $\times 88000$; *б* – $\times 176000$); ММ – митохондриальный матрикс, МГ – митохондриальные гребешки – кристы (Ю.М. Лопухин, Э.М. Коган, Я.Л. Караганов, 1977).

2.2 СТРУКТУРНЫЕ ПРЕОБРАЗОВАНИЯ МИТОХОНДРИЙ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО И КОМПЕНСАТОРНОГО ХАРАКТЕРА

а) в различные этапы развития экстрапеченочного холестаза, завершающегося летальным исходом.



Рис. 4. Митохондрии гепатоцита крысы с 6-часовым холестазом: набухшие органеллы, диффузное просветление матрикса, целостность мембраны сохранена. Ув. 34000 (И.В. Гринько, 1985).

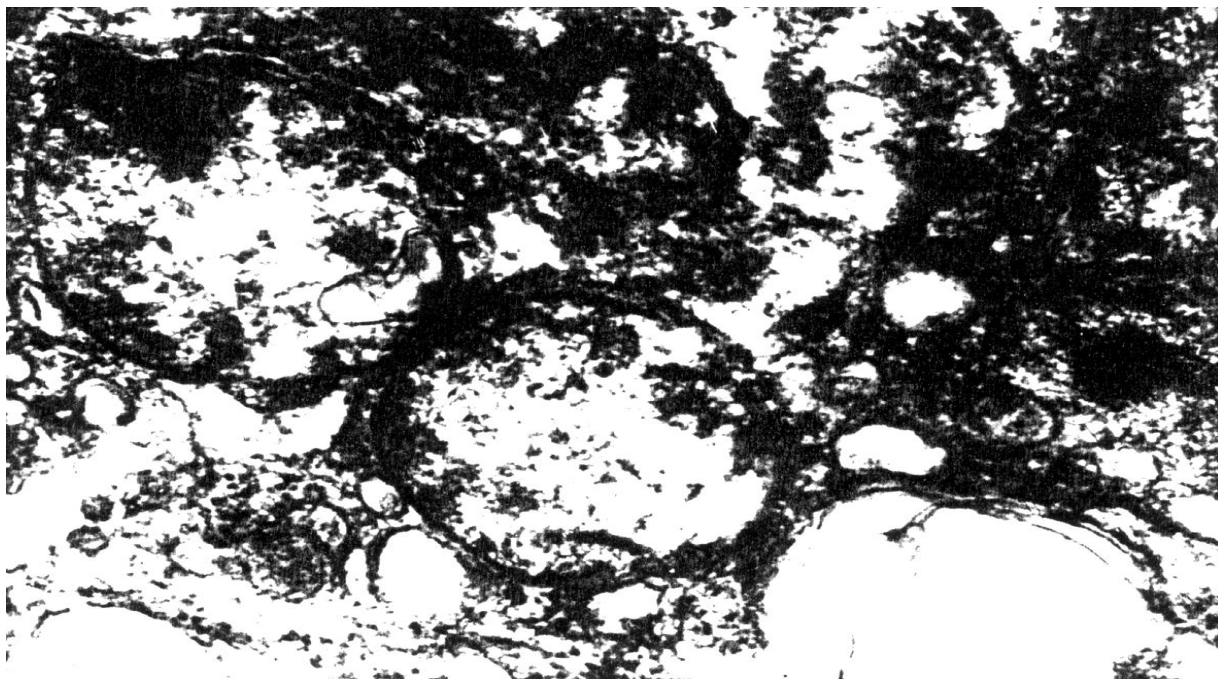


Рис. 5. Митохондрии гепатоцита печени крысы с 3-суточным холестазом: нарушение целостности мембраны оргanelл, диффузное просветление матрикса, фрагментация и деструкция крист. Ув. 34000. (И.В. Гринько, 1985).



Рис. 6. Митохондрии гепатоцита печени крысы с 1-недельным холестазом: признаки развития компенсаторных реакций со стороны данных структур – наряду с наличием отдельных оргanelл с просветленным матриксом, деструкцией крист, в большинстве митохондрий отмечается относительная сохранность структуры, появились мелкие молодые формы оргanelл. Ув. 34000 (И.В. Гринько, 1985).



Рис. 7. Митохондрии гепатоцита печени крысы с 2-недельным холестазом: повторные проявления «полома», повреждения – очаговые просветления матрикса, деструкция крист, нарушение целостности наружной мембраны; явления компенсации со стороны органелл не выражены. Ув. 34000 (И.В. Гринько, 1985).

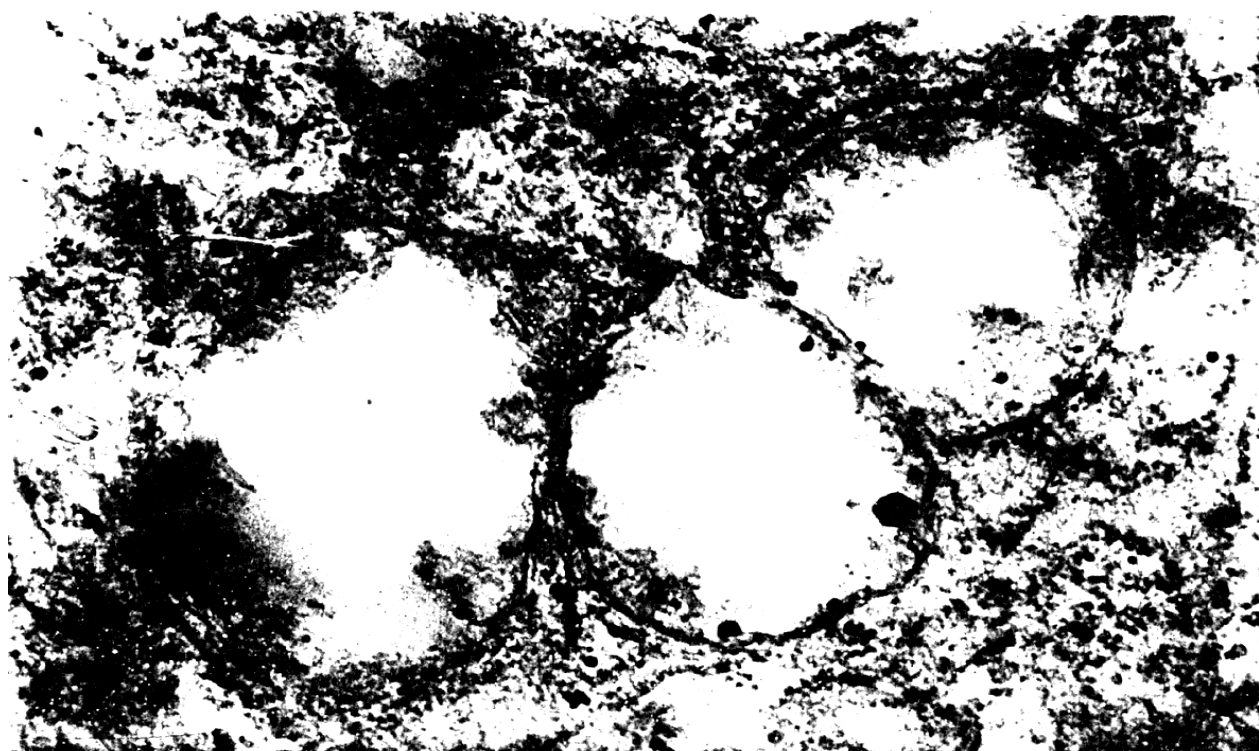


Рис. 8. Митохондрии гепатоцита печени крысы с 3-недельным холестазом: резко выраженные проявления деструкции органелл, имеющих вид «оптически пустых мешков»; целостности наружной мембраны органелл. Ув. 34000 (И.В. Гринько, 1985).

**б) в различные этапы развития хронического поражения печени
гепатотропным ядом (CCl₄)**

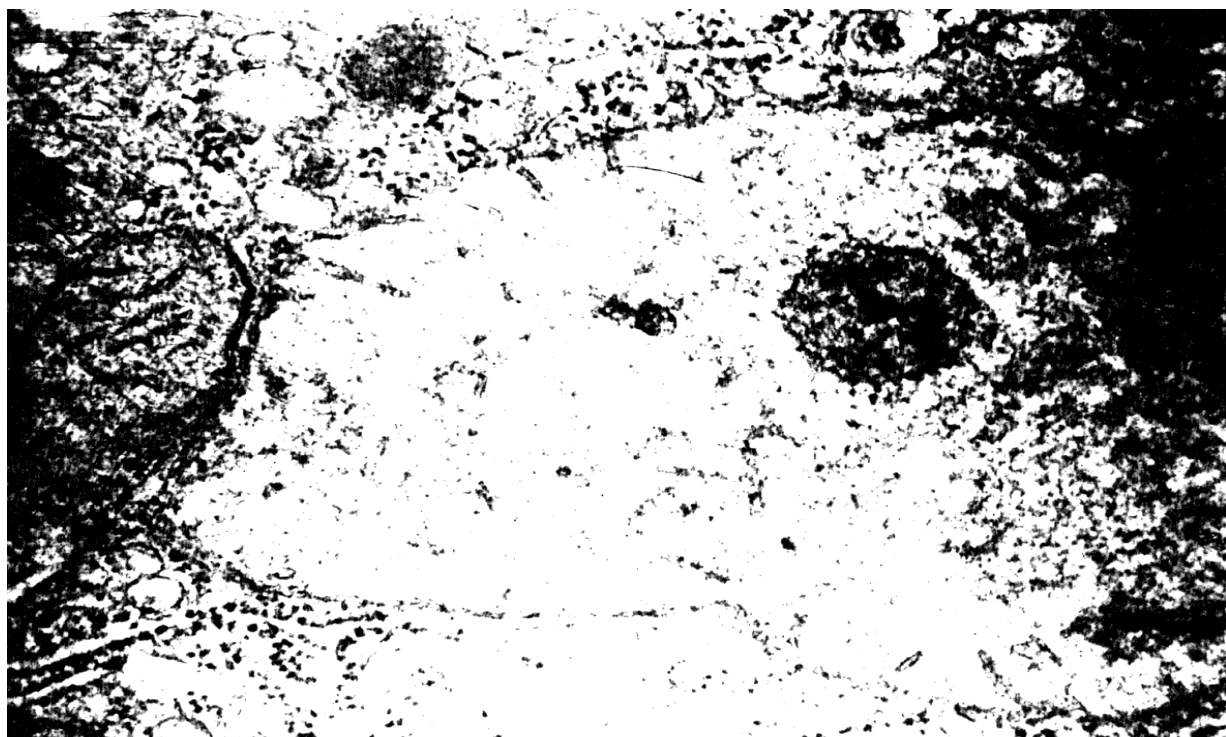


Рис. 9. Митохондрии гепатоцита печени крысы через 1 час после затравки CCl₄: в центре резко набухшая митохондрия с диффузным просветлением матрикса без нарушения целостности мембраны. × 34000 (И.В. Гринько, 1985).



Рис. 10. Митохондрии гепатоцита печени крысы через 1 месяц систематической затравки CCl₄: увеличенные в размерах органеллы с относительно сохранной структурой. × 34000 (И.В. Гринько, 1985).

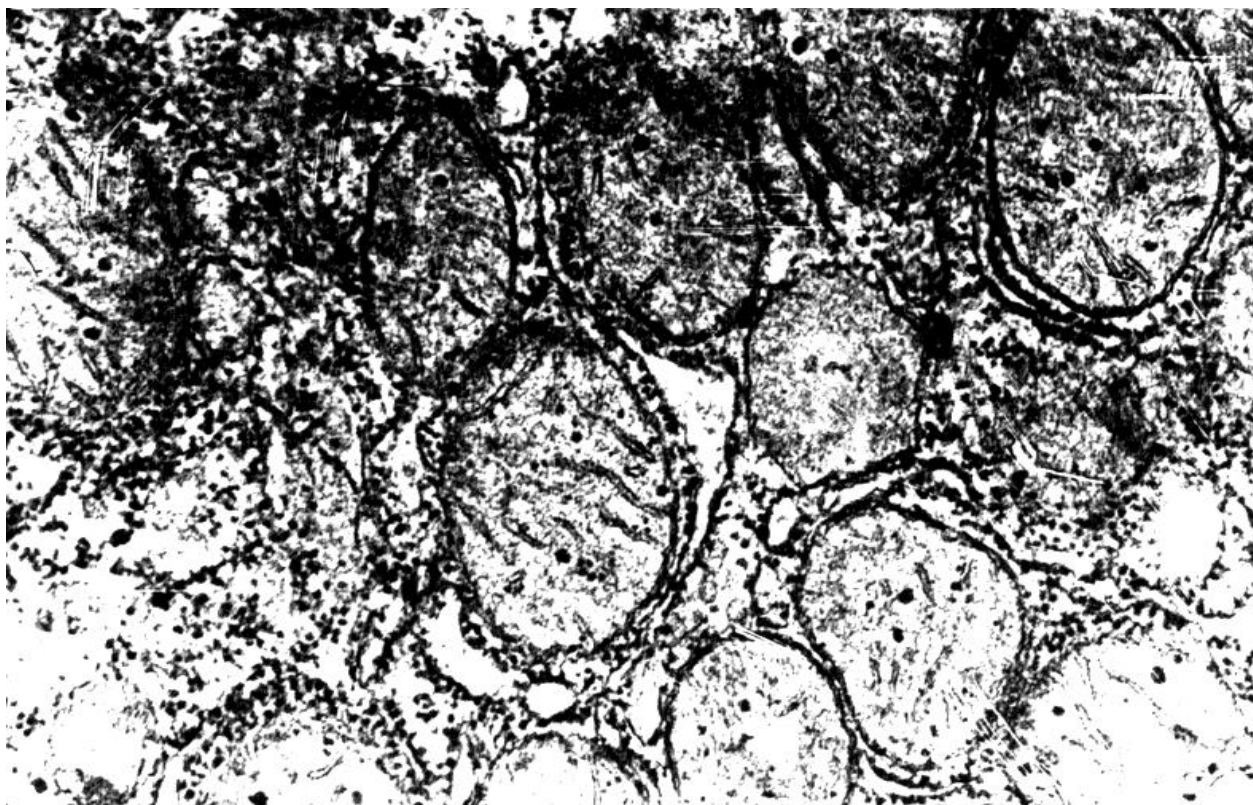


Рис. 11. Митохондрии гепатоцита печени крысы через 4 месяца систематической затравки CCl_4 : выраженные проявления компенсации – много мелких молодых органелл с относительно сохранной структурой $\times 34000$ (И.В. Гринько, 1985).

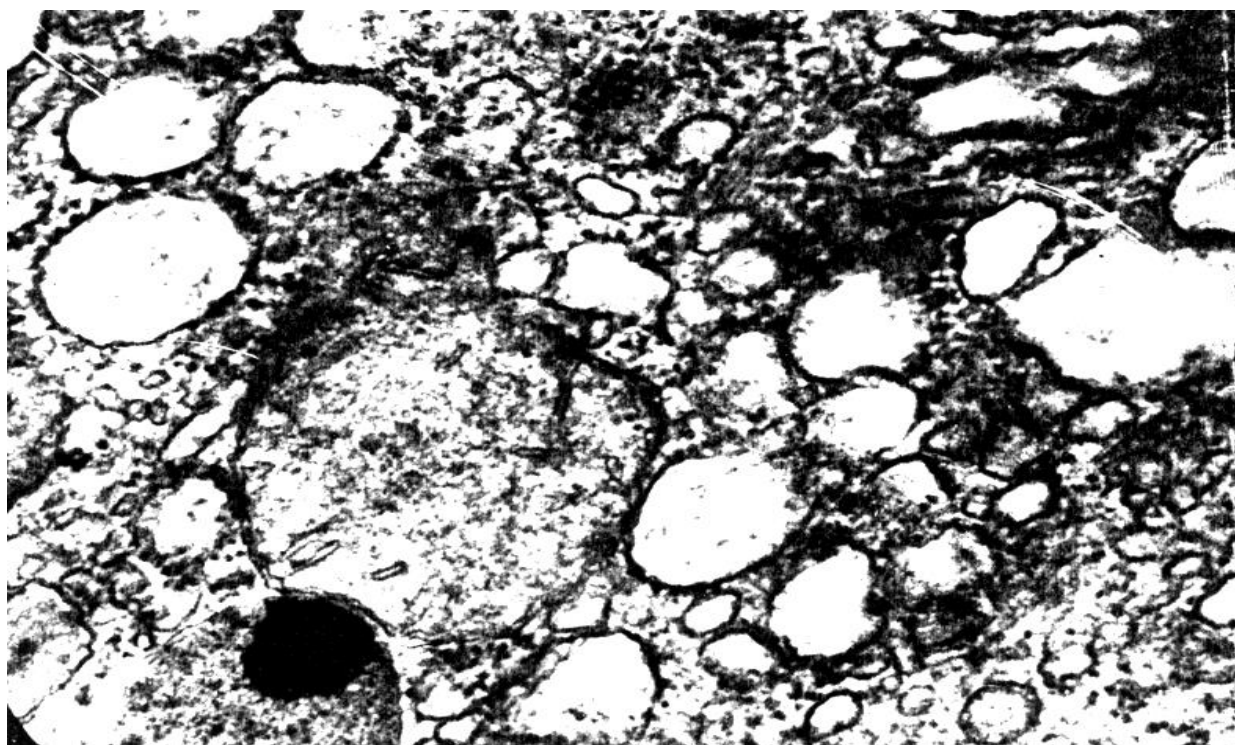


Рис. 12. Митохондрии гепатоцита печени крысы через 6 месяцев систематической затравки CCl_4 : повторное значительное нарушение структуры органелл – вакуолизация и деструкция крист, нарушение целостности мембран, резкое просветление матрикса большинства митохондрий – «оптически пустые мешки» (И.В. Гринько, 1985).

в) в различные этапы после усиленной физической нагрузки и других форм гипоксии:



Рис. 13. Нормализация строения митохондрий мышечных клеток сердца крысы после усиленной физической нагрузки – внутриорганоидная регенерация (Д.С. Саркисов, 1977): *а* – набухшие митохондрии, дезорганизация крист, просветление матрикса сразу после прекращения нагрузки; *б* – нормализация строения митохондрий через 2-е суток после физической нагрузки $\times 30000$.

