

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
МИНСКИЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

Ф.И. Висмонт

ИЗБРАННЫЕ ЛЕКЦИИ ПО ПАТОФИЗИОЛОГИИ

Минск 1997

ПОВРЕЖДЕНИЕ КЛЕТКИ

Клетка является структурно-функциональной единицей тканей и органов. В ней протекают процессы, лежащие в основе энергетического и пластического обеспечения структур и функций тканей.

Различные патогенные факторы действующие на клетку могут обусловить повреждение. Под повреждением клетки понимают такие изменения ее структуры, обмена веществ, физико-химических свойств и функций, которые ведут к нарушению жизнедеятельности.

Нередко процесс повреждения обозначают термином альтерация, что не совсем точно, поскольку alteratio переводится как изменение, отклонение и

является, таким образом, более широким понятием. Однако в медицинской литературе эти термины применяются обычно как синонимы.

1. ПРИЧИНЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТОК

Повреждение клетки может быть результатом действия на нее множества патогенных факторов. Их условно подразделяют на три основные группы: физического, химического и биологического характера.

Среди факторов физического характера причинами повреждения клеток наиболее часто являются следующие:

- механические воздействия. Они обуславливают нарушение структуры плазмолеммы и мембран субклеточных образований;
- колебания температуры. Повышенная температура среды, в которой находится клетка, до 45-50°C и более, может привести к денатурации белка, нуклеиновых кислот, декомпозиции липопротеидных комплексов, повышению проницаемости клеточных мембран и другим изменениям. Значительное снижение температуры может обусловить существенное замедление или необратимое прекращение метаболических процессов в клетке, кристаллизацию внутриклеточной жидкости и разрыв мембран;
- изменения осмотического давления в клетке, в частности, вследствие накопления в ней продуктов неполного окисления органических субстратов, а также избытка ионов. Последнее, как правило, сопровождается током жидкости в клетку по градиенту осмотического давления, набуханием ее и растяжением (вплоть до разрыва) ее плазмолеммы и мембран органелл. Снижение внутриклеточного осмотического давления или повышение его во внеклеточной среде ведет к потере клеткой жидкости, ее сморщиванию (пикнозу) и нередко к гибели;
- воздействие ионизирующей радиации, обуславливающей образование свободных радикалов и активацию перекисных свободно-радикальных процессов, продукты которых повреждают мембраны и денатурируют ферменты клеток. Патогенное действие на клетку могут также оказывать гравитационные, электромагнитные и другие факторы физического характера.

Повреждение клеток нередко вызывают воздействия факторов химической природы. К их числу относятся разнообразные вещества экзогенного и эндогенного происхождения: органические кислоты, щелочи, соли тяжелых металлов, продукты нарушенного метаболизма. Так, цианиды подавляют активность цитохромоксидазы. Этанол и его метаболиты ингибируют многие ферменты клетки. Вещества, содержащие соли мышьяка, угнетают пируватоксидазу. Неправильное применение лекарственных средств

также может привести к повреждению клеток. Например, передозировка строфантина обуславливает значительное подавление активности $K^+ - Na^+$ - АТФазы сарколеммы клеток миокарда, что ведет к дисбалансу интрацеллюлярного содержания ионов и жидкости.

Важно, что повреждение клетки может быть обусловлено как избытком, так и дефицитом одного и того же фактора. Например, избыточное содержание кислорода в тканях активирует процесс перекисного свободнорадикального окисления липидов (ПСОЛ), продукты которого повреждают ферменты и мембраны клеток. С другой стороны, снижение содержания кислорода обуславливает нарушение окислительных процессов, понижение образования АТФ и, как следствие, расстройство функций клетки.

Частыми причинами повреждения клеток являются факторы биологического происхождения: вирусы, риккетсии, микробы, паразиты, грибки. Продукты их жизнедеятельности вызывают расстройство функций клеток, нарушают течение в них метаболических реакций, проницаемость или даже целостность мембран, подавляют активность клеточных ферментов.

Повреждение клеток нередко обуславливается факторами иммунных и аллергических процессов. Они могут быть вызваны, в частности, сходством антигенов, например, микробов и клеток организма.

Повреждение может быть также результатом образования антител или Т-лимфоцитов, действующих против неизменных клеток организма вследствие мутаций в гемоне В- или Т-лимфоцитов иммунной системы.

Важную роль в поддержании метаболических процессов в клетке играют вещества, поступающие в нее из окончаний нейронов, в частности нейромедиаторы, трофогены, нейропептиды. Уменьшение или прекращение их транспорта является причиной расстройства обмена веществ в клетках, нарушения их жизнедеятельности и развития патологических состояний, получивших название нейроdistрофий.