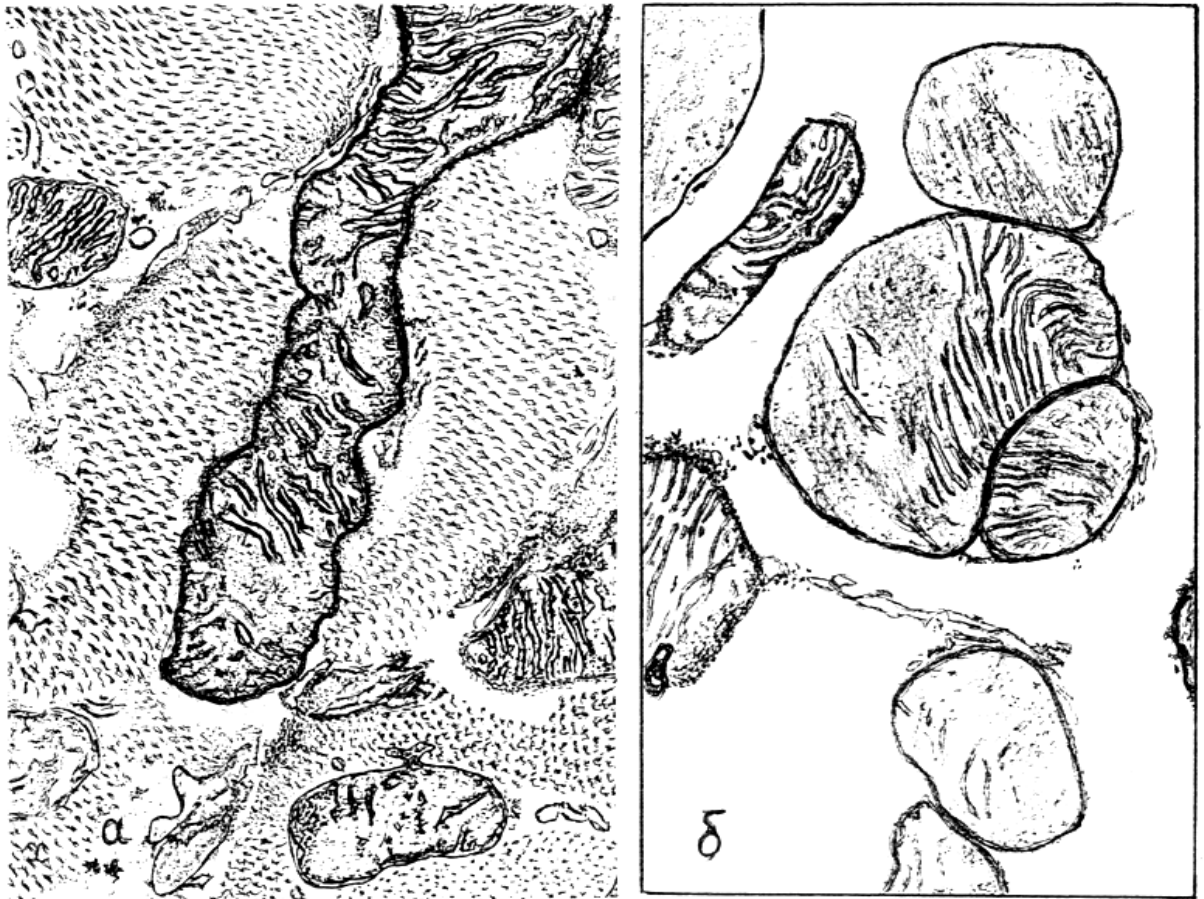


Рис. 14. Гипертрофированные митохондрии мышечной клетки сердца крысы (внутриорганоидная регенерация): *а* - длительное время подвергавшейся физическим нагрузкам (Д.С. Саркисов, 1977); *б* - в околонекротической зоне спустя сутки после воспроизведения инфаркта миокарда $\times 26000$ (Т.Н. Афанасьева)

г) у больного, страдающего тяжелой формой тиреотоксикоза:

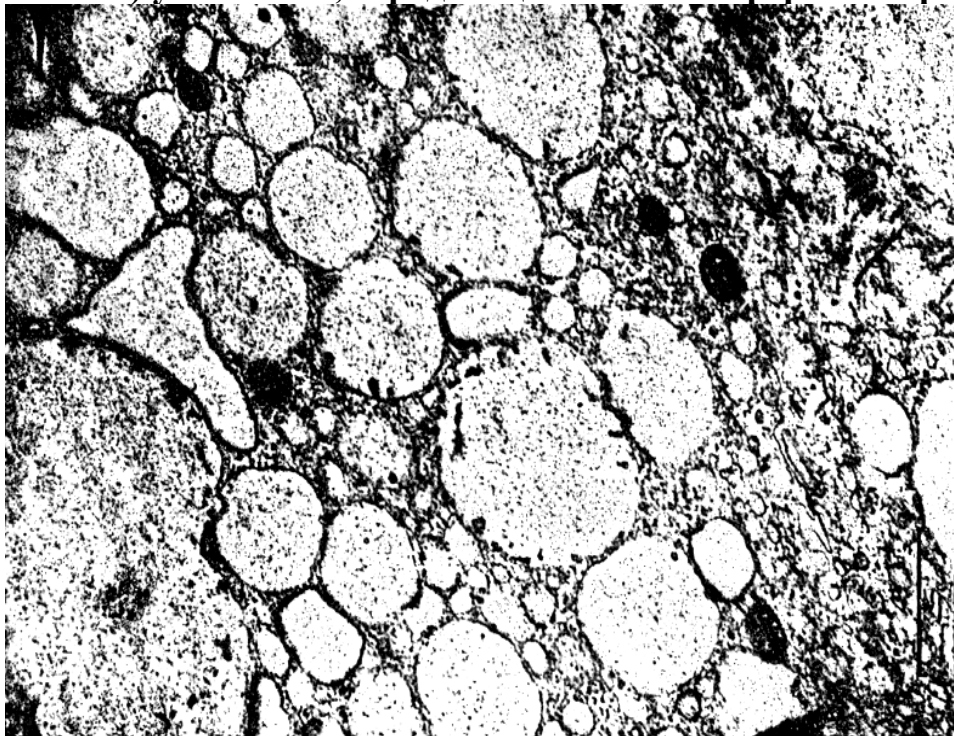


Рис. 15. ЭГ пунктата печени человека: сильно набухшие, потерявшие почти все кристы митохондрии, имеющие вид «оптически пустых мешков» $\times 20000$ (А.Ф. Блюгер и соавт. 1964).

д) при «умирании органа»:

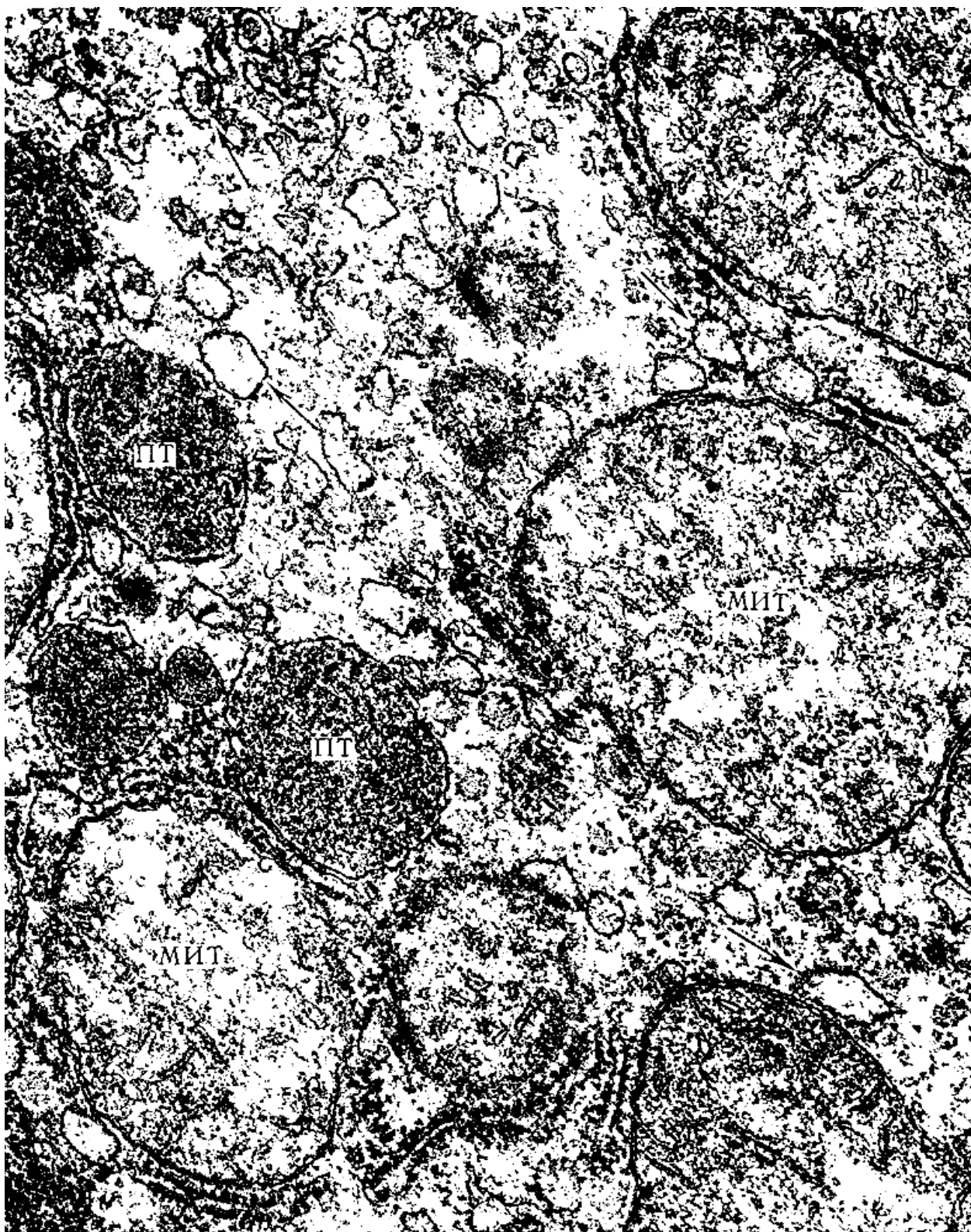


Рис. 16. Печень крысы через час после «переживания» органа в трупe. Набухание митохондрий, уменьшение числа прикрепленных рибосом в цитоплазме гепатоцита из периферической зоны печеночной дольки. $\times 48000$. (Ю.М. Лопухин, Э.М. Коган, Я.Н. Караганов, 1977).

2.3. ДАННЫЕ МОРФОМЕТРИИ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МИТОХОНДРИЙ В ХОДЕ РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

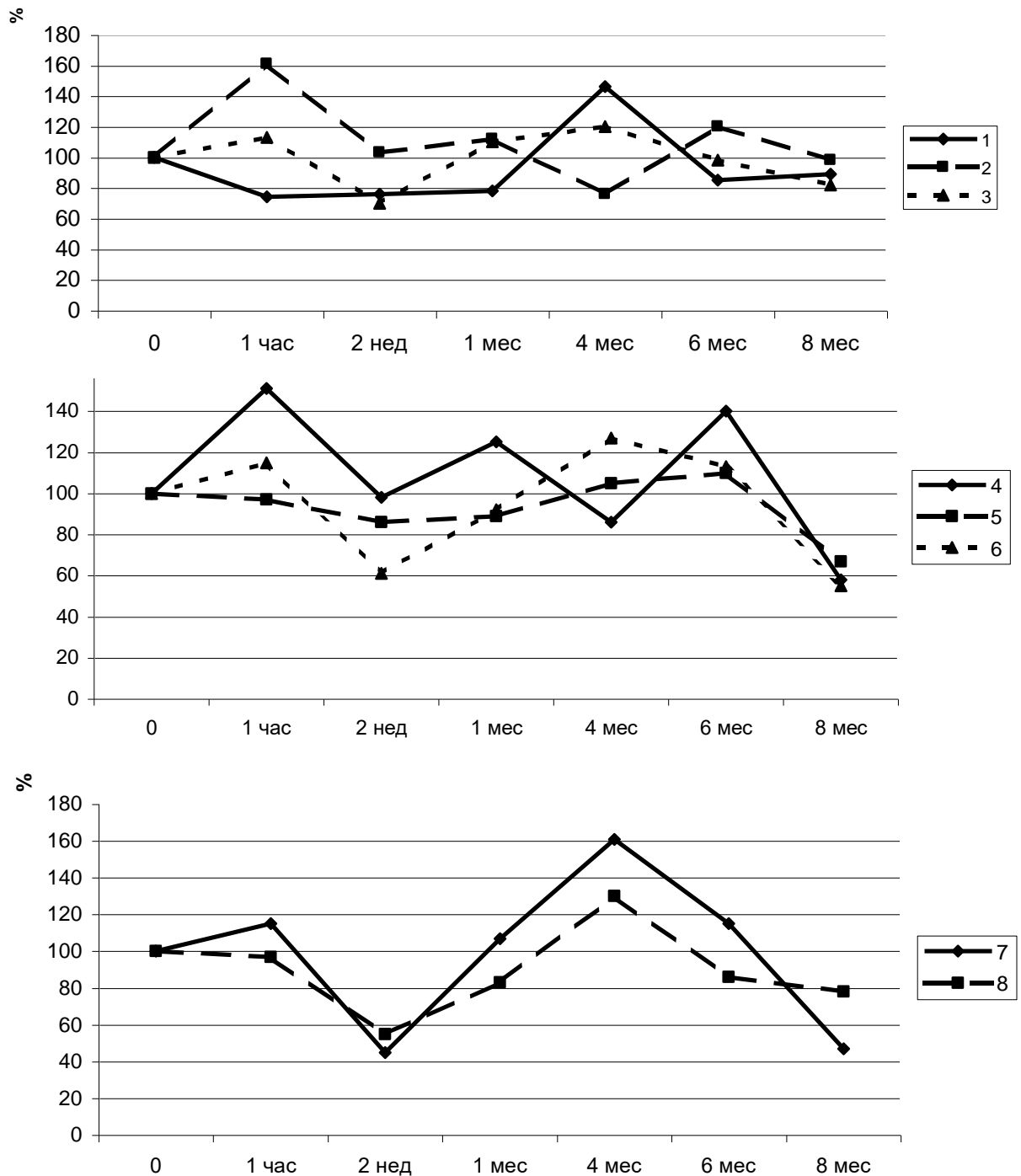


Рис. 17. Динамика изменения отдельных морфометрических показателей в ходе развития ХТПП: 1 – количество МХ в ЭГ; 2 – площадь одной митохондрии; 3 – суммарная площадь МХ в ЭГ; 4 – количество крист в одной МХ; 5 – количество крист в единице площади МХ; 6 – коэффициент энергетической эффективности МХ. (И.В. Гринько, 1985).

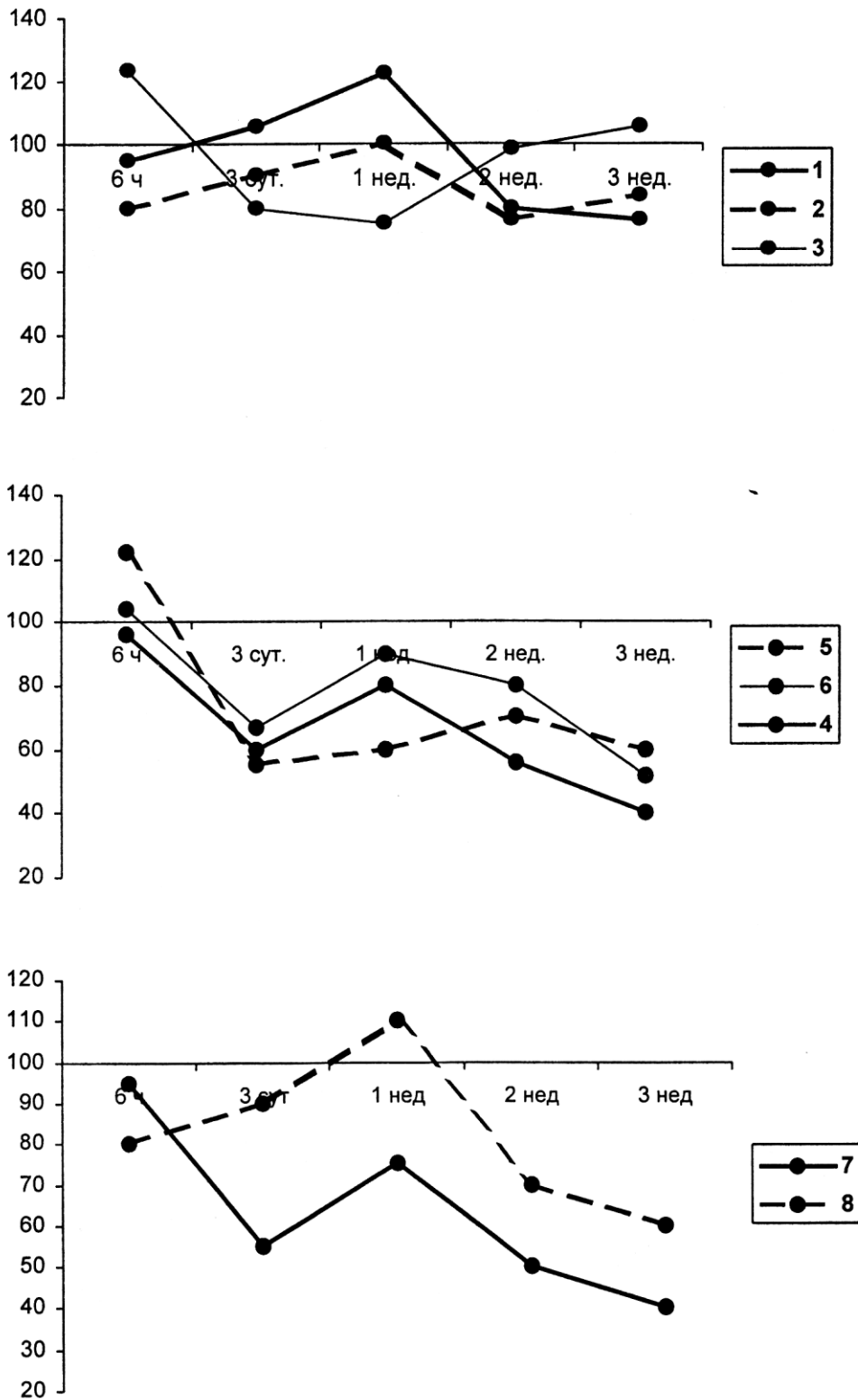


Рис. 18. Изменение морфометрических показателей Мх печени крыс (в % к контролю) в ходе развития внепеченочного холестаза: 1 – среднее количество Мх в ЭГ; 2 – средняя суммарная площадь Мх в ЭГ; 3 – средняя площадь одной Мх; 4 – среднее количество крист в ЭГ; 5 – среднее количество крист в Мх; 6 – среднее количество крист в единице площади Мх; 7 – КЭЭМ; 8 – $S_B/S_H \times Mx$.

2.4. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ МИТОХОНДРИЙ В ДИНАМИКЕ РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

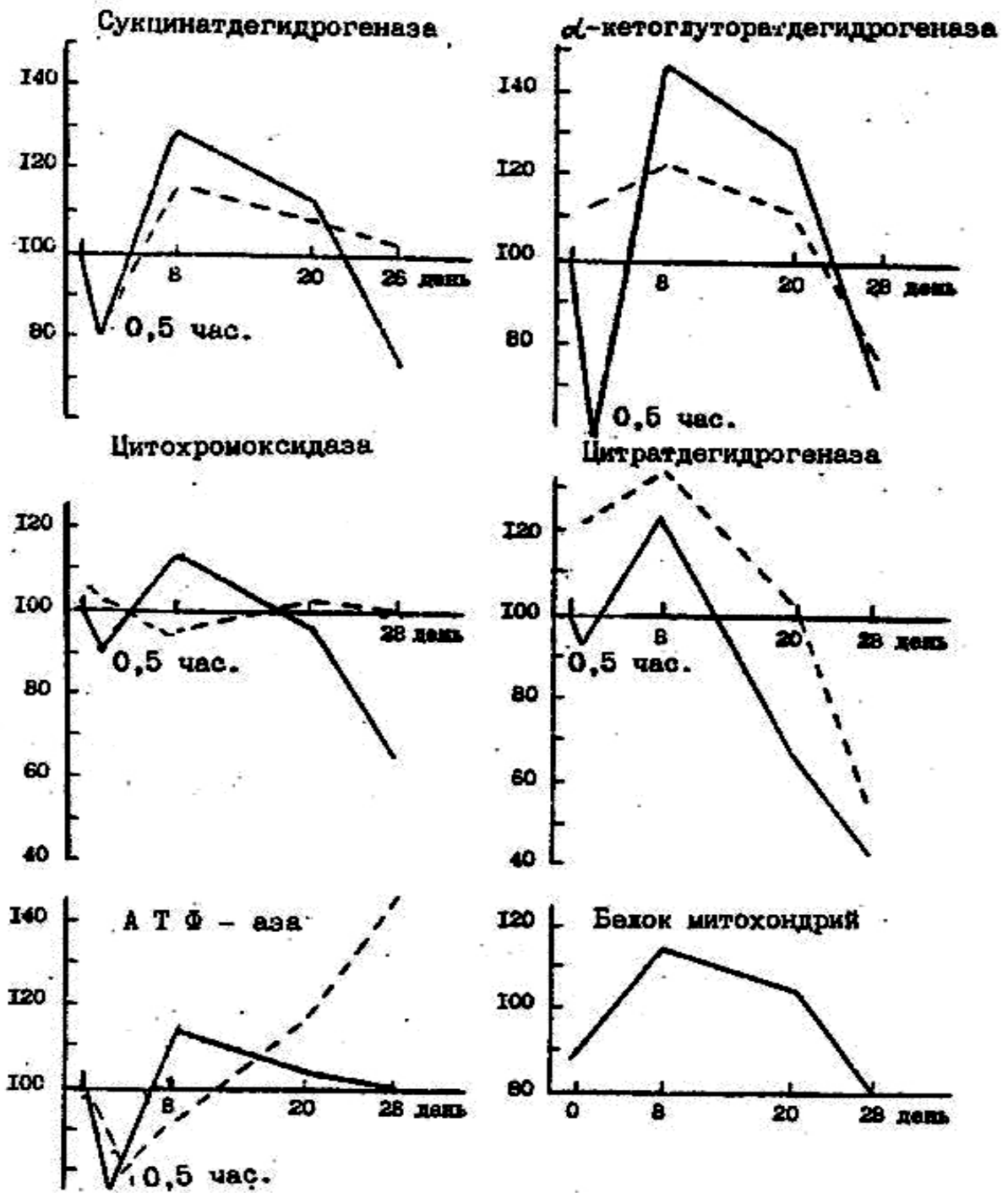


Рис. 19. Динамика изменений (в % к контролю) активности митохондриальных ферментов (— мкг сырой печени, ----- мкг/мг белка) и концентрации белка в митохондриях печени при прогрессирующей недостаточности кровообращения правожелудочкового типа у собак (А.А. Кривчик, 1977).

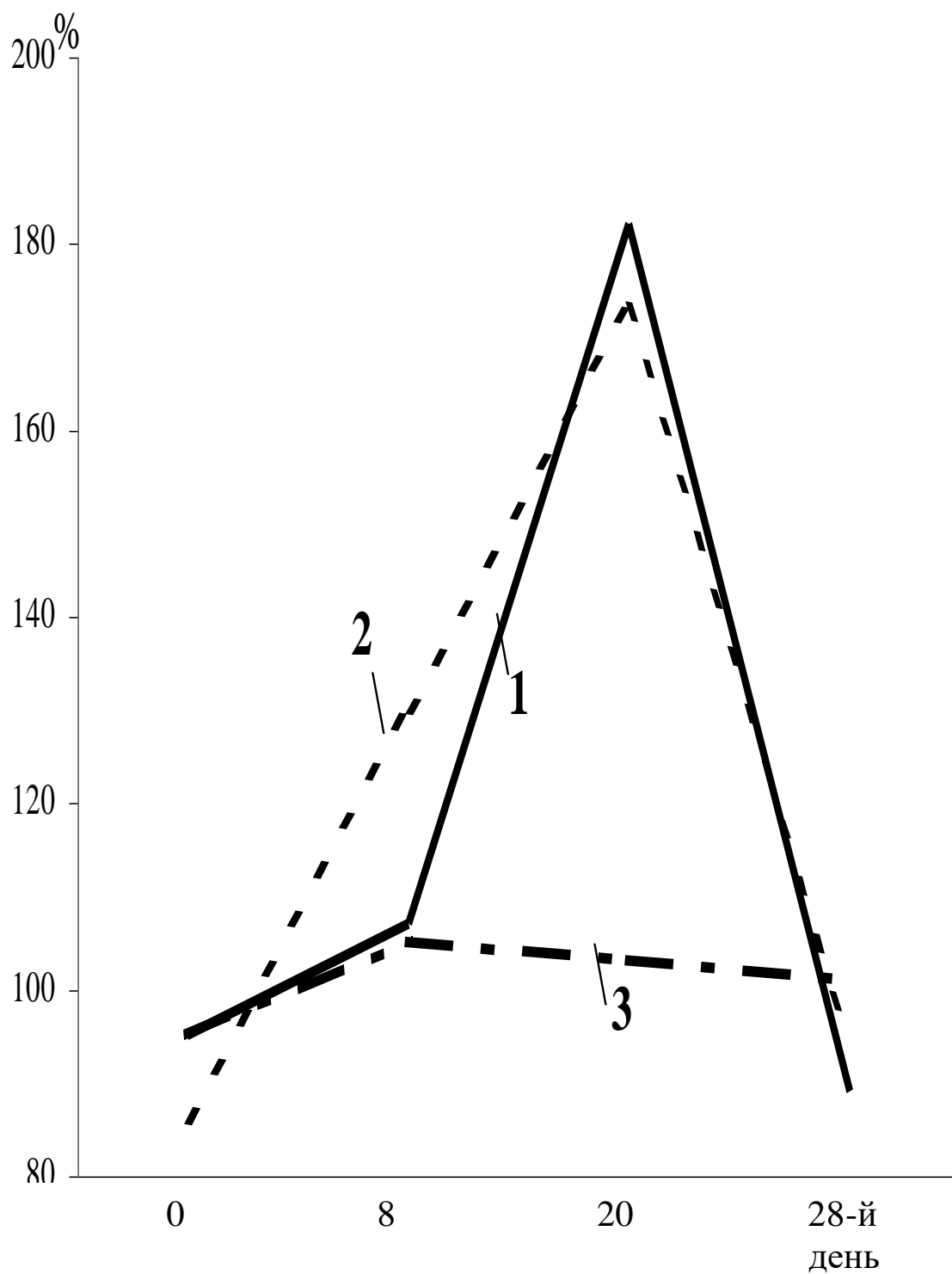


Рис. 20. Изменения окислительной, фосфорилирующей активности митохондрий печени и коэффициента сопряженности при хроническом нарастающем нарушении кровотока в задней полой вене (в % к контролю): 1 - окислительная; 2- фосфорилирующая активность митохондрий; 3- коэффициент сопряженности (данные А.А. Кривчик, 1973)

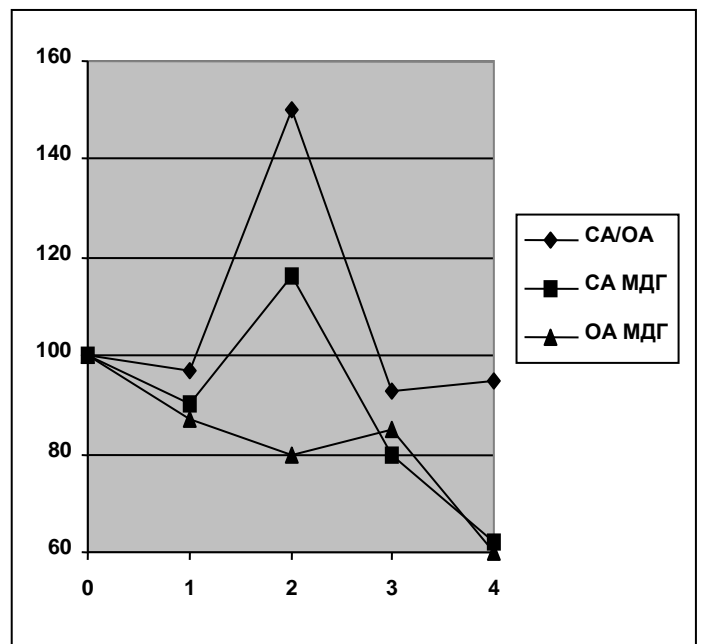
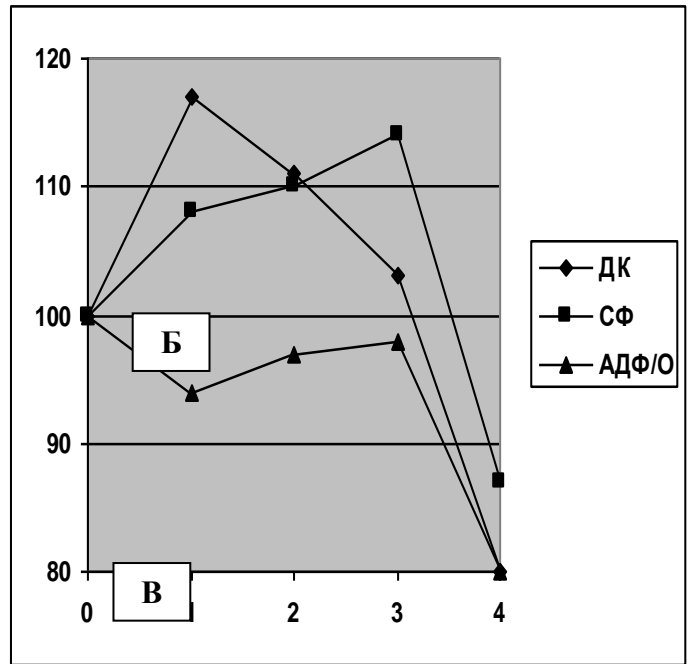
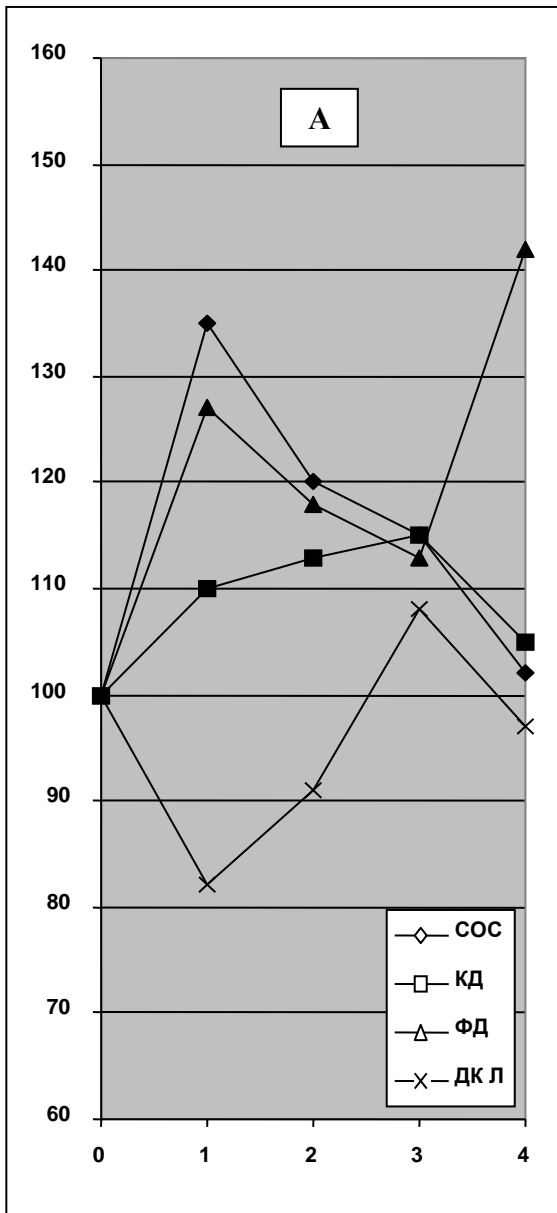


Рис. 21. Динамика изменения (в % к контролю) тканевого дыхания (А), окислительного фосфорилирования (Б) митохондрий, активности митохондриальных ферментов (В) в ходе развития ХТПП: 1 - 26 сут.; 2 - 6; 3 - 10; 4 - 20 недель (А.Н. Хаджюз, И.В. Гринько, А.А. Кривчик, 1992)

2.5. ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ РЕЗЕРВНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ МИТОХОНДРИЙ ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ ОРГАНА

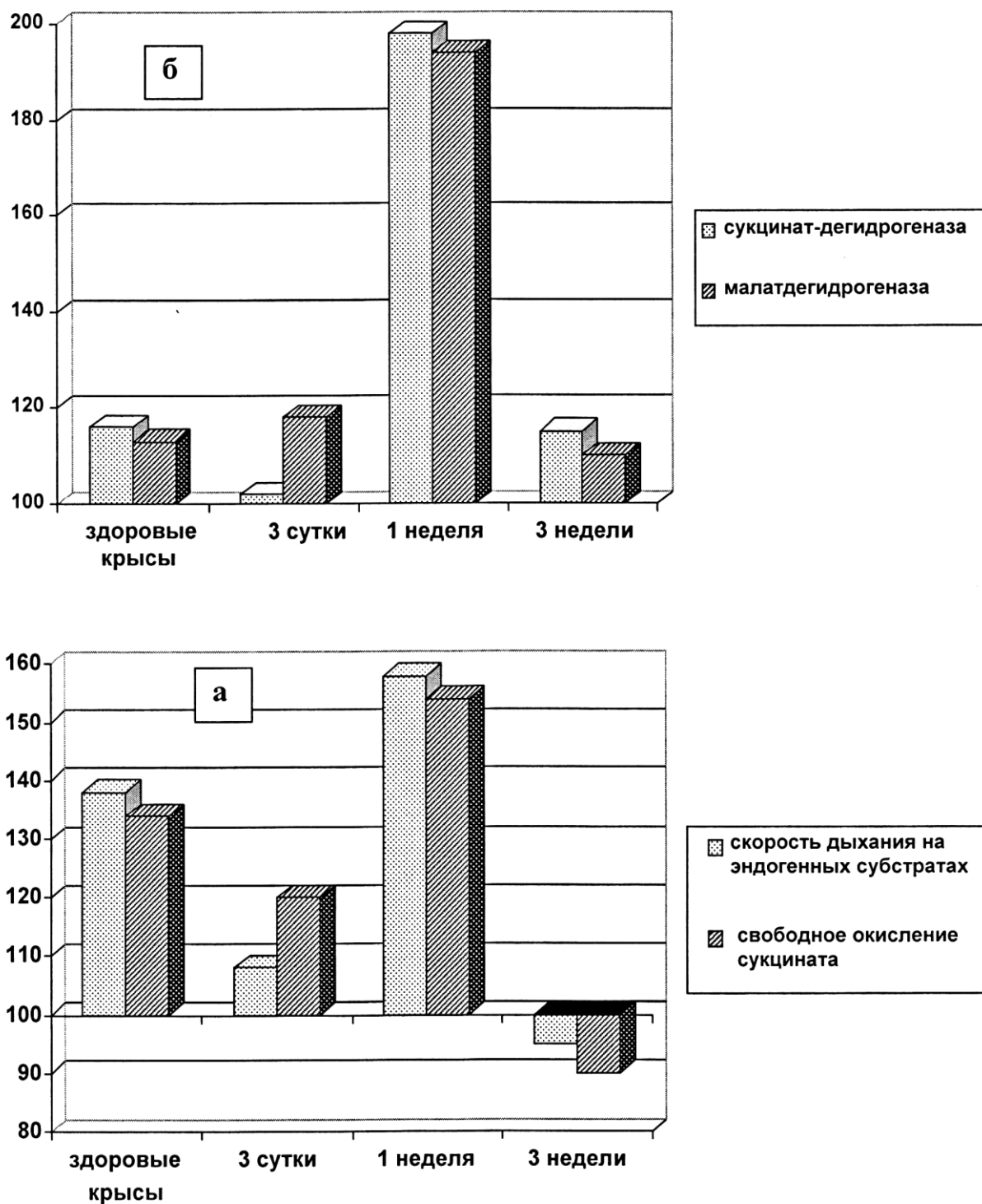


Рис. 22. Изменения функциональных резервов митохондрий печени в различные этапы развития экстрапеченочного холестаза у крыс: сдвиги (в % к соответствующему сроку холестаза) показателей: а - тканевого дыхания МХ; б- общей активности митохондриальных ферментов в ответ на «ударную» пероральную нагрузку печени гепатотропным ядом – CCl_4 (И.В. Гринько, 1985)

Глава 3. ЯДРО КЛЕТКИ И ЕГО РЕАКЦИЯ НА ПОВРЕЖДАЮЩЕЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ

Рано реагирует на действие повреждающего фактора и ядро клетки, с функцией которого связаны не только хранение, воспроизведение и передача наследственной информации, но и обеспечение пластическим материалом (белком) синтеза новых органелл, процессов физиологической и патологической регенерации, явлений адаптации и компенсации.

Ядро (рис. 23) — важнейший компонент клетки, содержащий ее генетический аппарат. Форма и объем ядра различных клеток неодинакова. Величина относительно постоянная для каждого типа клеток, однако, она может меняться в определенных пределах, увеличиваясь при усилении функциональной активности клетки и уменьшаясь при ее угнетении.

Ядерная оболочка (*кариолемма*) на светооптическом уровне практически не определяется. Под электронным микроскопом обнаруживается, что она состоит из 2-х мембран — наружной и внутренней, разделенных перинуклеарным пространством и смыкающихся в области ядерных пор. Ядерная оболочка в клетках животных и человека содержит до 2000-4000 поровых комплексов. В ядро из цитоплазмы через них поступают синтезированные белки, в обратном направлении переносятся молекулы РНК и субъединицы рибосом.

Хроматин состоит из комплекса ДНК и белка и соответствует хромосомам, которые в интерфазном ядре представлены длинными, тонкими, перекрученными нитями.

Ядро содержит одно или несколько ядрышек. *Ядрышко* образовано специализированными участками (петлями) хромосом — ядрышковыми организаторами. У человека такие участки имеются в пяти хромосомах — 13-й, 14-й, 15-й, 21-й и 22-й, где располагаются многочисленные копии генов, кодирующие рибосомальные РНК (рРНК).

Функции ядрышка заключаются в синтезе рРНК и ее сборке в предшественники рибосомальных субъединиц.

Электронно-микроскопически повреждение ядра характеризуется конденсацией хроматина, скоплением его возле ядерной оболочки — маргинацией последнего (рис. 24 *а, б*); в более тяжелых случаях — вакуолизацией; при необратимом повреждении — кариорексисом и кариолизисом (рис. 25). Функционально — угнетением активности генетического аппарата, снижением интенсивности синтеза и содержания РНК, ДНК, белка в клетке (рис. 36, 37). При резкой выраженности этих явлений процесс завершается гибелью клетки (необратимое повреждение) уже в первой стадии.

Если результаты поломки не столь значительны, дефицит белка и накопление метаболитов изнашивания (сопряженного с повышением интенсивности функционирования оставшихся жизнеспособных клеток) выступают в роли индукторов, дерепрессируя дополнительную часть структурных генов (вторая

стадия). Интенсивность синтеза и содержание РНК возрастает (рис. 28–37), синтез белка увеличивается, создавая предпосылки к усилению процессов регенерации. В ядре это выражается в увеличении объема ядра или числа ядер в клетке (рис. 27 *а*), количества ядрышек в ядре (рис. 27 *б*), интенсификации репликации ДНК (рис. 36, 37), что создает еще более надежные условия для пластического обеспечения процесса регенерации субклеточных структур клетки, в значительной степени снижая, нивелируя результаты полома, обеспечивая обратимость повреждения на уровне клетки и органа в целом.

Длительная или значительно выраженная активизация генетического аппарата ведет к истощению его способности постоянно генерировать «наработку» все новых и новых количеств РНК, ДНК и белка (рис. 36, 37). Интенсивность синтеза и содержание последних вновь резко падает, исчерпав возможности ядра поддерживать жизнедеятельность клетки. Кариорексис и кариолизис ядра знаменуют собой гибель последней (рис. 25).

3.1. ЯДРО В ИНТАКТНОМ ОРГАНЕ

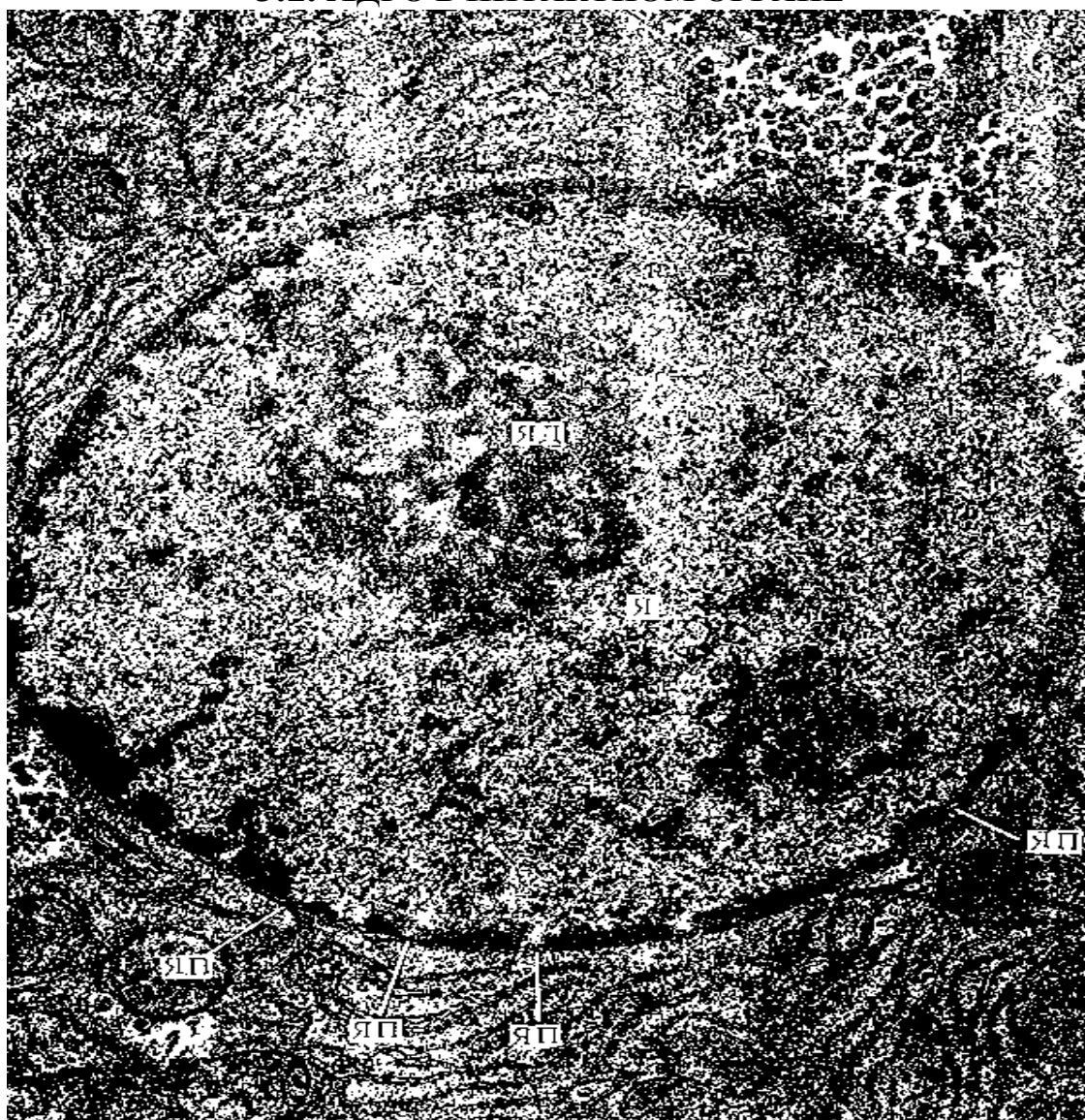


Рис. 23. ЭГ печени интактной крысы. Ядро гепатоцита: ЯД – ядрышко, ЯП – ядерные поры в четко контурируемой ядерной оболочке $\times 19000$ (А.Ф. Блюгер и соавт., 1964).