Кроме указанных факторов, повреждение клеток нередко бывает обусловлено значительно повышенной функцией органов и тканей. Например, при длительной чрезмерной физической нагрузке возможно развитие сердечной недостаточности в результате нарушения жизнедеятельности кардиомиоцитов.

Повреждение клетки может быть результатом действия не только патогенных факторов, но и следствием генетически запрограммированных процессов. Примером может служить гибель эпидермиса, эпителия кишечника, эритроцитов и других клеток в результате процесса их старения. К механизмам старения и смерти клетки относят постепенное необратимое изменение структуры мембран, ферментов, нуклеиновых кислот, истощение субстратов метаболических реакций, снижение устойчивости клеток к патогенным воздействиям.

По происхождению все причинные факторы повреждения клетки делят на: 1) экзогенные и эндогенные; 2) инфекционного и неинфекционного генеза.

Действие повреждающих факторов на клетку осуществляется прямо или опосредовано. В последнем случае речь идет о формировании цепи вторичных реакций, образовании веществ – посредников, реализующих повреждающее действие. Действие повреждающего агента может опосредоваться через: - изменения нервных или эндокринных воздействий на клетки (например, при стрессе, шоке); - расстройство системного кровообращения (при сердечной недостаточности); - отклонение физико-химических параметров (при состояниях, сопровождающихся ацидозом, алкалозом, образованием свободных радикалов, продуктов ПСОЛ, дисбалансом ионов и жидкости); - иммуно-аллергические реакции при аутоаллергических заболеваниях; - образование избытка или недостатка биологически активных веществ (гистамина, кининов, простагландинов). Многие из этих и других соединений, участвующих в развитии патологических процессов, получили название посредников – медиаторов (например, медиаторы воспаления, аллергии, канцерогенеза и др.).

II. ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТОК

На уровне клетки повреждающие факторы “включают” несколько патогенетических звеньев. К их числу относят:

- расстройство процессов энергетического обеспечения клеток;
- повреждение мембран и ферментных систем;
- дисбаланс ионов и жидкости;
- нарушение генетической программы и/или ее реализации;
- расстройство механизмов регуляции функции клеток.

1. Нарушение энергетического обеспечения процессов, протекающих в клетках, часто является инициальным и ведущим механизмом их альтерации. Энергоснабжение может расстраиваться на этапах синтеза АТФ, транспорта, а также утилизации его энергии.

Синтез АТФ может быть нарушен в результате дефицита кислорода и/или субстратов метаболизма, снижения активности ферментов тканевого дыхания и гликолиза, повреждения и разрушения митохондрий, в которых осуществляются реакции цикла Кребса и перенос электронов к молекулярному кислороду, сопряженный с фосфорилированием АДФ.

Известно, что доставка энергии АТФ от мест ее синтеза – из митохондрий и гиалоплазмы – к эффекторным структурам (миофибриллам, мембранным ионным “насосам” и др.) осуществляется с помощью ферментных систем: АДФ – АТФ – транслоказы (адениннуклеотидтрансферазы) и креатинфосфокиназы (КФК). Адениннуклеотидтрансфераза обеспечивает транспорт энергии макроэргической фосфатной связи АТФ из матрикса митохондрий через их внутреннюю мембрану, а КФК переносит ее далее на креатин с образованием креатинфосфата, который поступает в цитозоль. Креатинфосфокиназа эффекторных клеточных структур транспортирует фосфатную группу

креатинфосфата на АДФ с образованием АТФ, который и используется в процессе жизнедеятельности клетки. Ферментные системы транспорта энергии могут быть повреждены различными патогенными агентами, в связи с чем даже на фоне высокого общего содержания АТФ в клетке может развиваться его дефицит в энергорасходующих структурах.

Нарушение энергообеспечения клеток и расстройства их жизнедеятельности может развиваться и в условиях достаточной продукции и нормального транспорта энергии АТФ. Это может быть результатом повреждения ферментных механизмов утилизации энергии, главным образом за счет снижения активности АТФазы (АТФазы актомиозина, $K^+ - Na^+$ - зависимой АТФазы плазмолеммы, Mg^{2+} - зависимой АТФазы “кальциевой помпы” саркоплазматического ретикулула и др.).

Нарушение процессов энергообеспечения, в свою очередь, может стать одним из факторов расстройств функции мембранного аппарата клеток, их ферментных систем, баланса ионов и жидкости, а также механизмов регуляции клетки.

2. Повреждение мембран и ферментов играет существенную роль в расстройстве жизнедеятельности клетки, а также переходе обратимых изменений в ней в необратимые. Это обусловлено тем, что основные свойства клетки в существенной мере зависят от состояния ее мембран и связанных с ними или свободных энзимов.

а). Одним из важнейших механизмов повреждения мембран и ферментов является интенсификация свободнорадикальных реакций (СРР) и ПСОЛ. Эти реакции протекают в клетках и в норме, являясь необходимым звеном таких жизненноважных процессов, как транспорт электронов в цепи дыхательных ферментов, синтез простагландинов и лейкотриенов, пролиферация и созревание клеток, фагоцитоз, метаболизм катехоламинов и др. ПСОЛ участвует в процессах регуляции липидного состава биомембран и активности ферментов. Последнее является результатом как прямого действия продуктов липопероксидных реакций на энзимы, так и опосредованного – через изменение состояния мембран, с которыми ассоциированы многие ферменты.

Интенсивность ПСОЛ регулируются соотношением факторов, активирующих (прооксиданты) и подавляющих (антиоксиданты) этот процесс. К числу наиболее активных прооксидантов относятся легко окисляющиеся соединения, индуцирующие свободные радикалы, в частности, нафтохиноны, витамины А и Д, восстановителя – НАДФН₂, НАДН₂, липоевая кислота, продукты метаболизма простагландинов и катехоламинов.

Процесс ПСОЛ условно можно разделить на три этапа: 1) кислородной инициации (“кислородный” этап), 2) образования свободных радикалов органических и неорганических агентов (“свободнорадикальный” этап), 3) продукции перекисей липидов (“перекисный” этап). Инициальным звеном свободнорадикальных перекисных реакций при повреждении клетки является,

как правило, образование в процессе оксигенных реакций так называемых активных форм кислорода: супероксидного радикала кислорода ($O_2^{\cdot-}$), гидроксильного радикала (OH^{\cdot}), перекиси водорода (H_2O_2), которые взаимодействуют с компонентами структур клеток, главным образом с липидами, белками и нуклеиновыми кислотами. В результате образуются активные радикалы, в частности, липидов, а также их перекиси. При этом может приобрести цепной “лавинообразный” характер.

Однако это происходит не всегда. 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. Ведущую роль в системе антиоксидантной защите клеток играют механизмы ферментной, а также не ферментной природы.

Звенья антиоксидантной системы и ее
некоторые факторы:

Звенья антиоксидантной системы	Факторы	Механизмы действия
1	2	3
I. “Антикислородное”	Ретинол, каротиноиды, рибофлавин	Уменьшение содержания O_2 в клетке, например, путем активации его утилизации, повышения сопряжения процессов окисления и фосфорилирования.
1	2	3
II. “Антирадикальное”	супероксиддисмутаза, токоферолы, маннитол	Перевод активных радикалов в “нерадикальные” соединения, “гашение” свободных радикалов органическими соединениями.
III. “Антиперекисное”	Глутатионпероксидазы, каталазы, серотинин	Инактивация гидроперекисей липидов, например, при их восстановлении.

Исследование последних лет показали, что чрезмерная активация свободнорадикальных и перекисных реакция является одним из главных факторов повреждения мембран и ферментов клеток. Ведущее значение при этом имеют следующие процессы: 1) изменение физико-химических свойств липидов мембран, что обуславливает нарушение конформации их липопротеидных комплексов и в связи с этим снижение активности белков и ферментных систем, обеспечивающих рецепцию гуморальных воздействий, трансмембранный перенос ионов и молекул, структурную целостность мембран; 2) изменение физико-химических свойств белковых мицелл, выполняющих структурную и ферментные функции в клетке; 3) образование структурных дефектов в мембране – т.н. простейших каналов (кластеров) вследствие внедрения в них продуктов ПСОЛ. Указанные процессы, в свою очередь, обуславливают нарушение важных для жизнедеятельности клеток процессов – возбудимости, генерации и проведения неравного импульса, обмена веществ, восприятия и реализации регулирующих воздействий, межклеточного взаимодействия и др.

б). Активация гидролаз (лизосомальных, мембраносвязанных и свободных).

В норме состав и состояние мембран и ферментов модифицируется не только свободнорадикальными и липоперексидными процессами, но также мембраносвязанными, свободными (солубилизированными) и лизосомальными ферментами: липазами, фосфолипазами, протеазами. Под влиянием патогенных факторов их активность или содержание в гиалоплазме клетки может повыситься (в частности, вследствие развития ацидоза, способствующего увеличению выхода ферментов из лизосом и их последующей активации). В связи с этим интенсивному гидролизу подвергаются глицерофосфолипиды и белки мембран, а также ферменты клеток. Это сопровождается значительным повышением проницаемости мембран и снижением кинетических свойств ферментов.