3.2. СТРУКТУРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЯДРА

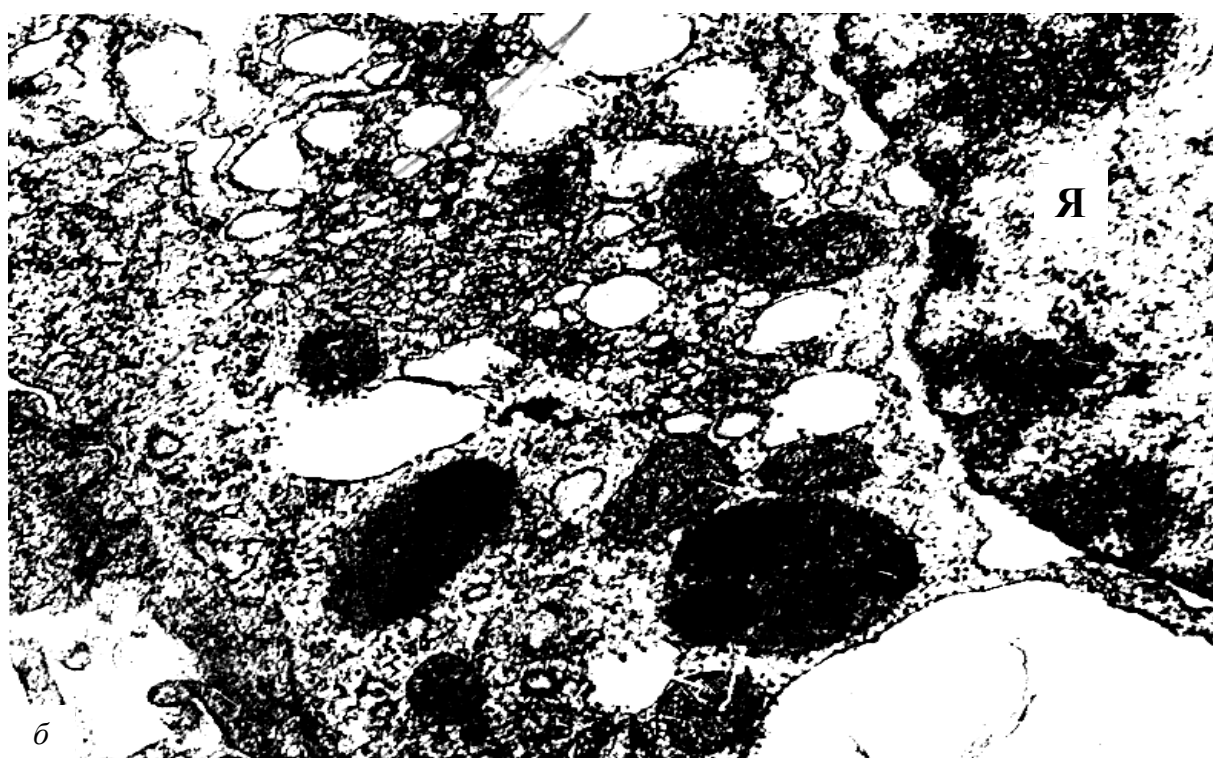
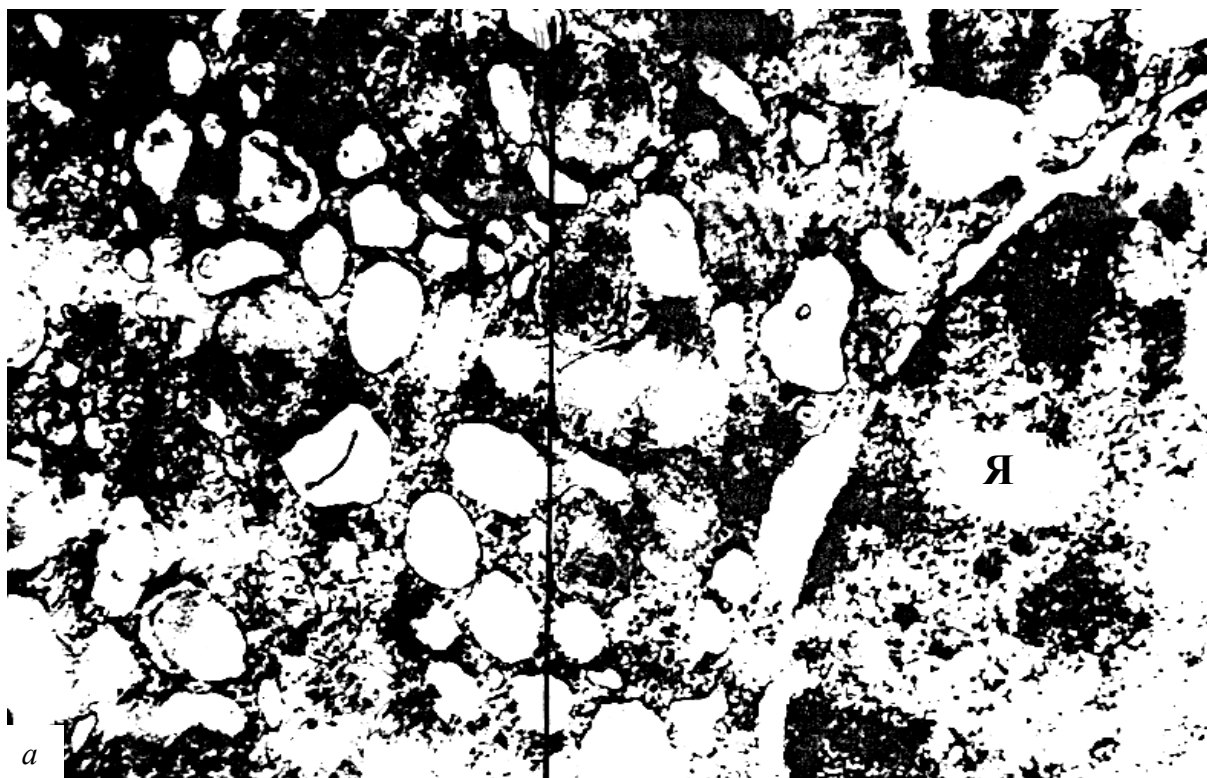


Рис. 24 а, б. Выявленная краевая маргинация хроматина (основная масса хроматина ядра концентрируется возле ядерной оболочки) в ядрах клеток печени: *а* – крысы с двухмесячным хроническим токсическим поражением CCl_4 ; *б* – собаки после двух дозированных сдавлений воротной вены (Л.В. Рачок) $\times 26000$

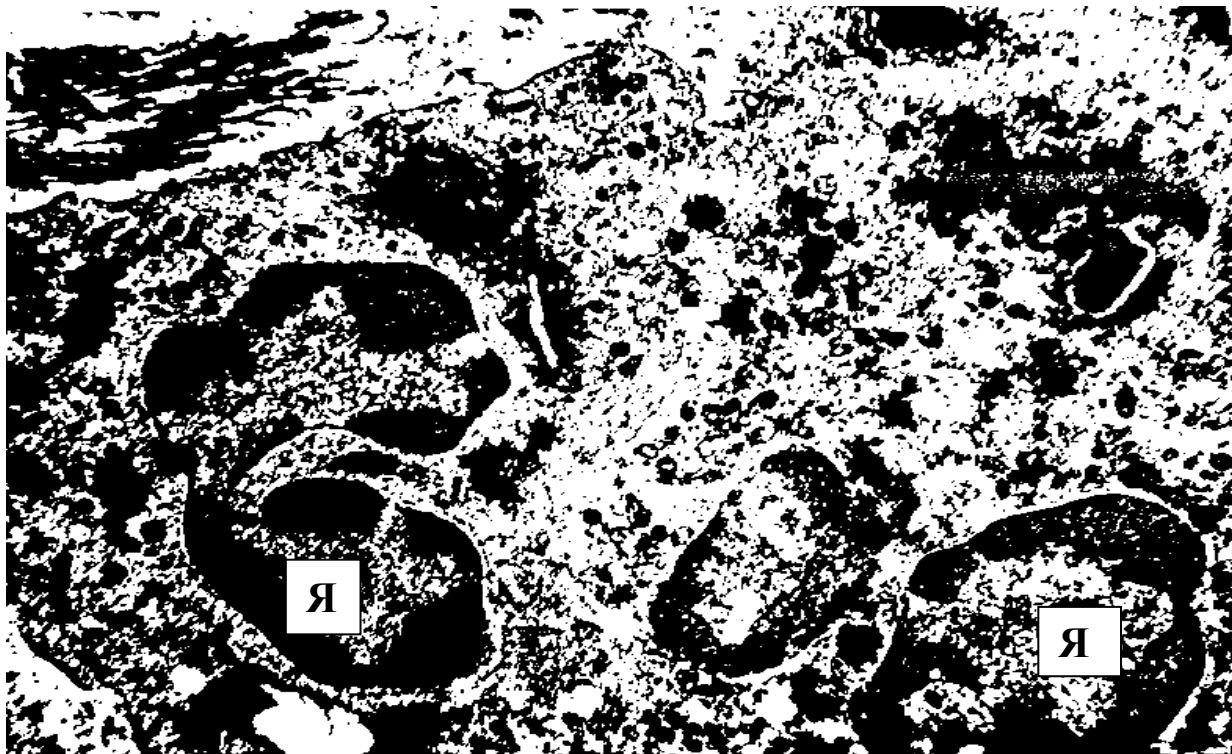
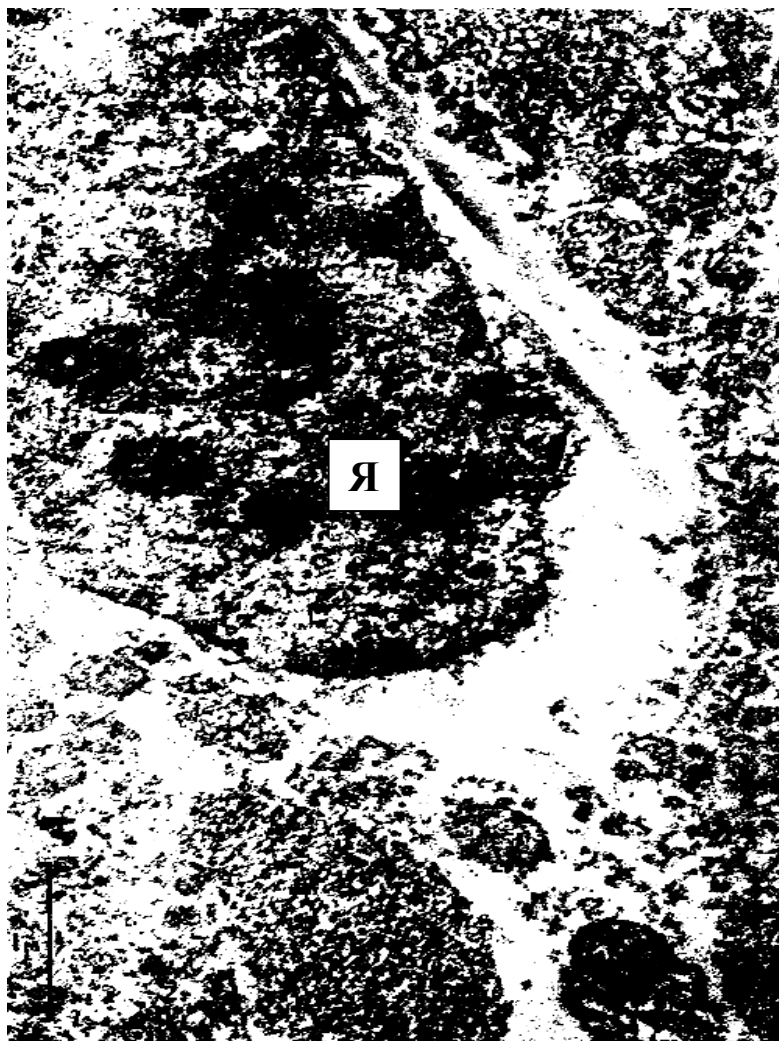


Рис. 25. ЭГ печени собаки через 2 часа после одномоментной перевязки воротной вены: два смежных гепатоцита с выраженным кариопикнозом и кариорексисом. Границы между клетками нечеткие (Л.В. Рачок, 1985). Ув. 9000

Рис. 26. Препарат печени мыши на четвертые сутки развития гепатита мышей, штамм МНВ₃. Разрушенные гепатоциты. В центре расположены остатки полностью разрушенной клетки, среди которых сохранилось сильно измененное пикнотичное ядро (Я) и обрывки цитоплазмы. В прилегающих клетках еще можно различить элементы цитоплазмы [митохондрии (М)], а также плотные округлые образования – ацидофильные (гиалиновые) тельца (АТ), которые возникают по периферии клеток из скоплений агранулярной цитоплазматической сети. (А.Ф. Блюгер и др. 1964)



3.3. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ КОМПЕНСАТОРНЫХ РЕАКЦИЙ ЯДРА НА ПОВРЕЖДАЮЩЕЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ

3.3.1. Изменение числа ядер и ядрышек

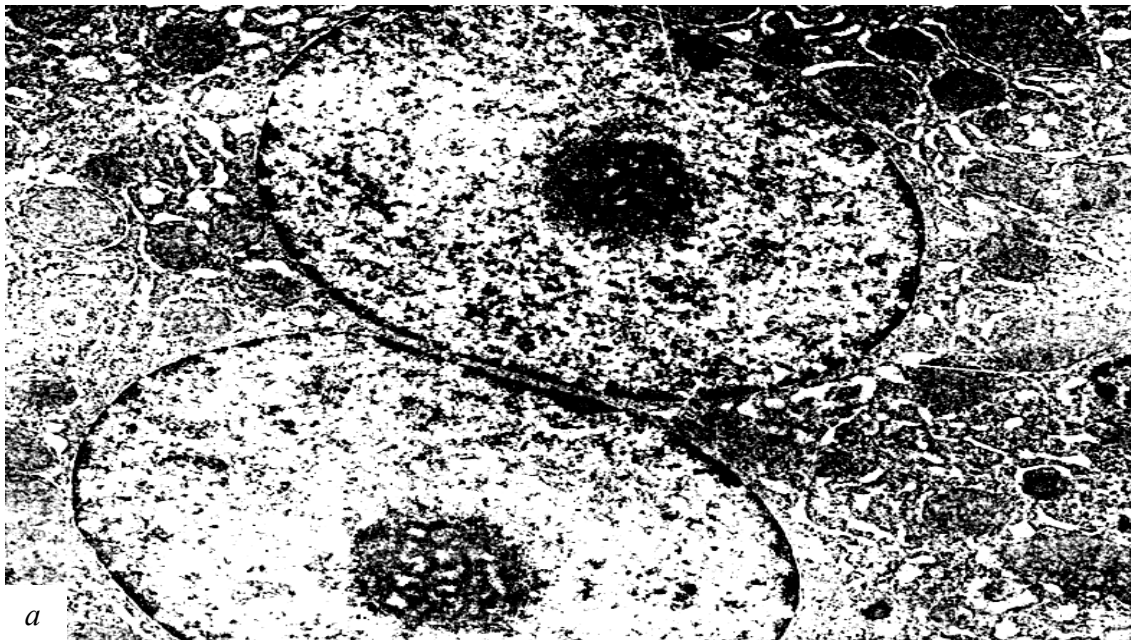


Рис. 27. ЭГ: *а* - печени собаки после 3-кратного дозированного по времени сдавления воротной вены (20-е сутки от начала эксперимента): двуядерный гепатоцит с четко ограниченной мембраной и крупными ядрышками. (Л.В. Рачок). Ув. 9800. *б* - кардиомиоцит крысы с двумя ядрышками на 3-и сутки после окклюзии левой коронарной артерии (Т.Н. Афанасьева).

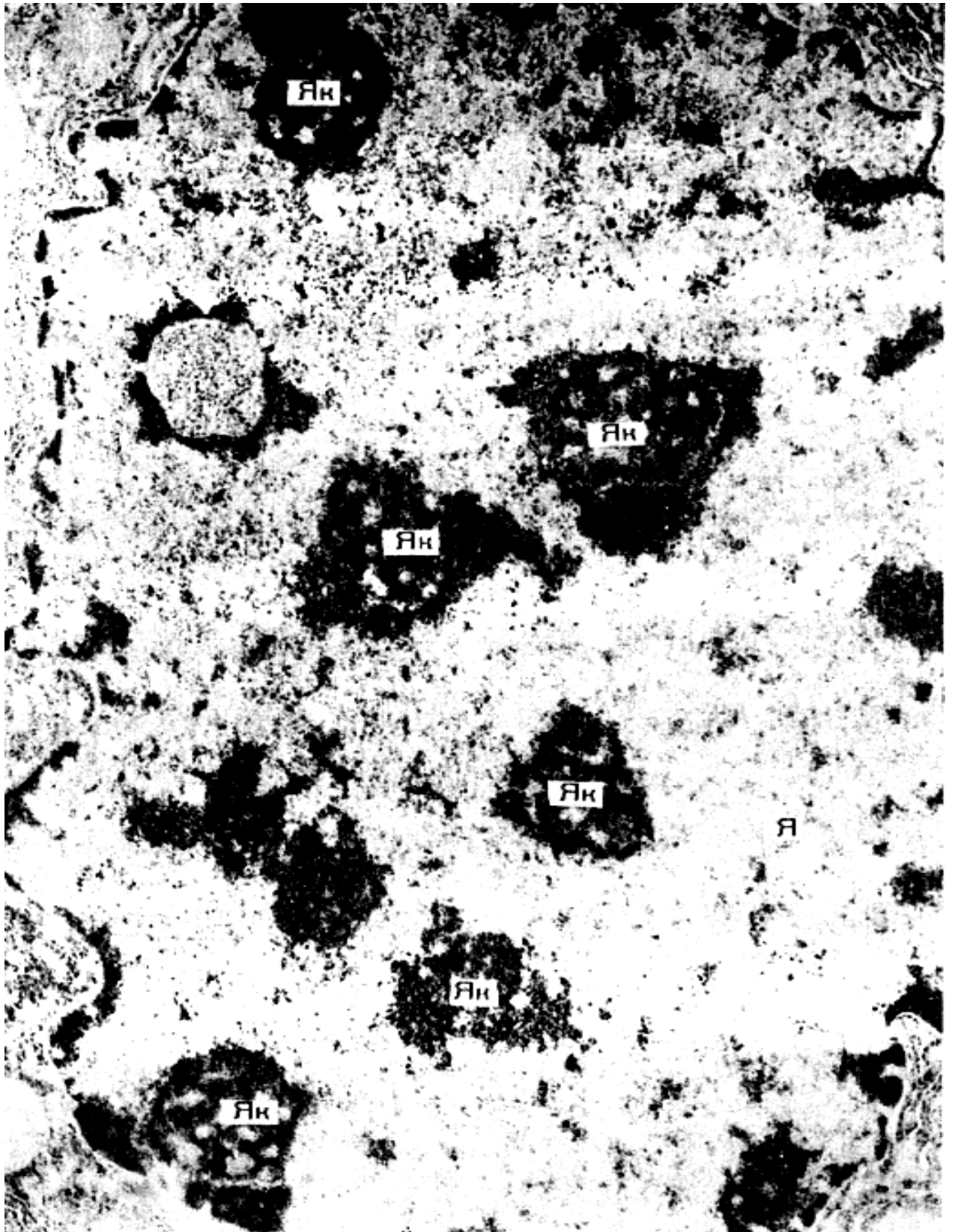


Рис. 28. Большое число (6 вместо 2-3 в контроле) ядрышек – главных центров синтеза РНК – в ядре гипертрофированного гепатоцита. Внутриорганойдная регенерация. Ув. 15000 (Д.С. Саркисов, 1977)

3.3.2. Активация генетического аппарата клетки в ответ на повреждение

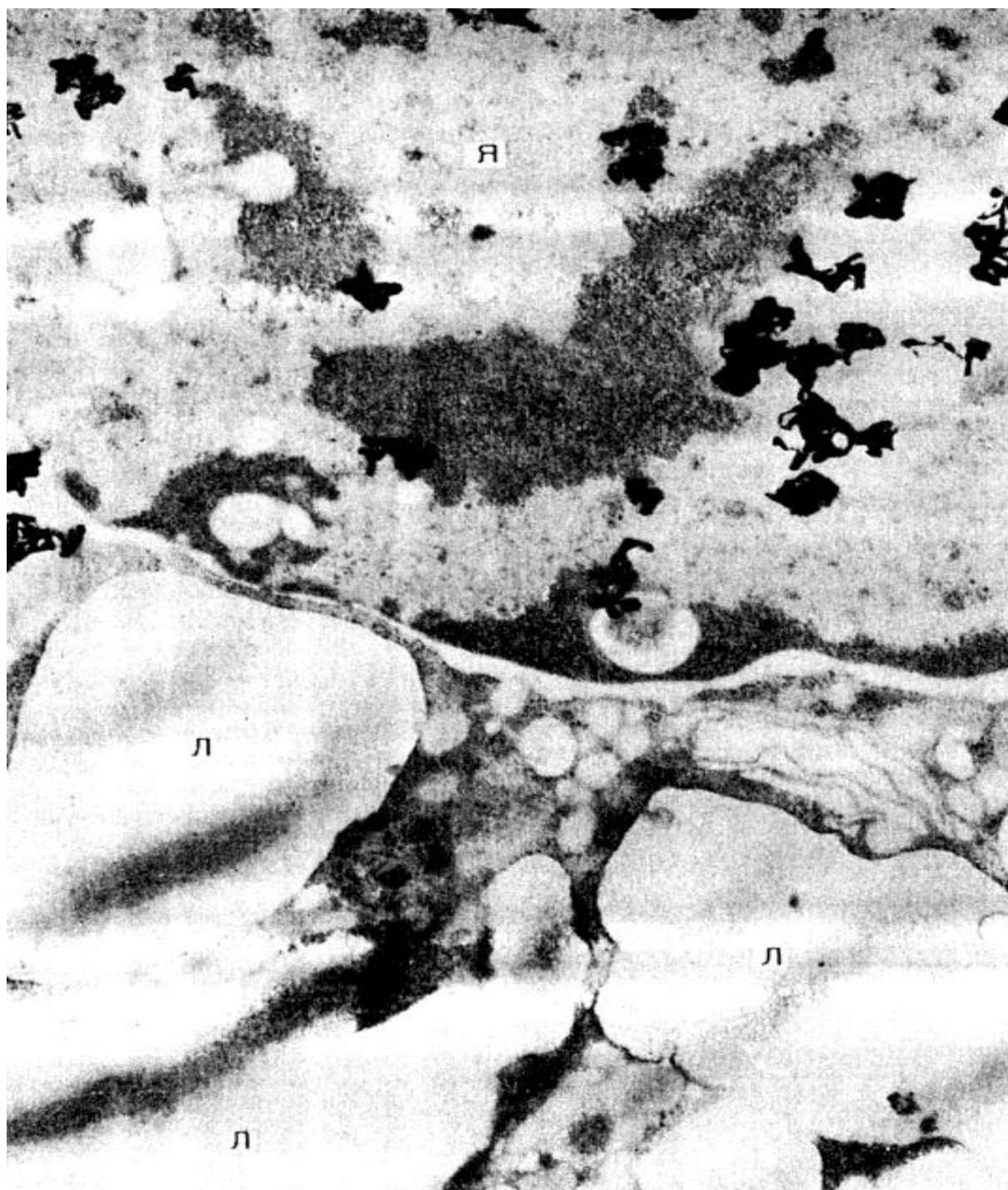


Рис. 29. Электронно-микроскопический радиоавтограф печени крысы после затравки ее CCl_4 : в ядре гепатоцита, подвергшегося выраженной жировой дистрофии, отмечается активный синтез РНК – множественные скопления зерен. Ув. 25000.