в). Внедрение амфифильных соединений в липидную фазу мембран.

В результате действия гидролаз (главным образом липаз и фосфолипаз) в клетке накапливаются свободные жирные кислоты и лизофосфолипиды, в частности, глицерофосфолипиды: фосфотидилхолины, фосфатидилэтаноламины, фосфатидилсерины. Они получили название амфифильных соединений в связи со способностью проникать и фиксироваться в обеих – как в гидрофобной, так и в гидрофильных средах мембран клеток (амфи – означает “оба”, “два”). При сравнительно небольшом уровне в клетке амфифильных соединений они, внедряясь в биомембраны изменяют нормальную последовательность глицерофосфолипидов, нарушают структуру липопротеидных комплексов, увеличивают проницаемость, а также меняют конфигурацию мембран в связи с “клинообразной” формой липидных мицелл.

Накопление в большом количестве амфифилов сопровождается массивным внедрением их в мембраны, что так же, как и избыток гидроперекисей липидов, ведет к формированию кластеров и микроразрывов в них. Повреждение мембран и ферментов клеток является одной из главных причин существенного расстройства жизнедеятельности клеток и нередко приводит к их гибели.

3. Дисбаланс ионов и жидкости в клетке. Как правило, нарушение трансмембранного распределения, а также внутриклеточного содержания и соотношения различных ионов развивается вслед за или одновременно с расстройствами энергетического обеспечения и сочетается с признаками повреждения мембран и ферментов клеток. В результате этого существенно изменяется проницаемость мембран для многих ионов. В наибольшей мере это относится к калию, натрию, кальцию, магнию, хлору, то есть ионам, которые принимают участие в таких жизненноважных процессах, как возбуждение, его проведение, электромеханическое сопряжение и др.

а). Изменение трансмембранного соотношения ионов. Как правило, дисбаланс ионов проявляется накоплением в клетке натрия и потерей калия.

Следствием дисбаланса является изменение мембранного потенциала покоя и действия, а также нарушение проведения импульса возбуждения. Эти изменения имеют важное значение, поскольку они нередко являются одним из важных признаков наличия и характера повреждения клеток. Примером могут служить изменения электрокардиограммы при повреждении клеток миокарда, электроэнцефалограммы при нарушении структуры и функций нейронов головного мозга.

б). Гипер- и дегидратация клеток.

Нарушения внутриклеточного содержания ионов обуславливают изменение объема клеток вследствие дисбаланса жидкости. Он проявляется либо гипергидратацией (уменьшением содержания жидкости) клетки. Так, например, повышение содержания ионов натрия и кальция в поврежденных клетках сопровождается увеличением в них осмотического давления. В результате этого в клетках накапливается вода. Клетки при этом набухают, объем их увеличивается, что сопровождается увеличением растяжением и нередко микроразрывами цитолеммы и мембран органелл. Напротив, дегидратация клеток (например, при некоторых инфекционных заболеваниях, обуславливающих потерю воды) характеризуется выходом из них жидкости и растворенных в ней белков (в том числе ферментов), а также других органических и неорганических водорастворимых соединений. Внутриклеточная дегидратация нередко сочетается со сморщиванием ядра, распадом митохондрий и других органелл.

4. Одним из существенных механизмов расстройства жизнедеятельности клетки является повреждение генетической программы и /или механизмов ее реализации. Основными процессами, ведущими к изменению генетической информации клетки, являются мутации, депрессия патогенных генов (

например, онкогенов), подавление активности жизненноважных генов (например, регулирующих синтез ферментов) или внедрение в геном фрагмента чужеродной ДНК (например, ДНК онкогенного вируса, аномального участка ДНК другой клетки).

Помимо изменений в генетической программе, важным механизмом расстройства жизнедеятельности клеток является нарушение реализации этой программы, главным образом, в процессе клеточного деления при митозе или мейозе.

5. Важным механизмом повреждения клеток является расстройство регуляции внутриклеточных процессов. Это может быть результатом нарушений, развивающихся на одном или нескольких уровнях регуляторных механизмов:

- на уровне взаимодействия биологически активных веществ (гормонов, нейромедиаторов и др.) с рецепторами клетки;
- на уровне клеточных т.н. “вторых посредников” (мессенджеров) нервных влияний: циклических нуклеотидов-аденозинмонофосфата (цАМФ) и гуанозинмонофосфата (цГМФ), образующих в ответ на действие “первых посредников” – гормонов и нейромедиаторов. Примером может служить нарушение формирования мембранного потенциала в кардиоцитах при накоплении в них цАМФ, что является, в частности, одной из возможных причин развития сердечных аритмий;
- на уровне метаболических реакций, регулируемых циклическими нуклеотидами или другими внутриклеточными факторами. Так, нарушение процесса активации клеточных ферментов может существенно изменить интенсивность метаболических реакций и, как следствие, привести к расстройству жизнедеятельности клетки.

III. ОСНОВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОВРЕЖДЕНИЙ КЛЕТКИ

1. Дистрофии. Под дистрофиями (dys – нарушение, расстройство, tropho- питаю) понимают нарушения обмена веществ в клетках и тканях, сопровождающиеся расстройствами их функций, пластических проявлений, а также структурными изменениями, ведущими к нарушению их жизнедеятельности.

Основными механизмами дистрофий являются: - синтез аномальных веществ в клетке, например, белково-полисахаридного комплекса амилоида; избыточная трансформация одних соединений в другие, например, жиров и углеводов в белки, углеводов в жиры; - декомпозиция (фанероз), например, белково-липидных комплексов мембран; - инфильтрация клеток и межклеточного вещества, органическими и неорганическими соединениями, например, холестерином и его эфирами стенок артерий при атеросклерозе.

К числу основных клеточных дистрофий относят белковые (диспротеинозы), жировые (липидозы), углеводные и минеральные.

2. Дисплазии (dys – нарушение, расстройство, plaseo- образую) представляют собой нарушение процесса развития клеток, проявляющееся стойким изменением их структуры и функции, что ведет к расстройству их жизнедеятельности.

Причиной дисплазии является повреждение генома клетки. Именно это обуславливает стойкие и, как правило, наследуемые от клетки к клетке изменения, в отличие от дистрофий, которые нередко носят временный, обратимый характер и могут устраниться при прекращении: действия причинного фактора.

Основным механизмом дисплазий является расстройство процесса дифференцировки, который заключается в формировании структурной и функциональной специализации клетки. Структурными признаками дисплазий являются изменения величины и формы клеток, их ядер и других органелл, числа и строения хромосом. Как правило, клетки увеличены в размерах, имеют неправильную, причудливую форму (“клетки-монстры”), соотношение различных органелл в них диспропорционально. Нередко в таких клетках обнаруживаются различные включения, признаки дистрофических процессов. В качестве примеров дисплазий клеток можно назвать образование мегалобластов в костном мозге при пернициозной анемии, серповидных эритроцитов при патологии гемоглобина, крупных нейронов – “монстров” при поражении коры головного мозга (туберозный склероз), многоядерных гигантских клеток с причудливым расположением хроматина при нейрофиброматозе Реклингхаузена. Клеточные дисплазии являются одним из проявлений атипизма опухолевых клеток.

3. Изменение структуры и функций клеточных органелл при повреждении клетки.

Повреждение клетки характеризуется большим или меньшим нарушением структуры и функции всех ее компонентов. Однако при действии различных патогенных факторов могут преобладать признаками повреждения тех или иных органелл.

При действии патогенных факторов отмечается изменение общего числа митохондрий, а также структуры отдельных органелл. Уменьшение числа митохондрий по отношению к общей массе клетки. Стереотипными для действия большинства повреждающих факторов изменениями отдельных митохондрий является уменьшение или увеличение их размеров и формы. Многие патогенные воздействия на клетку (гипоксия, эндо- и экзогенные токсические агенты, в том числе лекарственные препараты при их передозировке, ионизирующая радиация, изменение осмотического давления)сопровождаются набуханием и вакуолизацией митохондрий, что может привести к разрыву их мембраны, фрагментации и гомогенизации крист.

Нарушение структуры митохондрий приводит к существенному подавлению процесса дыхания в них и образования АТФ, а также к дисбалансу ионов внутри клетки.

Ядро. Повреждение ядра сочетается с изменением его формы, конденсацией хроматина по периферии ядра (маргинация хроматина), нарушением двуконтурности или разрывами ядерной оболочки, слиянием ее с полоской маргинации хроматина.

Лизосомы. При патогенных воздействиях высвобождения и активация ферментов лизосом может привести к “самоперевариванию” (аутолизу) клетки. Выход лизосомальных гидролаз в цитоплазму может быть обусловлен механическими разрывами их мембраны или значительным повышением проницаемости последних. Это является следствием накопления в клетках ионов водорода (внутриклеточный ацидоз), продуктов ПОЛ, токсинов и других агентов.

Рибосомы. При действии повреждающих факторов наблюдается разрушение группировок субъединиц рибосом (полисом), состоящих обычно из нескольких рибосом – “мономеров”, уменьшение числа рибосом, отрыв органелл от внутриклеточных мембран. Эти изменения сопровождаются снижением интенсивности процесса синтеза белка в клетке.