Возможно, со временем такая клетка погибнет, но пока она функционирует, иллюстрируя высокие возможности внутриклеточной энергетики в отношении компенсации патогенного воздействия (Д.С. Саркисов).

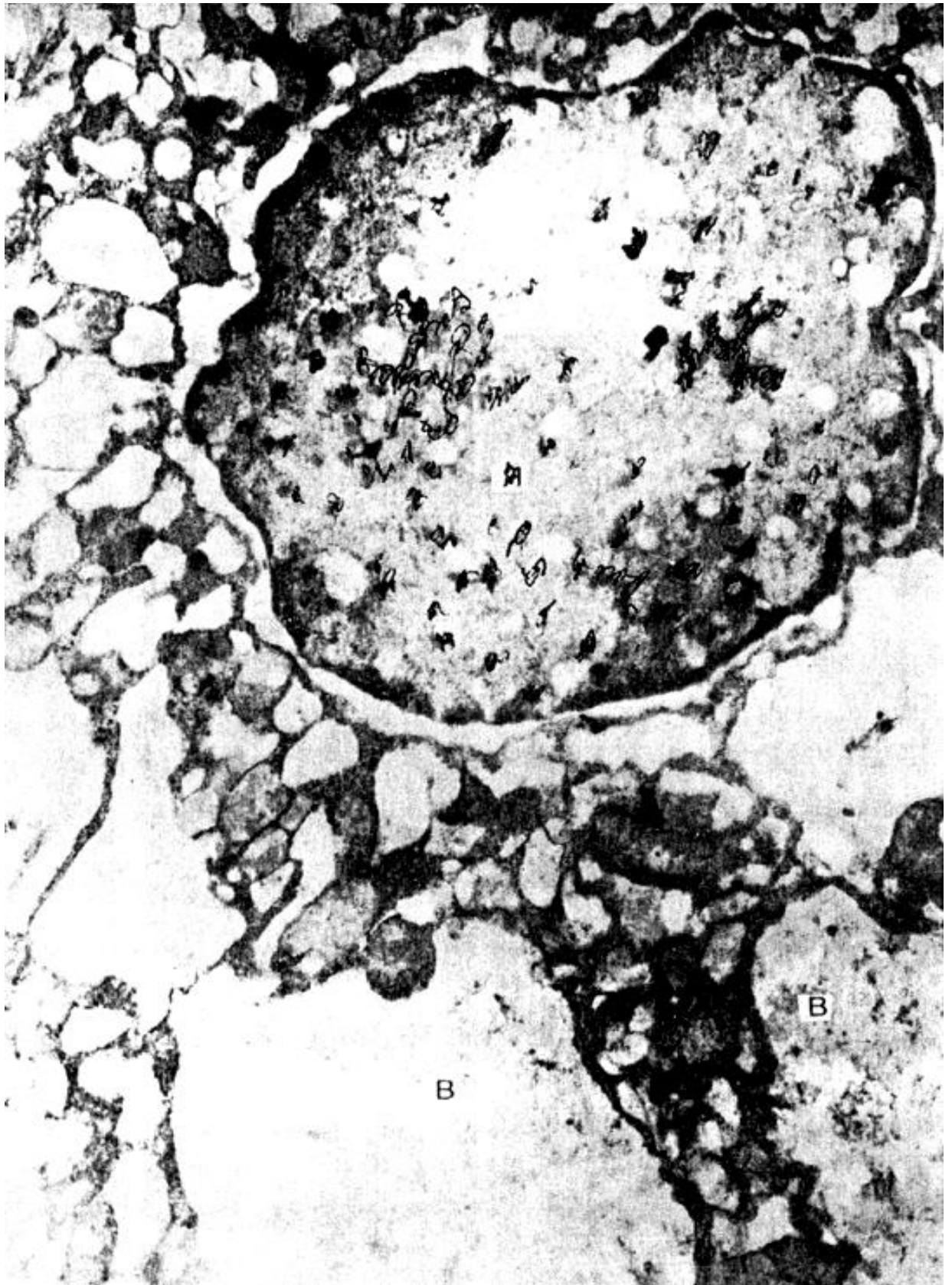


Рис. 30. Электронно-микроскопический радиоавтограф печени крысы после интоксикации CCl_4 : интенсивный синтез РНК в ядре гепатоцита, подвергшегося выраженной вакуольной дистрофии. Ув. 20000. (Д.С. Саркисов, 1977).

Рис. 31. Интенсивный синтез РНК в четырех ядрышках гипертрофированного гепатоцита. Ув. 15000 (Д.С. Саркисов, 1977).

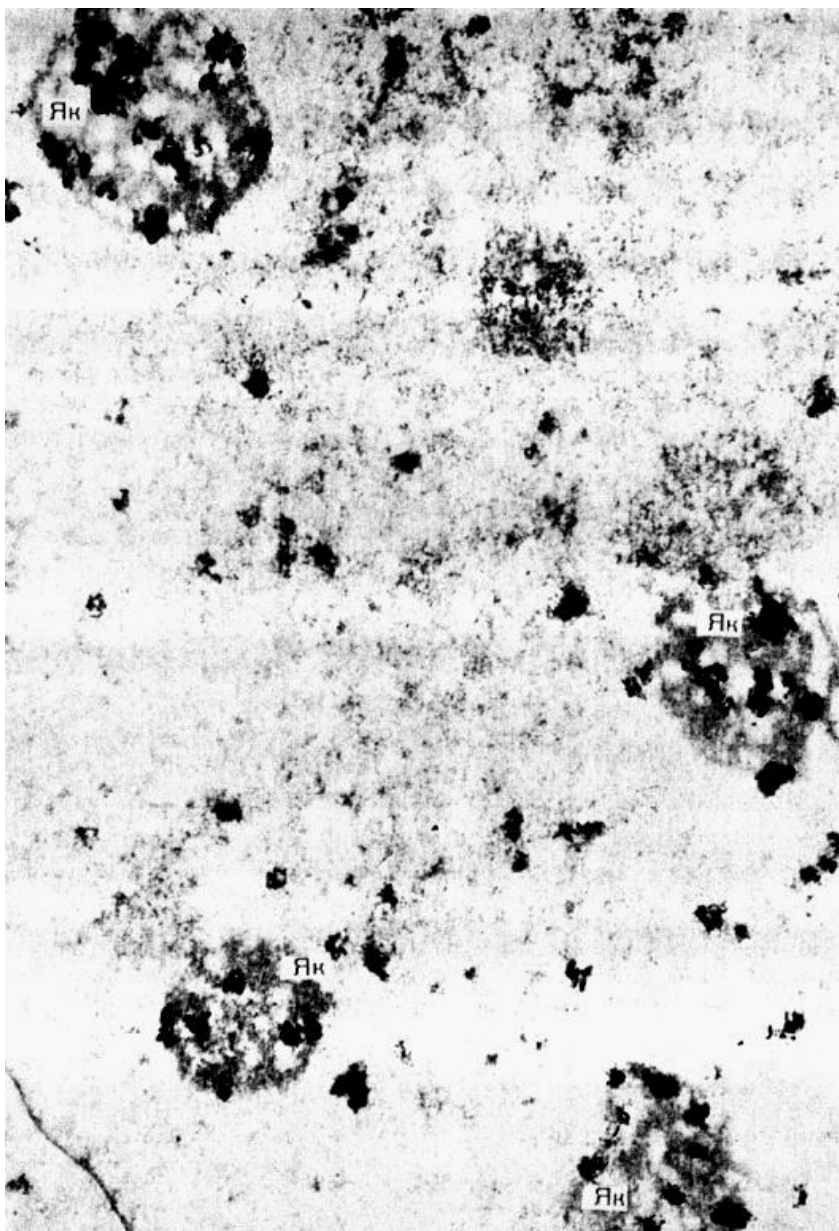


Рис. 32. Схематическое изображение компенсаторно-приспособительной реакции ядрышек (гипертрофия и гиперплазия), сопровождающейся увеличением количества разового выхода РНК в цитоплазму и частоты этих выходов (Д.С. Саркисов, 1977).

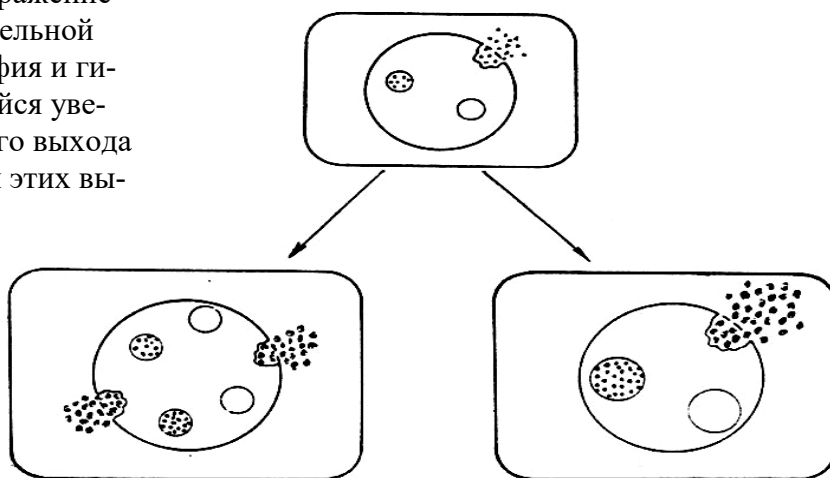




Рис. 33. Переход синтезированной в ядре РНК в цитоплазму.
Ув. 70000 (Д.С. Саркисов, 1977).

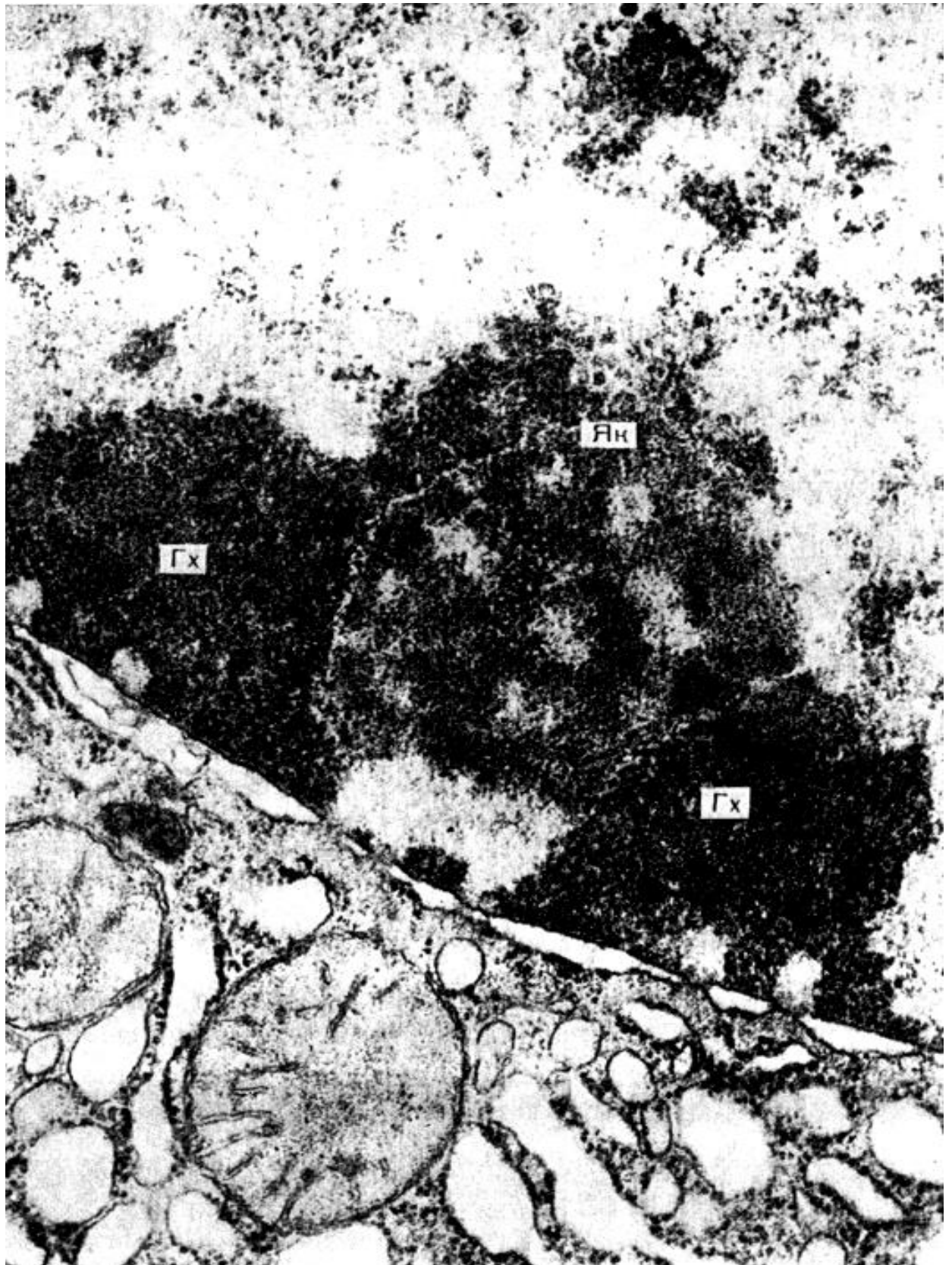


Рис. 34. Ядрышко гепатоцита с двумя зонами гетерохроматина у ядерной оболочки – подходу к ядерной оболочке, ядрышко как бы сбрасывает с себя синтезированную РНК. Ув. 50000 (Д.С. Саркисов, 1977).

3.3.3. Динамика реакции генетического аппарата клеток печени в ответ на повреждающее воздействие

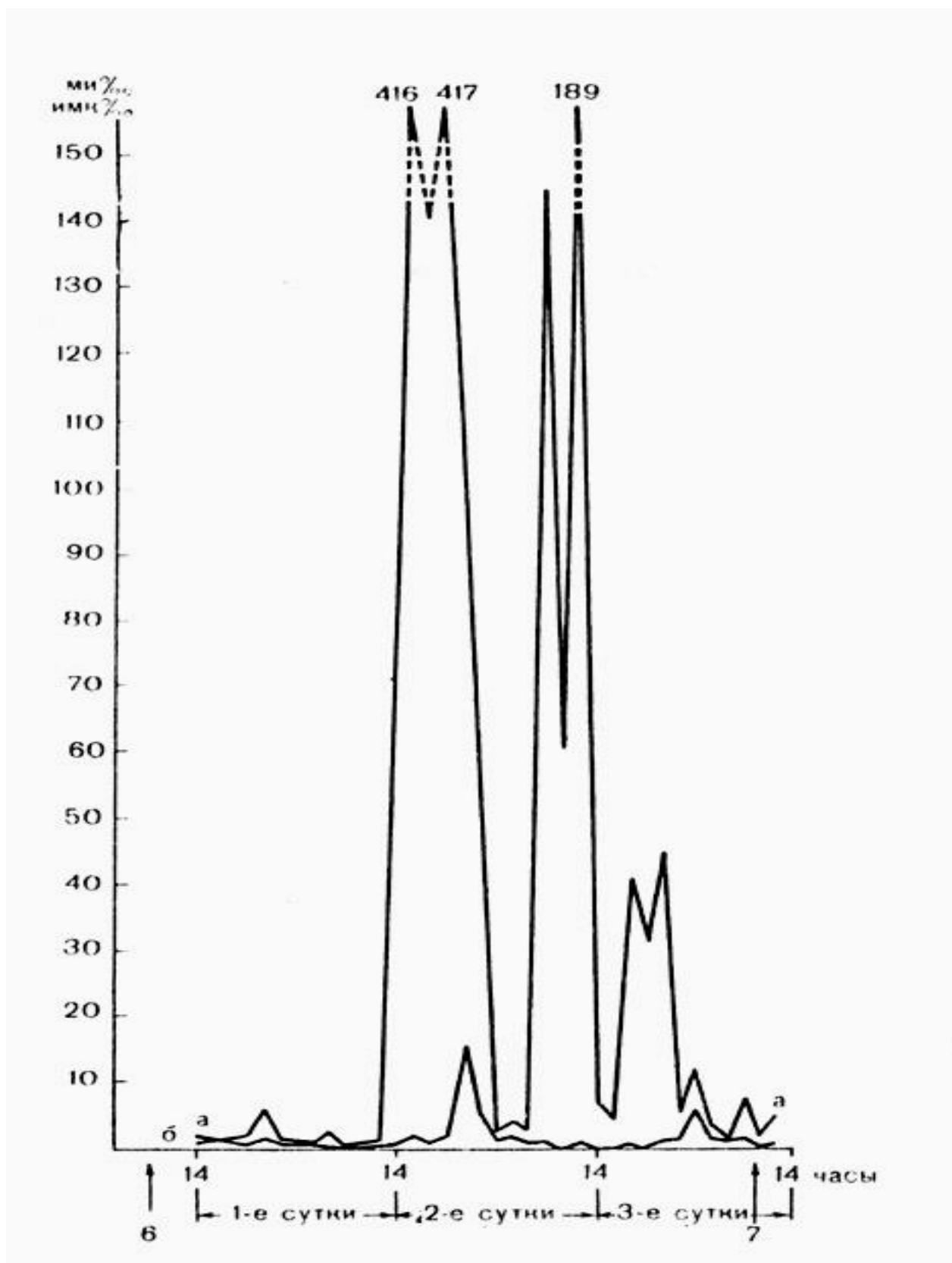


Рис. 35. Синтез ДНК в печени мышей в течение 3 сут. после введения CCl_4 . Резкий подъем синтетической активности гепатоцитов на 2-е сутки:
а – опыт; б – контроль (Д.С. Саркисов, 1977).