Эндоплазматическая сеть. При повреждении отмечается расширение канальцев сети, вплоть до образования крупных вакуолей и цистерн вследствие накопления в них жидкости, очаговая деструкция мембран канальцев сети, их фрагментации.

Аппарат Гольджи. Повреждение аппарата Гольджи сопровождается структурными изменениями, сходными с таковыми в эндоплазматической сети. При этом нарушается выведение из клетки продуктов жизнедеятельности, обуславливающее расстройство ее функции в целом.

Цитоплазма представляет собой жидкую, слабовязкую среду, в которой находятся органеллы и включения клетки. Действие на клетку повреждающих факторов может обуславливать уменьшение или увеличение содержания в цитоплазме жидкости, протеолиз или коагуляцию белка, образование “включений”, не встречающихся в норме. Изменение состояния цитоплазмы, в свою очередь, существенно влияет на процессы метаболизма, протекающие в ней, в связи с тем, что многие ферменты (например, гликолиза) находятся в клеточном матриксе, на функцию органелл, на процессы восприятия регулирующих и других влияний на клетку.

4. Некроз и аутолиз.

Некротизация (гр. некротизация – мертвый) – гибель клеток и тканей, сопровождающаяся необратимым прекращением их жизнедеятельности. Некроз нередко является завершающим этапом дистрофий, дисплазий, а также следствием прямого действия повреждающих факторов значительной силы. Изменения, предшествующие некрозу называют некробиозом или патобиозом.

Примерами патобиоза могут служить процессы омертвления тканей при нейротрофических расстройствах в результате денервации тканей, вследствие длительной венозной гиперемии или ишемии. Некробиотические процессы протекают и в норме, являясь завершающим этапом жизненного цикла многих клеток. Большинство погибших клеток подвергаются аутолизу, т.е. саморазрушению структур.

Основным механизмом аутолиза является гидролиз компонентов клеток и межклеточного вещества под влиянием ферментов лизосом. Этому способствует развитие ацидоза в поврежденных клетках.

В процессе лизиса поврежденных клеток могут принимать участие и другие клетки – фагоциты, а также микроорганизмы. В отличие от аутолитического механизма последний называют гетеролитическим. Таким образом, лизис некротизированных клеток (некролиз) может обеспечивать ауто- и гетеролитическими процессами, в которых принимают участие ферменты и другие факторы как погибших, так и контактирующих с ними живых клеток.

5. Специфические и неспецифические изменения при повреждении клеток. Любое повреждение клетки вызывает в ней комплекс специфических и неспецифических изменений.

Под специфическими понимают изменения свойств клеток, характерные для данного фактора при действии его на различные клетки, либо свойственные лишь данному виду клеток при воздействии на них повреждающих агентов различного характера. Так, действие на любую клетку механических факторов сопровождается нарушением целостности ее мембран. Под влиянием разобщителей процесса окисления и фосфорилирования снижается или блокируется сопряжение этих процессов. Высокая концентрация в крови одного из гормонов коры надпочечников – альдостерона обуславливает накопление в различных клетках избытка ионов натрия. С другой стороны, действие повреждающих агентов на определенные виды клеток вызывает специфические для них изменения. Например, влияние различных патогенных факторов на мышечные клетки сопровождается развитием контрактуры миофибрилл, на нейроны – формированием так называемого потенциала повреждения, на эритроциты – гемолизом и выходом из них гемоглобина.

Повреждение всегда сопровождается комплексом и неспецифических, стереотипных изменений в клетках. Они наблюдаются в различных видах клеток при действии на них разнообразных агентов. К числу часто встречающихся неспецифических проявлений альтераций клеток относятся ацидоз, чрезмерная активация свободно-радикальных и перекисных реакций, денатурация молекул белка, повышение проницаемости клеточных мембран потенциала, повышение сорбционных свойств клеток.

Выявление комплекса специфических и неспецифических изменений в клетках органов и тканей дает возможность судить о характере и силе действия

патогенного фактора, о степени повреждения, а также об эффективности применяемых с целью лечения медикаментозных и немедикаментозных средств.

IV. КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КОМПЕНСАЦИИ ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ

Действие на клетку патогенных факторов и развитие повреждения сопровождается активацией или включением реакция, направленный 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 нарушений функции, защиты клеток от действия патогенных агентов, а также регуляторное снижение их функциональной активности. Весь комплекс таких реакций условно можно разделить на две группы: внутриклеточные и внеклеточные (межклеточные).

К числу основных внутриклеточных механизмов компенсации при повреждении можно отнести следующие.

I. Компенсация нарушений процесса энергетического обеспечения клеток.

Одним из способов компенсации нарушений энергетического обмена вследствие поражения митохондрий является интенсификация процесса гликолиза. Определенный вклад в компенсацию нарушений энергообеспечения внутриклеточных процессов при повреждении вносит активация ферментов транспорта и утилизация энергии АТФ (адениннуклеотидтрансферазы, креатинфосфокиназы, АТФ-аз), а также снижение функциональной активности клетки. Последнее способствует уменьшению расхода АТФ.

II. Защита мембран и ферментов клеток.

Одним из механизмов защиты мембран и ферментов клеток является ограничение свободно-радикальных и перекисных реакций ферментами антиоксидантной защиты (супероксиддисмутазой, каталазой, глутатионпероксидазой). Другим механизмом защиты мембран и энзимов от повреждающего действия, в частности, ферментов лизосом, может быть активация буферных систем клетки. Это обуславливает уменьшение степени внутриклеточного ацидоза и, как следствие, избыточной гидролитической активности лизосомальных энзимов. Важную роль в защите мембран и ферментов клеток от повреждения играют ферменты микросом, обеспечивающие физико-химическую трансформацию патогенных агентов путем их окисления, восстановления, деметилирования и т.д. Альтерация клеток может сопровождаться депрессией генов и, как следствие, активацией процессов синтеза компонентов мембран (белков, липидов, углеводов) взамен поврежденных или утраченных.

III. Компенсация дисбаланса ионов и жидкости.

Компенсация дисбаланса содержания ионов в клетке может быть достигнута путем активации механизмов энергетического обеспечения ионных “насосов”, а также защиты мембран и ферментов, принимающих участие в транспорте ионов. Определенную роль в снижении степени ионного дисбаланса имеет действие буферных систем. Активация внутриклеточных буферных систем (карбонатной, фосфатной, белковой) может способствовать восстановлению оптимальных соотношений ионов K^+ , Na^+ , Ca^{2+} других путем уменьшения содержания в клетке ионов водорода. Снижение степени дисбаланса ионов в свою очередь, может сопровождаться нормализацией содержания внутриклеточной жидкости.

IV. Устранение нарушений в генетической программе клеток.

Повреждения участка ДНК могут быть обнаружены и устранены с участием ферментов репаративного синтеза ДНК. Эти ферменты обнаруживают и удаляют измененный участок ДНК (эндонуклеазы и рестриктазы), синтезируют нормальный фрагмент нуклеиновой кислоты взамен удаленного (ДНК-полимеразы) и встраивают этот вновь синтезированный фрагмент на место удаленного (лигазы). Помимо этих сложных ферментных систем репарации ДНК в клетке имеются энзимы, устраняющие “мелкомасштабные” биохимические изменения в геноме. К их числу относятся деметилазы, удаляющие метильные группы, лигазы, устраняющие разрывы в цепях ДНК, возникающие под действием ионизирующего излучения или свободных радикалов.

V. Компенсация расстройств механизмов регуляции внутриклеточных процессов.

К такого рода реакциям относятся: изменение числа рецепторов гормонов, нейромедиаторов и других физиологически активных веществ на поверхности клетки, а также чувствительности рецепторов к этим веществам. Количество рецепторов может меняться благодаря тому, что молекулы их способны погружаться в мембрану или цитоплазму клетки и подниматься на ее поверхность. От числа и чувствительности рецепторов, воспринимающих регулирующие стимулы, в значительной мере зависит характер и выраженность ответа на них.

Избыток или недостаток гормонов и нейромедиаторов или их эффектов может быть скомпенсирован также на уровне вторых посредников – циклических нуклеотидов. Известно, что соотношение цАМФ и цГМФ изменяется не только в результате действия внеклеточных регуляторных стимулов, но и внутриклеточных факторов, в частности, фосфодиэстераз и ионов кальция. Нарушение реализации регулирующих влияний на клетку может компенсироваться и на уровне внутриклеточных метаболических процессов, поскольку многие из них протекают на основе регуляции интенсивности обмена веществ количеством продукта ферментной реакции (принцип положительной или отрицательной обратной связи).

VI. Снижение функциональной активности клеток.

В результате снижения функциональной активности клеток обеспечивается уменьшение расходования энергии и субстратов, необходимых для осуществления функции пластических процессов. В результате этого степень и масштаб повреждения клеток при действии патогенного фактора существенно снижаются, а после прекращения его действия отмечается более интенсивное и полное восстановление клеточных структур и их функций. К числу главных механизмов, обеспечивающих временное понижение функции клеток, можно отнести уменьшение эфферентной импульсации от нервных центров, снижение числа или чувствительности рецепторов на поверхности клетки, внутриклеточное регуляторное подавление метаболических реакций, репрессию активности отдельных гормонов.