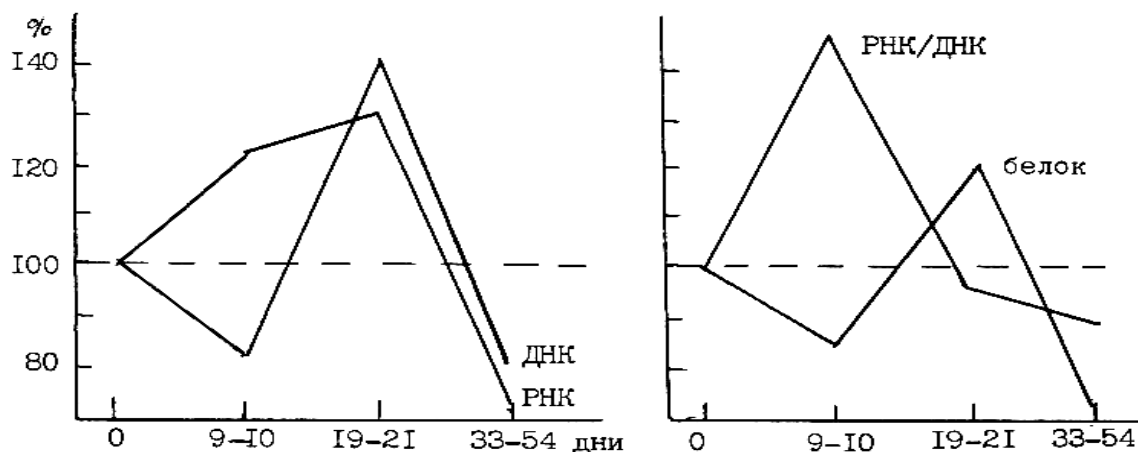


Рис. 36. Изменение содержания РНК, ДНК, белка, синтеза РНК в печени в различные этапы нарастающей недостаточности кровообращения правожелудочкового типа у собак (А.А. Кривчик, 1979).

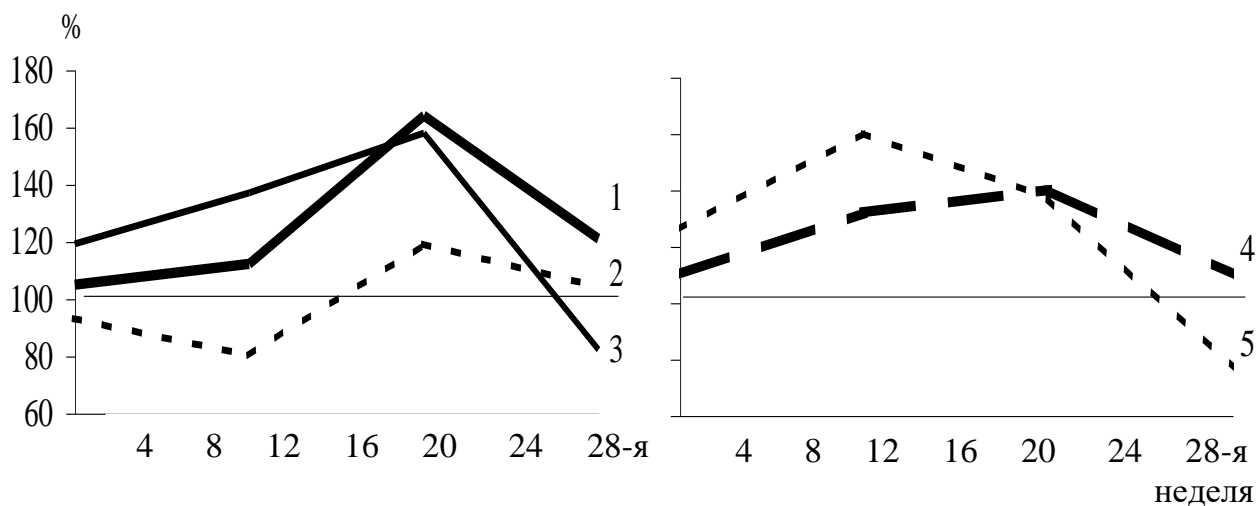


Рис. 37. Изменение содержания РНК, ДНК, белка, отношений РНК/ДНК и белок/ДНК печени в процессе развития ХТПП с переходом в цирроз органа у крыс (в % к контролю): 1 – РНК; 2 – ДНК; 3 – белок; 4 – РНК/ДНК; 5 – белок/ДНК (А.А. Кривчик, В.Н. Гапанович, 1979).

Глава 4. ЛИЗОСОМАЛЬНАЯ СИСТЕМА И ЕЕ РЕАКЦИЯ НА ПОВРЕЖДАЮЩЕЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ

Лизосомы — внутриклеточные органеллы, имеющие вакуолеподобную структуру и характеризующиеся значительной гетерогенностью.

Лизосомальная система включает в себя следующие группы лизосом: первичные, вторичные лизосомы ауто- и гетерофагического типа и остаточные тельца (постлизосомы, миелиноподобные структуры).

Первичные лизосомы заполнены гомогенным мелкозернистым матриксом и окружены одноконтурной липопротеиновой мембраной, отделенной от матрикса электронно-прозрачным ореолом (рис. 38). Первичные лизосомы содержат разнообразные гидролитические ферменты, количество которых достигает 80.

Вторичные лизосомы (рис. 38, 39, 40, 41) образуются путем слияния первичной лизосомы с вакуолями, содержащими компоненты, подлежащие деградации клеточного (аутофаголизосомы) и внеклеточного (гетерофаголизосомы) происхождения.

Вторичные лизосомы имеют неоднородный матрикс, окружены двухконтурной мембраной, содержат, как и первичные лизосомы, гидролитические ферменты.

Аутофаголизосомы содержат утратившие функциональное значение субклеточные структуры (митохондрии, участки эндоплазматического ретикулума, первичные лизосомы, вакуоли), могут достигать огромных размеров (рис. 39 а, 40, 41). Для гетерофаголизосом характерно наличие электронно-плотных (темных) кольцевидной или округлой формы гранул (рис. 44). Локализуются вторичные лизосомы, преимущественно, около желчного капилляра (перибиллиарная область).

Остаточные тельца содержат не подлежащие деградации субстраты, ксенобиотики и представляют собой вакуоли, заполненные плотными и осмиофильными гранулами (рис. 43), или миелиноподобные фигуры (рис. 42). Гидролитические ферменты в них отсутствуют. Остаточные тельца удаляются из клетки путем экзоцитоза, попадая в желчный капилляр.

В клетках печени здорового организма содержатся как первичные, так и вторичные лизосомы. При повреждении число их возрастает тем значительнее, чем сильнее повреждение.

Де Дув, открыв в 1953 г. новые внутриклеточные структуры — лизосомы, полагал, что последние представляют собой «мешки», наполненные набором ферментов для «самоубийства клетки». Такое представление о роли лизосом претерпело в последующем существенное изменение. Сегодня известно, что

гидролитические ферменты необходимы для нормальной жизнедеятельности клетки и органа в целом. В определенных, сравнительно небольших количествах, они постоянно поступают из лизосом в цитозоль.

В отличие от других субклеточных структур, обеспечивающих преимущественно анаболические процессы, лизосомы ответственны за катаболические процессы обмена. Одно из основных функциональных назначений лизосом — деградация утративших свое физиологическое значение компонентов клетки, активное участие в ликвидации аварийных состояний.

Продукты гидролиза поврежденных структур клетки представляют собой мономеры, которые являются источником пластического обеспечения клетки для процессов внутриклеточной регенерации и питания. Тем самым лизосомы не только очищают клетку от продуктов распада, но и обеспечивают реутилизацию последних, принимая участие в клеточном питании.

Лишь значительное увеличение лизосомальных гидролаз губительно для клетки. Оно обеспечивает апоптоз — генетически запрограммированную, т. е. опять-таки нужную на определенном этапе гибель клетки. Или оказывает негативное разрушающее действие на клетку при ее повреждении патогенным агентом.

Таким образом, в обычных физиологических условиях лизосомы выполняют по сути дела роль санитаров, освобождая клетку (а в определенном смысле и орган в целом) от балласта, накапливающегося в процессе жизнедеятельности последней.

С такой точки зрения и следует оценивать изменения в лизосомальной системе, развивающиеся в различные этапы процесса повреждения клетки. Суть их сводится к следующему:

В первую стадию процесса повреждения электронно-микроскопически и морфометрически регистрируется снижение в клетках общего числа лизосом за счет падения первичных форм, активно используемых на ауто- и гетерофагические процессы, что несомненно следует расценивать как наиболее раннее проявление на субклеточном уровне реакций компенсации за счет готовых, предсуществующих механизмов. Данная реакция направлена на «очистку» клетки от накапливающихся в избытке продуктов изнашивания. Удельный вес вторичных лизосом (ауто- и гетеролизосом) несколько возрастает в силу указанных выше обстоятельств (рис. 45). Одновременно с этим быстро и резко нарастают проявления полома, повреждения лизосомальных мембран. Их чувствительность к действию повреждающего агента (тритона X-100) значительно увеличивается. Максимальный подъем НА гидролаз возникает при значительно более низких его концентрациях, а высота подъема становится все менее значительной (рис. 46 а, б, в).

Проницаемость лизосомальных мембран, косвенным показателем которой является отношение неседиментируемой активности гидролаз (НА) к общей (ОА), повышается на фоне увеличения неседиментируемой и свободной активности гидролитических ферментов (рис. 47, 48).

Спустя несколько дней или недель (во вторую стадию процесса) картина меняется. Общее число лизосом интенсивно нарастает (рис. 45). И хотя увеличивается содержание вторичных и первичных форм, главный вклад в значительный рост числа лизосом опять вносят, как и в норме, первичные лизосомы, синтез которых иногда удваивается и утраивается. Заметно увеличивается устойчивость лизосомальных мембран к повреждающему воздействию. Максимальный подъем НА гидролаз после действия тритона X-100 сдвигается в сторону более высоких концентраций тритона X-100 (рис. 46 з), а высота этого подъема постепенно увеличивается, приближаясь к уровню контроля (рис. 46 д, е). Проницаемость лизосомальных мембран если и не нормализуется, то значительно приближается к исходному уровню. Снижаются, нередко до исходных значений, все виды активности (наиболее значительно неседиментируемой) лизосомальных ферментов (рис. 47, 48). Следует подчеркнуть, что удельная ферментативная мощность лизосом, определяемая отношением НА гидролаз к среднему содержанию лизосом в клетке, иногда несколько снизившаяся в первую стадию процесса, значительно возрастает (см. табл.), что свидетельствует об увеличении функциональных резервов лизосомальной системы на этом этапе процесса.

В третью стадию процесса повреждения на фоне все еще достаточно высоких значений общего числа лизосом количество первичных форм резко падает (рис. 45) за счет активного их использования в ауто- и гетерофагических реакциях и снижения синтеза новых органелл. Проницаемость лизосомальных мембран и активность гидролаз в гомогенате вновь резко возрастает (рис. 47, 48), что наряду с катастрофически низким энергетическим и пластическим обеспечением клетки, является важной составляющей в механизме ее гибели. Продолжительность каждой из стадий процесса повреждения сильно варьирует в зависимости от качественных особенностей, определенной специфичности повреждающего агента, его дозы, силы, кратности и продолжительности воздействия. Имеют значение и реактивность организма, различного рода дополнительные факторы, активизирующие или, напротив, подавляющие компенсаторно-приспособительные реакции. Между реакциями различных органелл существует теснейшая связь и взаимозависимость.

4.1. ЛИЗОСОМАЛЬНАЯ СИСТЕМА В ИНТАКТНОМ ОРГАНЕ

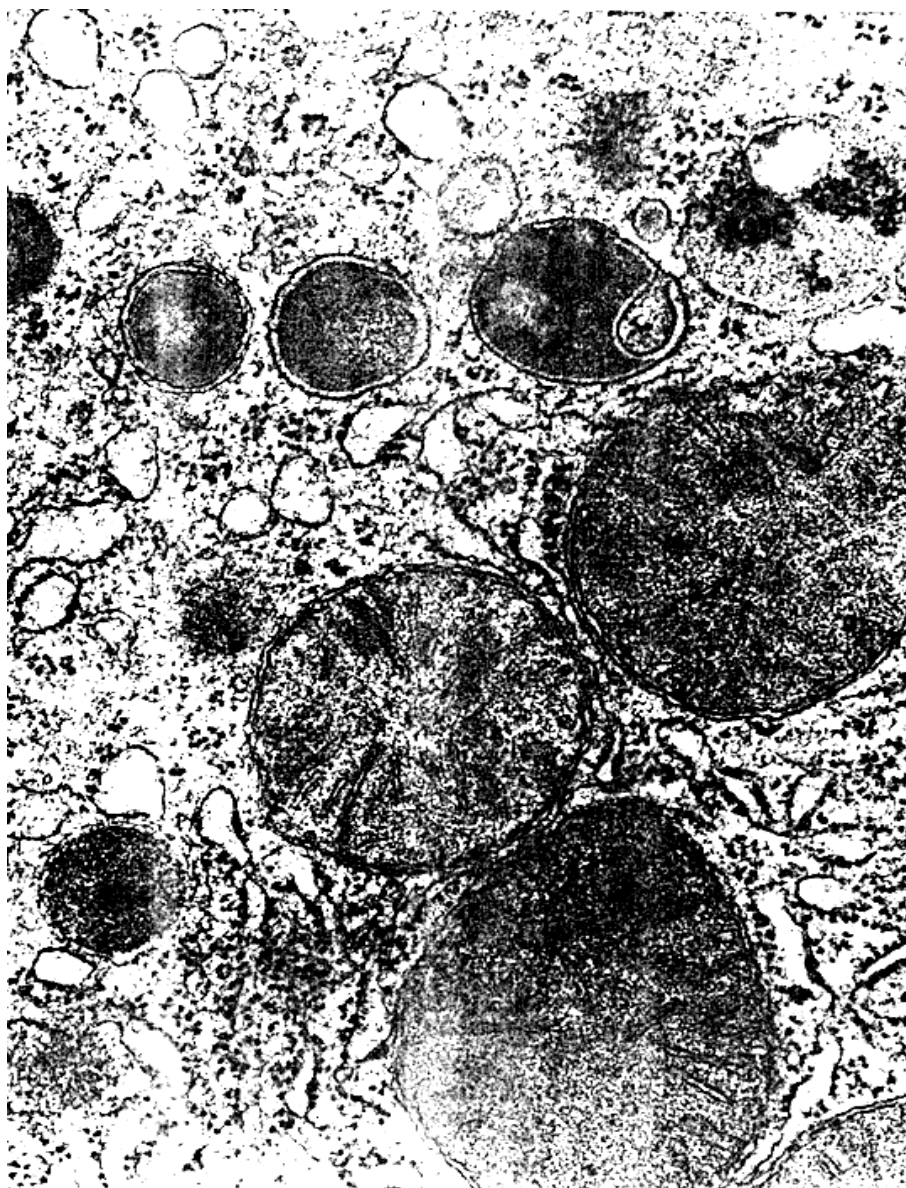
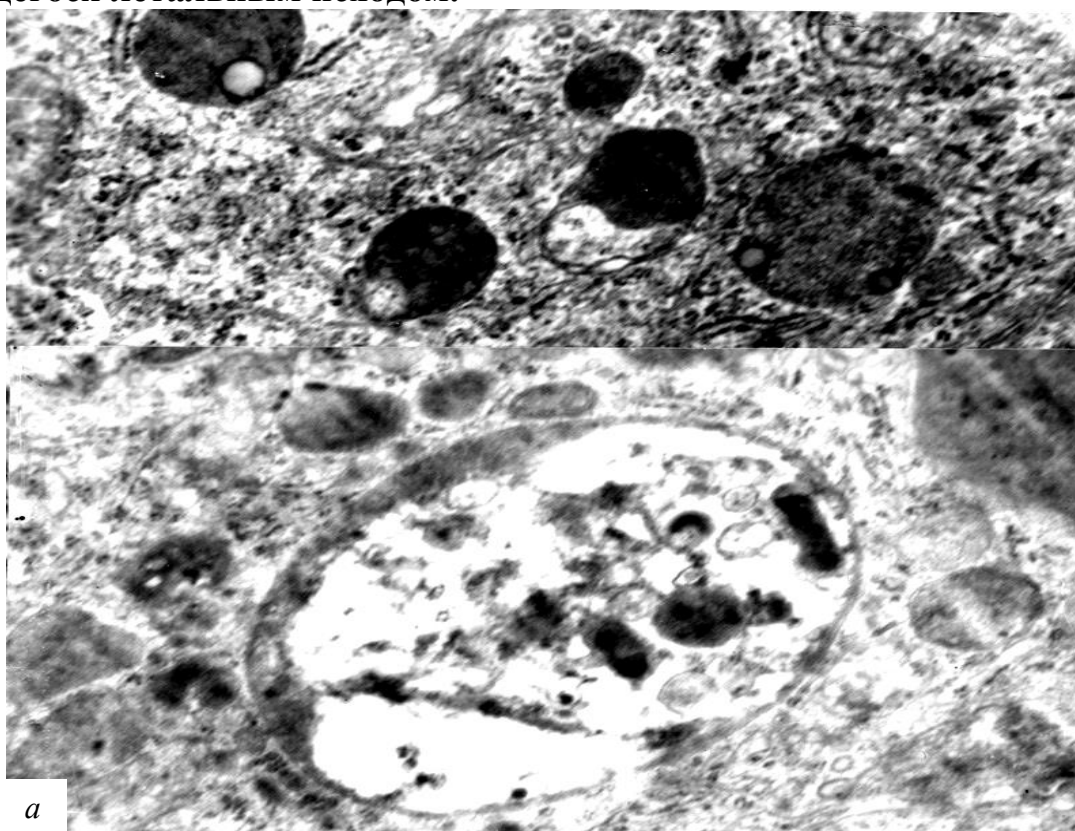


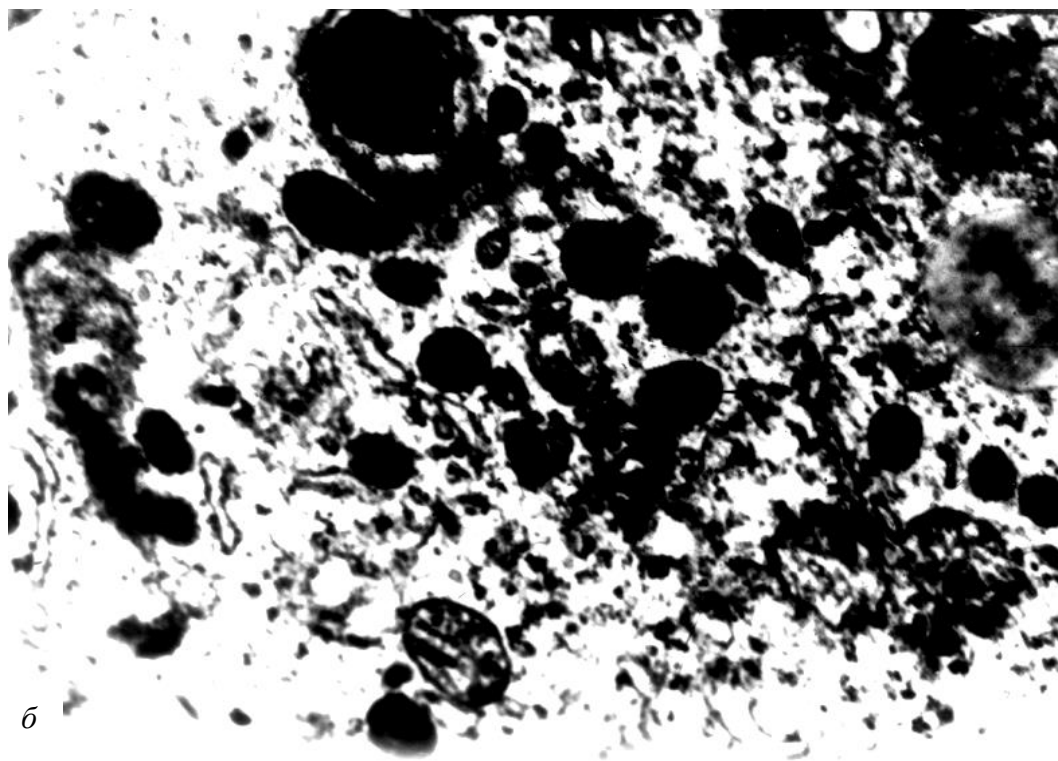
Рис. 38. ЭГ печени интактной крысы: Лизосомы, средняя из которых первичная, а остальные – вторичные. Видны еще митохондрии, ЗЭР и микротельце (А.А. Покровский, В.А. Тужельян, 1976)

4.2. СТРУКТУРНЫЕ ПРЕОБРАЗОВАНИЯ ЛИЗОСОМАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

а) в различные этапы развития экстрапеченочного холестаза, завершающегося летальным исходом.



а



б

Рис. 39. ЭГ печени крысы с 1-недельным холестазом: а - резкое увеличение числа первичных лизосом в гепатоците (в центре – огромная аутофатолизосома) и б - в купферовской клетке (В.Ю. Зиновкина, 1982).