Приспособление клеток в условиях повреждения происходит не только на метаболическом и функциональном уровнях. Длительное повторное или значительное повреждение обуславливает существенные структурные перестройки в клетке, имеющие приспособительное значение. Они достигаются за счет процессов регенерации, гипертрофии, гиперплазии, гипотрофии.

VII. Регенерация. (regeneratio – возрождение; восстановление) означает возмещение клеток и/или ее отдельных структурных элементов взамен погибших, поврежденных или закончивших свой жизненный цикл. Регенерация структур сопровождается восстановлением их функций. Выделяют так называемую клеточную и внутриклеточную (субклеточную) формы регенерации. Первая характеризуется размножением клеток путем митоза или амитоза. Внутриклеточная регенерация проявляется восстановлением органелл – митохондрий, ядра, эндоплазматической сети и других вместо поврежденных или погибших.

VIII. Гипертрофия (hyper – чрезмерно, увеличение, trope – питаю) представляет собой увеличение объема и массы структурных элементов, в частности клеток. Гипертрофия неповрежденных органелл клетки компенсирует нарушение или недостаточность функций ее поврежденных элементов.

IX. Гиперплазия (hyper – чрезмерно, plaseo – образую) характеризуется увеличением числа структурных элементов, в частности, органелл в клетке. Нередко в одной и той же клетке наблюдаются признаки и гиперплазии и гипертрофии. Оба процесса обеспечивают не только компенсацию структурного дефекта, но и возможность повышенного функционирования клетки.

Межклеточные (внеклеточные) механизмы взаимодействия и приспособления клеток при их повреждении. В пределах тканей и органов клетки не разобщены. Они взаимодействуют друг с другом путем обмена метаболитами, физиологически активными веществами, ионами. В свою

очередь взаимодействие клеток тканей и органов в организме в целом обеспечивается функционированием систем лимфо- и кровообращения, эндокринными, нервными и иммунными влияниями.

Характерной чертой межклеточных (внеклеточных) механизмов адаптации является то, что они реализуются в основном при участии клеток, которые не подвергались непосредственному действию патогенного фактора (например, гиперфункция кардиомиоцитов за пределами зоны некроза при инфаркте миокарда).

По уровню и масштабу такие реакции при повреждении клеток можно разделить на органно-тканевые, внутрисистемные, межсистемные.

Примером приспособительной реакции органно-тканевого уровня может служить активация функции неповрежденных клеток печени или почки при повреждении клеток части органа. Это снижает нагрузку на клетки, подвергшиеся патогенному воздействию, и способствует уменьшению степени их повреждения.

К числу внутрисистемных реакций относится сужение артериол при снижении работы сердца (например, при инфаркте миокарда), что обеспечивает и предотвращает (или уменьшает степень) повреждения их клеток.

Вовлечение в приспособительные реакции нескольких физиологических систем наблюдается, например, при общей гипоксии. При этом активируется работа систем дыхания, кровообращения, крови и тканевого метаболизма, что снижает недостаток кислорода и субстратов метаболизма в тканях, повышает их утилизацию и уменьшает благодаря этому степень повреждения их клеток.

Активация внутриклеточных и межклеточных механизмов приспособления при повреждении, как правило, предотвращает гибель клеток, обеспечивает выполнение ими функций и способствует ликвидации последствий действия патогенного фактора. В этом случае говорят об обратимых изменениях в клетках. Если сила патогенного агента велика и/или защитно-приспособительные недостаточны, развивается необратимое повреждение клеток и они погибают.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Любой патологический процесс протекает с большей или меньшей степенью и масштабом повреждения клеток. Несмотря на разнообразие патогенных факторов, действующих на клетки, они отвечают принципиально однотипными реакциями. В основе этого лежат типовые механизмы клеточной альтерации. В свою очередь, повреждение клеток, как правило, сопровождается активацией факторов защиты, компенсации, возмещения и приспособления, которые направлены на прекращение или ограничение действия повреждающего фактора, также на устранение последствий его влияния. Знание указанных механизмов является основой для разработки принципов и методов

выявления патологических процессов, прогнозирования их течения, а также путей патогенетической терапии и профилактики повреждения клеток при них.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Зайко Н.Н., Быць Ю.В. патологическая физиология. – Киев “Логос”, 1996. – 647 с.
2. Литвицкий П.Ф. Патофизиология. Курс лекций. – М.: Медицина. – 1995. – 745 с.