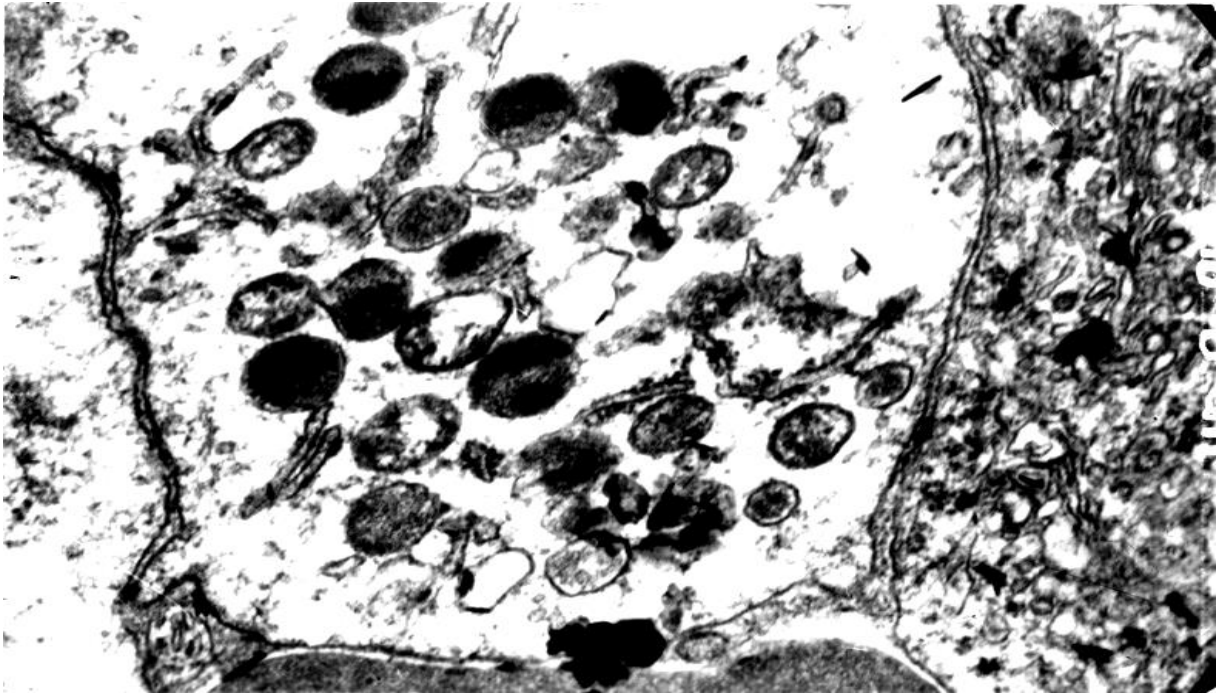


Рис. 40. ЭГ печени крысы с 2-недельным холестаазом: огромных размеров, аутофаголизосома, занимающая почти все поле зрения, содержащая поврежденные митохондрии, участки гранулярной эндоплазматической сети, первичные лизосомы, частично переваренные фрагменты; окружена хорошо заметной двухконтурной мембраной (В.Ю. Зиновкина, 1988).

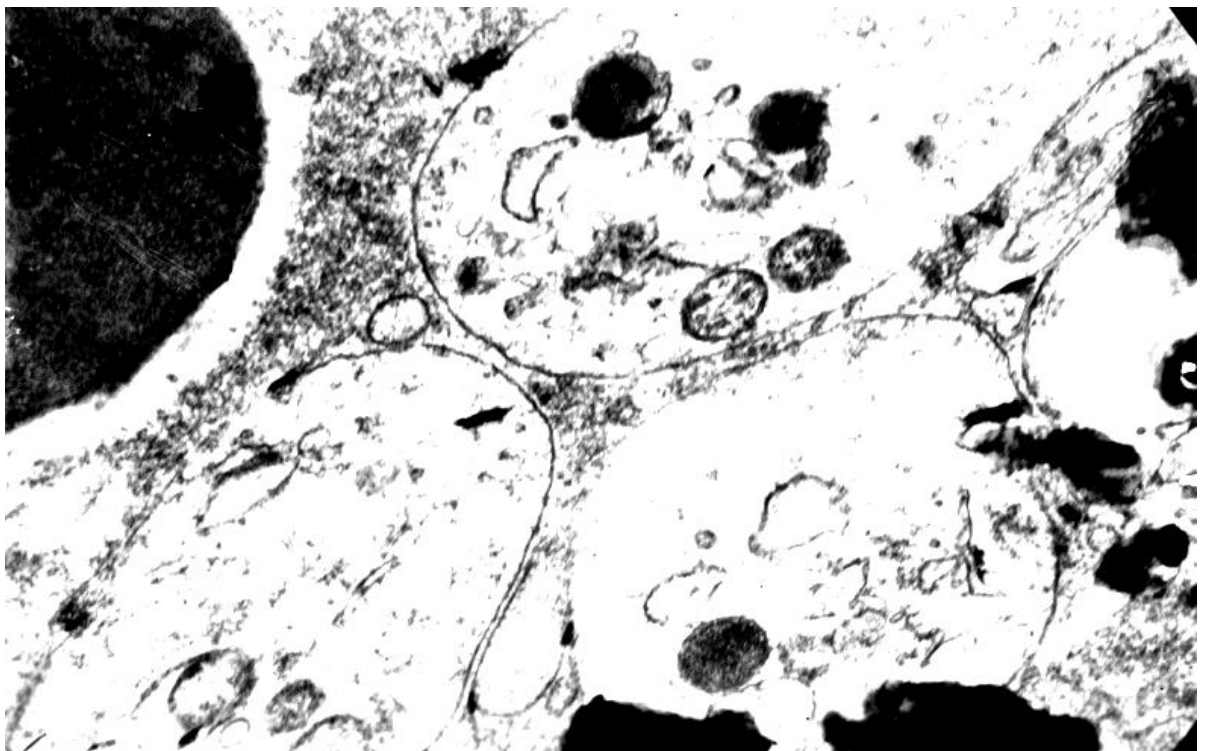


Рис. 41. ЭГ печени крысы с 2-недельным холестаазом: увеличение числа вторичных аутофаголизосом (3 в поле зрения). (В.Ю. Зиновкина, 1988)

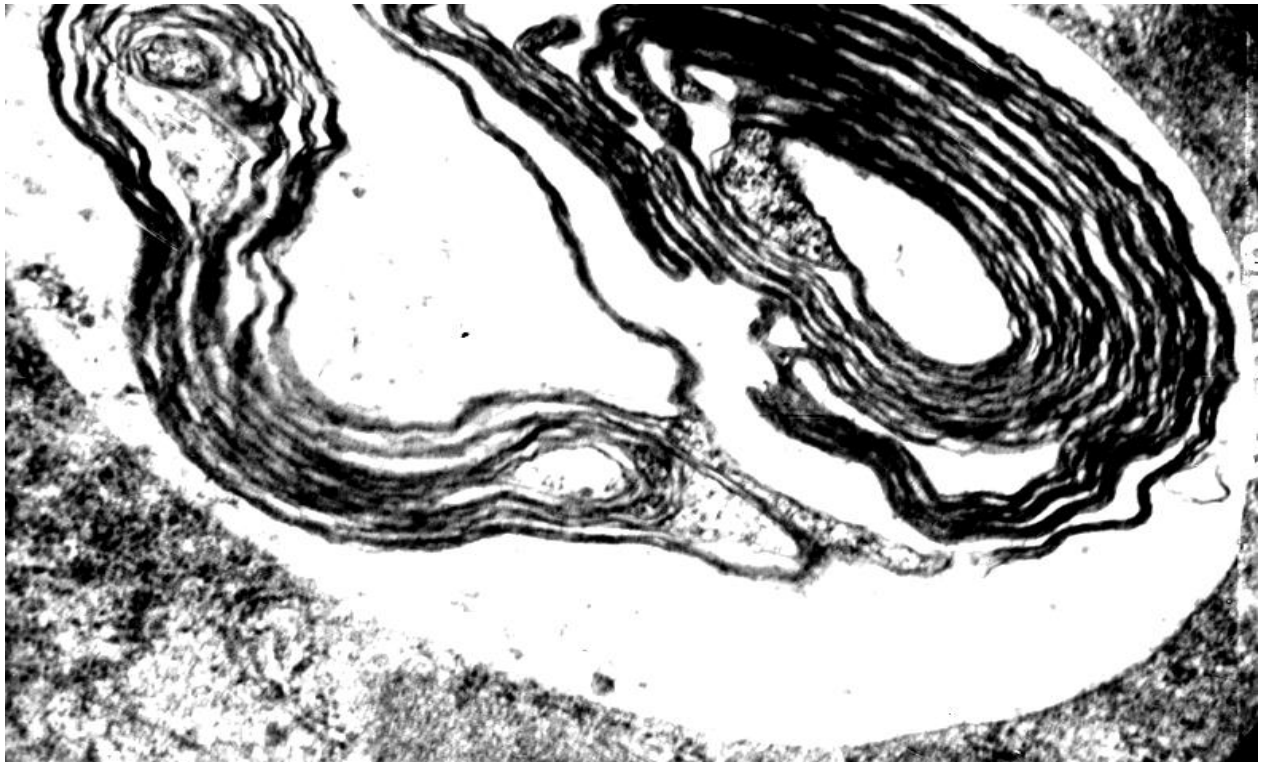


Рис. 42. ЭГ печени крысы с 2-недельным холестазом: огромных размеров постлизосома или остаточное тельце (миелиноподобная структура) (В.Ю. Зиновкина, 1988).

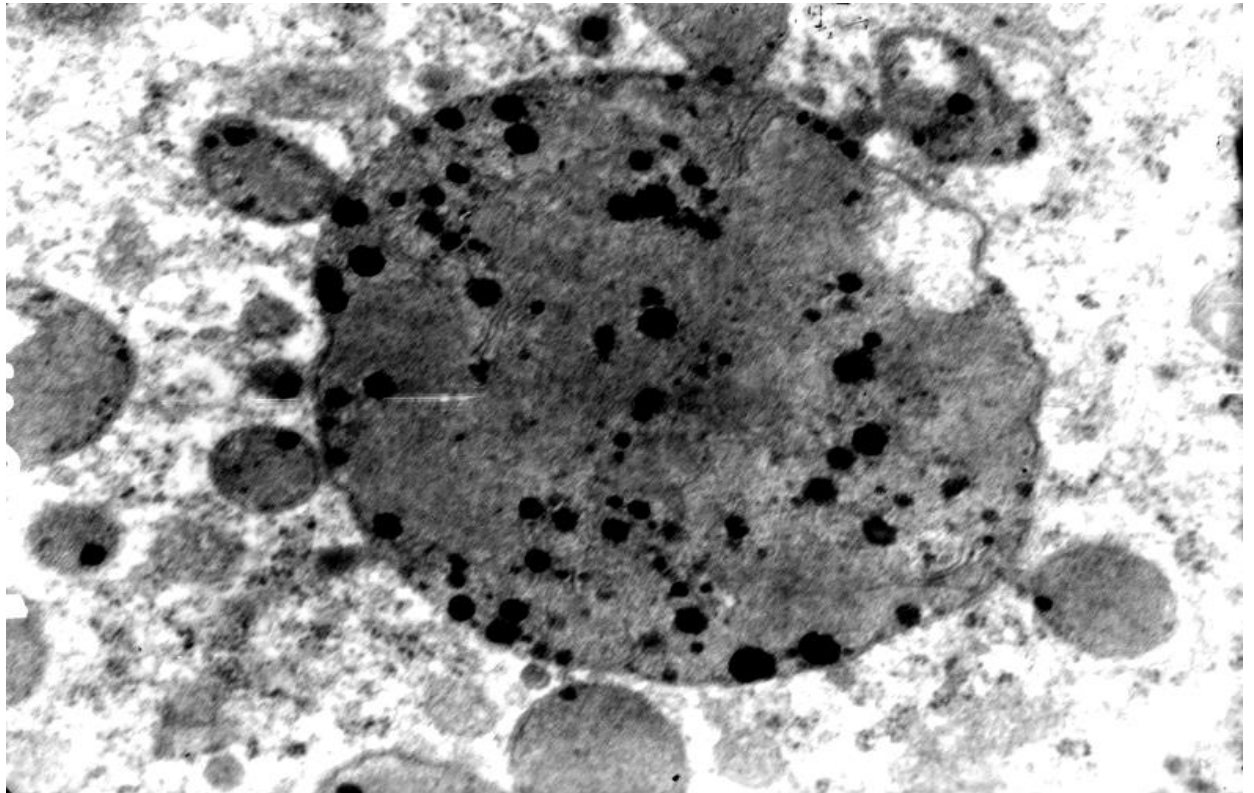


Рис. 43. ЭГ печени с 3-недельным холестазом: в центре огромное остаточное тельце, содержащее электронноплотные гранулы; рядом множество остаточных телец меньших размеров. (В.Ю. Зиновкина, 1988)

б) после проведения процедуры гемосорбции:

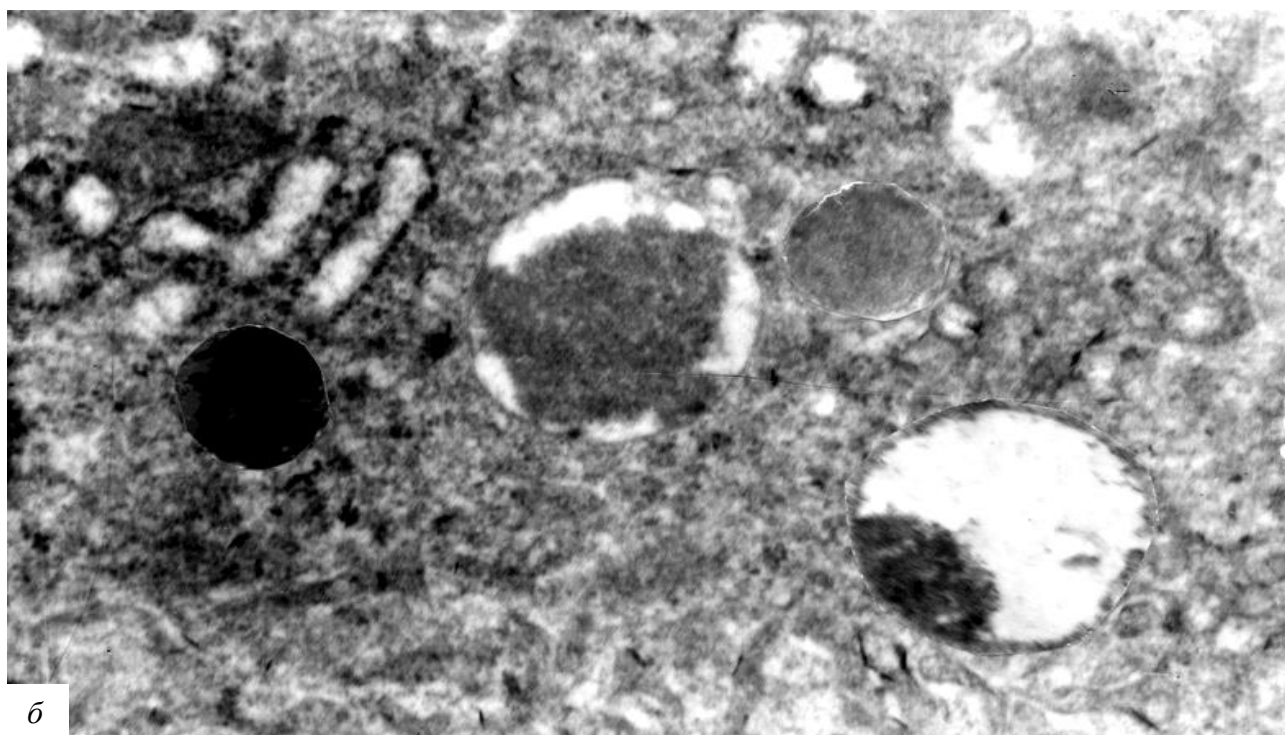
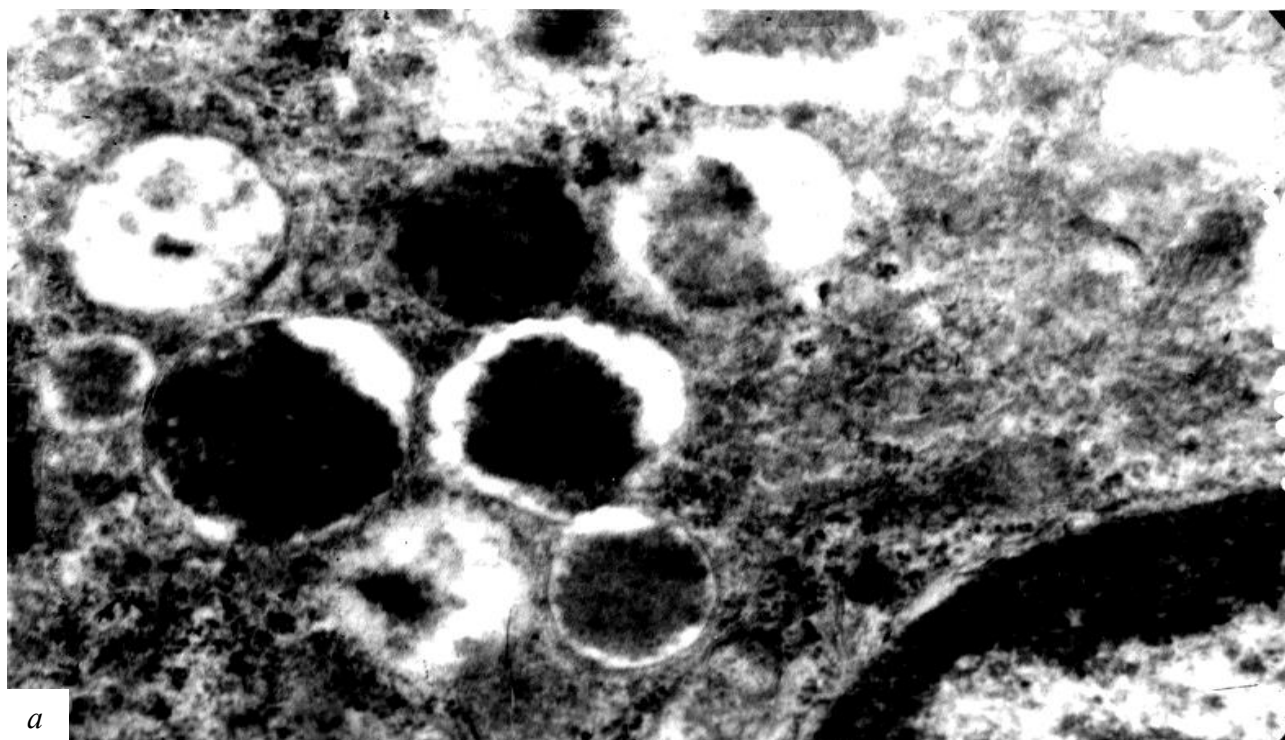


Рис. 44. ЭГ печени крысы после проведения двухкратной гемосорбции, сочетающейся с внутривенным введением гемодеза: *а* - участок купферовской клетки с увеличенным числом лизосом, среди которых преобладают вторичные – гетерофаголизосомы, содержащие гемодез; *б* - участок гепатоцита, содержащий 2 первичные и 2 вторичные гетерофаголизосомы. (И.В. Гринько, 1985)

4.3. ДАННЫЕ МОРФОМЕТРИИ И ПОВРЕЖДАЕМОСТИ ЛИЗОСОМАЛЬНЫХ МЕМБРАН

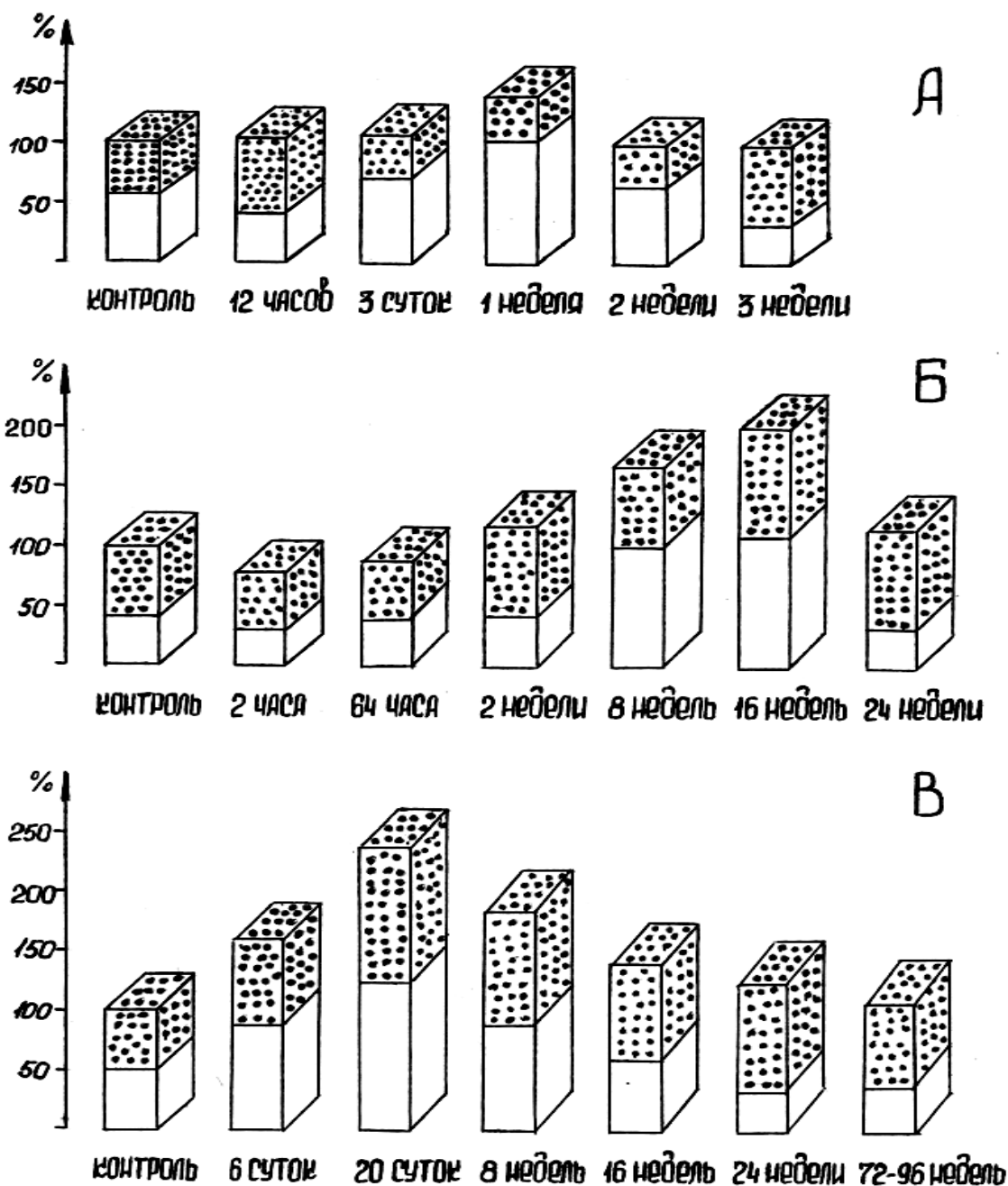


Рис. 45. Изменение общего числа лизосом (в % к контролю) и соотношения их первичных □ и вторичных ▨ форм в динамике развития: А - экстрапеченочного холестаза (В.Ю. Зиновкина, 1988); Б - хронического гепатита с переходом в цирроз печени и В - подпеченочной формы портальной гипертензии (Л.И. Рачок, 1985).

4.4. ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ ПРОНИЦАЕМОСТИ ЛИЗОСОМАЛЬНЫХ МЕМБРАН

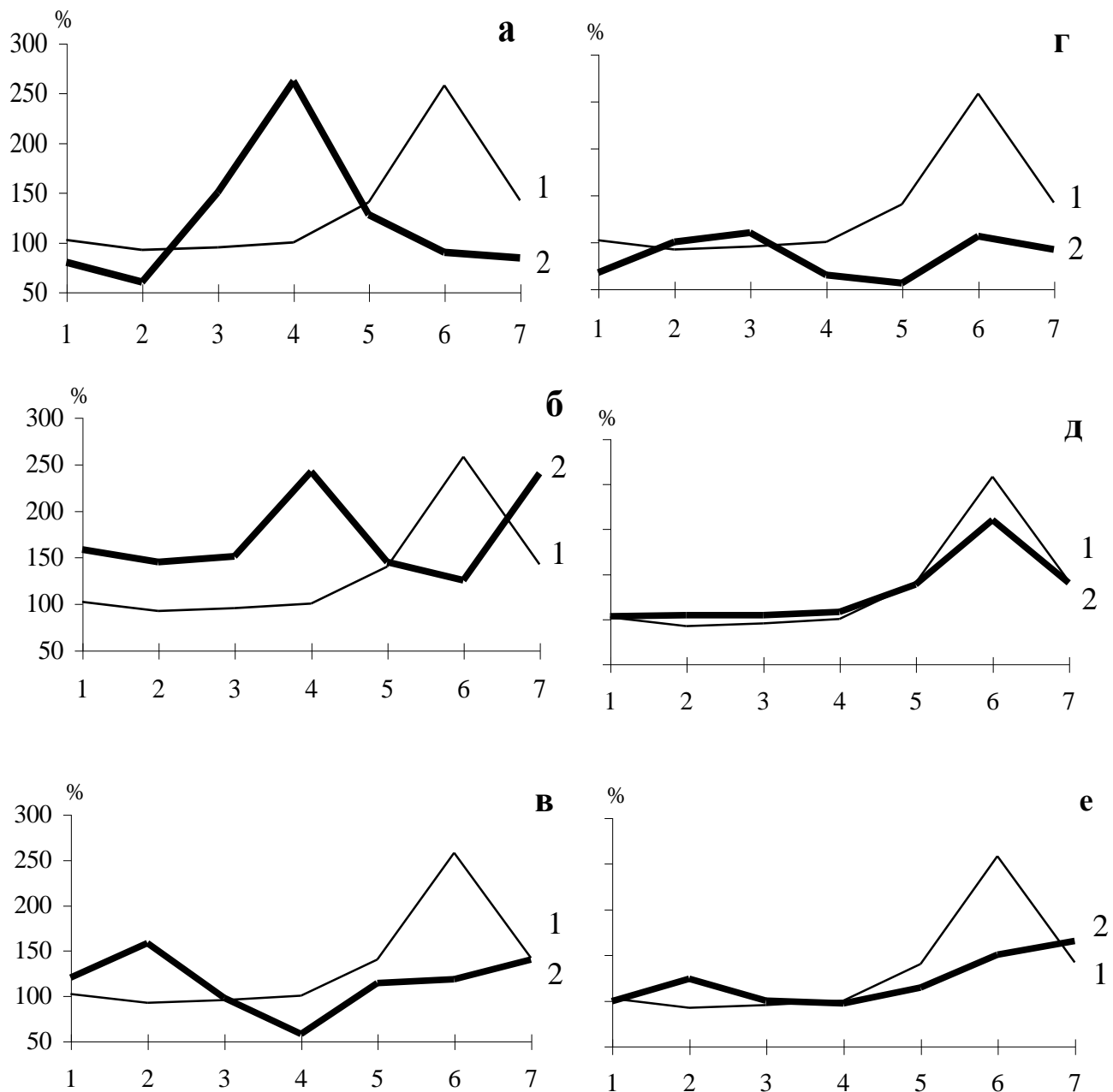


Рис. 46. Изменения НА кислой ДНК-азы при действии нарастающих концентраций неионного детергента тритона X-100 в гомогенате печени крыс с различными сроками ХТПП: — интактный контроль; — ХТПП а - 7, б - 26 дней; в - 6, г - 10, д - 20, е - 36 недель. По оси абсцисс - НА (в % к исходному уровню); по оси ординат - концентрации тритона, X - 100: 0,005; 2 - 0,10; 3 - 0,020; 4 - 0,050; 5 - 0,100; 6 - 0,200; 7 - 0,500 %. (Т.Н Глинская, 1992).

4.5. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ЛИЗОСОМАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ В ДИНАМИКЕ РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

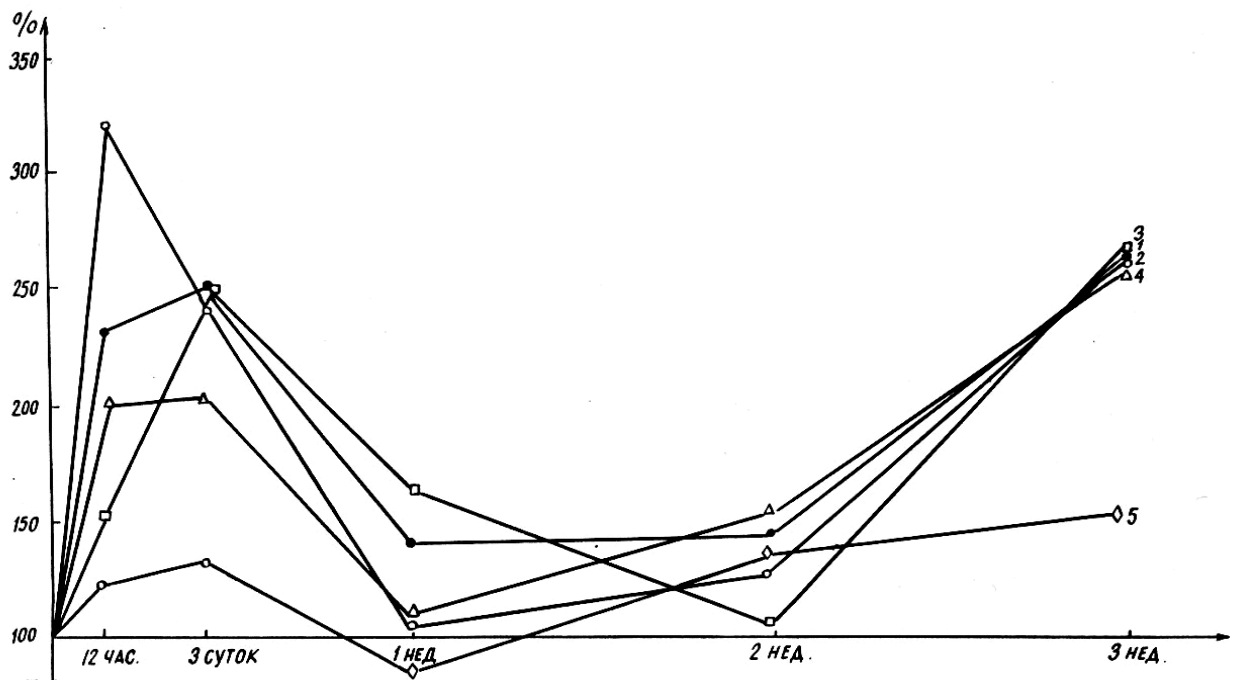


Рис. 47. Динамика изменения несегментируемой активности (НА) гидролаз печени (в % к контролю), косвенно отражающее проницаемость лизосомальных мембран, в процессе развития экстрапеченочного холестаза у крыс (В.Ю. Зиновкина, 1988): 1 – кислые катепсины; 2 – кислая РНК-аза, 3 – кислая ДНК-аза, 4 – Д-галактозидаза, 5 – кислая фосфатаза.

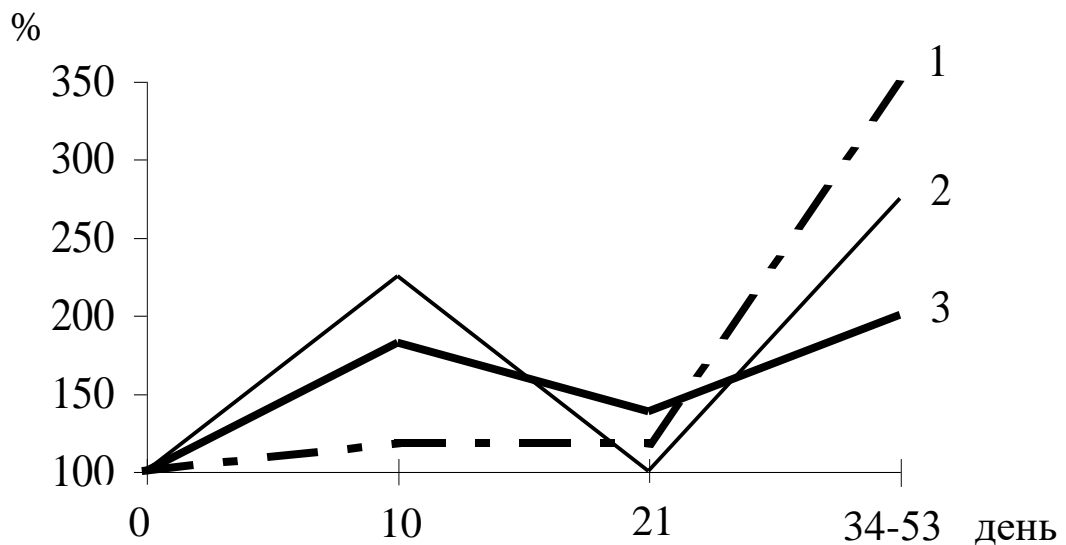


Рис. 48. Изменения проницаемости лизосомальных мембран клеток печени (в % к исходной величине) при прогрессирующей застойной недостаточности кровообращения правожелудочкового типа (при венозном застое печени) у собак: 1 – СА/ОА, 2 – СА/ОА Д-галактозидазы печени; активность сывороточных катепсинов (3). (А.А. Кривчик, 1973).

**Условная ферментативная мощность лизосомы
(степень насыщения гидролазами) печени крыс в различные сроки разви-
тия экстрапеченочного холестаза (В.Ю. Зиновкина, 1988)**

Сроки эксперимента	Кислые катепсины	к-РНКазы	к-ДНКазы	β, Д-галактозидаза	Кислая фосфатаза
Контроль	9,3 (100%)	1,8 (100%)	4,3 (100%)	4,5 (100%)	1,8 (100%)
ЭХ – 12 час	7,5 (80%)	1,8 (100%)	5,7 (133%)	3,7 (82%)	2,0 (56%)
ЭХ – 1 нед.	8,0 (86%)	1,5 (83%)	3,6 (84%)	4,1 (91%)	1,5 (83 %)
ЭХ – 2 нед.	14,4 (155%)	2,3 (128%)	5,7 (133%)	7,6 (169%)	2,3 (128%)
ЭХ – 3 нед.	106 (114%)	1,8 (100%)	7,4 (172%)	6,4 (142%)	2,1 (107%)

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Перечислите основные структурные отличительные особенности митохондрий интактного органа.
2. Назовите наиболее ранние структурные изменения митохондрий при повреждении клетки.
3. Охарактеризуйте динамику структурных изменений митохондрий в ходе развития хронического поражения органа.
4. Чем характеризуются структурные изменения митохондрий при повреждении клетки?
5. Что отражает выражение «митохондрии типа оптически пустых мешков»?
6. Дайте графическое изображение динамики изменения числа митохондрий в процессе хронического токсического поражения органа, завершающегося его гибелью.
7. Дайте графическое изображение динамики изменения среднего числа крист в митохондриях пораженного органа в различные этапы развития процесса.
8. Дайте графическое изображение динамики изменения средней площади митохондрий в процессе хронического токсического поражения органа, завершающегося выздоровлением.
9. Начертите график, отражающий динамику изменения КЭЭМ в ходе развития хронического поражения органа, завершающегося его гибелью.
10. Дайте графическое изображение динамики изменения активности митохондриальных ферментов в ходе развития хронического поражения органа, завершающегося: а) выздоровлением и б) гибелью плода.
11. Дайте графическое изображение динамики изменения функциональных резервов митохондрий в ходе развития хронического поражения органа, завершающегося: а) выздоровлением и б) гибелью организма.

12. Перечислите признаки, отражающие компенсаторные реакции митохондрий в ответ на повреждение клетки.
13. Как классифицируются структурные образования лизосомальной системы?
14. Какие лизосомы (первичные или вторичные) преобладают в интактном органе?
15. Какие формы вторичных лизосом преобладают в интактном органе?
16. Охарактеризуйте динамику структурных изменений лизосомальной системы в ходе развития патологического процесса в органе.
17. Начертите график, отражающий динамику изменений НА гидролаз в динамике развития патологического процесса в органе, завершающегося гибелью организма.
18. Начертите график, отражающий динамику изменений проницаемости лизосомальных мембран в динамике развития патологического процесса в органе, завершающегося: а) выздоровлением и б) гибелью организма.
19. Какое свойство лизосом отражает проба с тритоном X-100.
20. Дайте патогенетическую оценку резкого увеличения числа вторичных лизосом на фоне уменьшения числа первичных лизосом.
21. Дайте патогенетическую оценку увеличения общего числа лизосом с преимущественным ростом числа первичных форм.
22. Дайте графическое изображение динамики изменений общего числа лизосом, удельного веса первичных и вторичных их форм в ходе развития патологического процесса в органе, завершающегося его гибелью.
23. Перечислите основные структурные особенности ядра клетки интактного органа.
24. Назовите структурные изменения ядра при обратимом и необратимом повреждении клетки.
25. Какие изменения в ядре клетки являются морфологическим выражением компенсаторных реакций при повреждении?
26. Какие изменения в ядре клетки ведут к ее гибели?
27. Дайте графическое изображение динамики изменения содержания в гомогенате органа РНК в ходе развития процесса, завершающегося: а) гибелью и б) выздоровлением организма.
28. Дайте графическое изображение динамики изменения содержания в гомогенате органа ДНК в ходе развития процесса, завершающегося: а) гибелью и б) выздоровлением организма.
29. Дайте графическое изображение динамики изменения содержания в гомогенате органа белка в ходе развития процесса, завершающегося: а) гибелью и б) выздоровлением организма.
30. Перечислите морфологические (структурные) признаки изменений субклеточных структур клетки при обратимом ее повреждении.
31. Закрыв подрисовочные подписи, постарайтесь грамотно (правильно) прокомментировать суть изменений со стороны субклеточных структур на приведенных в «Атласе» электронограммах, и дать им патогенетическую оценку.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блюгер А.Ф., Безпрозванный Б.К. Клембовский А.И. и др. Электронно-микроскопический атлас. – Рига, 1964.
2. Висмонт Ф.И. Повреждение клетки // Избранные лекции по патофизиологии. Минск, 1997. - С. 3-20.
3. Глинская Т.Н. Влияние энтеросорбции на состояние лизосомальной системы печени при остром и хроническом токсическом поражении органа: Дисс. ... канд. мед. наук. – Минск, 1992. – 286 с.
4. Гринько И.В. Динамика реакций митохондрий печени в ходе развития цирроза органа, экстрапеченочного холестаза и при применении гемосорбции: Дисс. ... канд. мед. наук. – Минск, 1985. – 288с.
5. Зиновкина В.Ю. Морфофункциональное состояние лизосомальной системы печени в ходе развития экстрапеченочного холестаза и при применении гемосорбции: Дисс. ... канд. мед. наук. – Минск, 1988. -288 с.
6. Кривчик А.А. Динамика реакции субклеточных структур в ходе развития портальной гипертензии // Портальная гипертензия. Минск, 1979. 0С. 63-88.
7. Кривчик А.А., Гринько И.В. Динаміка електрона-мікраскапічних змін митохондрий печінки пацукоу у ході розвитку гепатити і цирозу. Весці АН БССР, сер. біял. навук, 1985, № 3. – С. 72-77.
8. Кристиан Де Дюв. Путешествие в мир живой клетки. – М., 1987.-252 с.
9. Литвицкий П.Ф. Повреждение клетки // Патофизиология. М., 1995. – С.43-96.
10. Лопухин Ю.М., Коган Э.М., Карачанов Я.Л. Ультраструктурные основы жизнеспособности печени, почек и сердца. М., 1977. – 255 с.
11. Покровский А.А., Кристев Л.П. Печень, лизосомы и питание. – София, 1977. – 208 с.
12. Покровский А.А., Тутельян В.А. Лизосомы. М., 1976. – 382 с.
13. Рачок Л.В. Реакция лизосомальной системы печени в динамике развития экспериментального цирроза органа и подпеченочной формы портальной гипертензии: Дисс. ...канд. мед. наук. – Минск, 1985. – 288 с.
14. Саркисов О.Д. Очерки по структурным основам гомеостаза. – М., 1977. – 350 с.
15. Хаджуз А.Н. Влияние энтеросорбции на течение и исход токсического гепатита и цирроза печени: Дисс. ... канд. мед. наук. – Минск, 1992. -181 с.
16. Хаджуз А.Н., Гринько И.В., Кривчик А.А. и др. Влияние энтеросорбции на митохондрии печени при ее хроническом токсическом поражении. Здравоохранение Беларуси, 1992. - № 12. – С. 12-14.

ОГЛАВЛЕНИЕ

	ПРЕДИСЛОВИЕ.....	3
	УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ НА РИСУНКАХ.....	4
ГЛАВА 1	ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ.....	5
ГЛАВА 2	МИТОХОНДРИИ И ИХ РЕАКЦИИ НА ПОВРЕЖДАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ.....	6
2.1.	Митохондрии в клетках интактного органа.....	9
2.2.	Структурные преобразования митохондрий патологического и компенсаторного характера.....	12
2.3.	Данные морфометрии и показателей энергетической активности митохондрий в ходе развития патологического процесса.....	20
2.4.	Функциональная активность митохондрий в динамике развития патологического процесса.....	22
2.5.	Динамика изменения резервных возможностей митохондрий при повреждении органа.....	25
ГЛАВА 3	ЯДРО КЛЕТКИ И ЕГО РЕАКЦИЯ НА ПОВРЕЖДАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ.....	26
3.1.	Ядро в интактном органе.....	27
3.2.	Структурные проявления повреждения ядра.....	29
3.3.	Структурные проявления компенсаторных реакций.....	30
3.3.1.	Структурно-функциональные проявления компенсаторных реакций ядра на повреждающее воздействие.....	30
3.3.2.	Активация генетического аппарата клеток в ответ на повреждение.....	32
3.3.3.	Динамика реакции генетического аппарата клеток печени в ответ на повреждающее воздействие.....	37
ГЛАВА 4.	ЛИЗОСОМАЛЬНАЯ СИСТЕМА И ЕЕ РЕАКЦИЯ.....	39
4.1.	Лизосомальная система в интактном органе.....	42
4.2.	Структурные преобразования лизосомальной системы....	43
4.3.	Данные морфометрии и повреждаемости лизосомальных мембран.....	47
4.4.	Динамика изменения проницаемости лизосомальных мембран.....	48
4.5.	Функциональная активность лизосомальной системы в динамике развития патологического процесса.....	49
	КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ.....	50
	ЛИТЕРАТУРА.....	52