

Министерство образования и науки Российской Федерации
ФГБОУ ВПО «Новосибирский государственный
педагогический университет»

А.В. Сахаров
А.А. Макеев

ПАТОЛОГИЯ КЛЕТКИ

Утверждено Редакционно-издательским советом
ФГБОУ ВПО «НГПУ»
в качестве учебного пособия

Новосибирск
2013

УДК 575 (075.8)
ББК 28.05я73-1
С 221

Подготовлено и издано в рамках реализации
Программы стратегического развития ФГБОУ ВПО «НГПУ»
на 2012–2016 гг.

Рецензенты:

доктор медицинских наук,
профессор ГБОУ ВПО «НГМУ» Минздрава России
С.В. Машак;

доктор биологических наук,
заведующий лабораторией молекулярно-генетических
патологий ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАН
С.А. Афанасьев

Сахаров, А.В.

С 221 Патология клетки: учебное пособие / А.В. Сахаров, А.А. Ма-
кеев. – Новосибирск: Изд. ФГБОУ ВПО «НГПУ», 2013. – 104 с.

ISBN 978-5-00023-044-2

В учебном пособии изложены современные представления об этиологии и морфогенетических механизмах общепатологических процессов. В доступной форме представлены сведения о реализации адаптивных механизмов при повреждении клетки. В соответствии с классификацией функциональных систем клетки рассматриваются морфологические признаки ее сублетальных и летальных повреждений.

Пособие предназначено для студентов педагогических вузов, обучающихся по биологическим специальностям.

УДК 575 (075.8)
ББК 28.05я73-1

ISBN 978-5-00023-044-2

© А.В. Сахаров, А.А. Макеев, 2013
© ФГБОУ ВПО «НГПУ», 2013

Оглавление

| | |
|--|-----|
| Глава 1. Общая патология и ее место среди медико-биологических дисциплин | 4 |
| Глава 2. Общие приспособительные механизмы при повреждении клетки | 9 |
| 2.1. Внутриклеточные адаптивные механизмы при повреждении | 10 |
| 2.2. Межклеточные механизмы адаптации клеток при их повреждении | 15 |
| Глава 3. Этиология и патогенез повреждения клеток | 20 |
| 3.1. Причины повреждения клеток (этиология) | 20 |
| 3.2. Механизмы повреждения клеток (патогенез) | 21 |
| 3.3. Основные формы повреждения клеток | 37 |
| Глава 4. Субклеточные изменения при повреждении клеток | 44 |
| 4.1. Ультраструктурная патология рецепторно-барьерно-транспортной системы клетки | 44 |
| 4.2. Ультраструктурная патология системы промежуточного обмена клетки | 47 |
| 4.3. Ультраструктурная патология системы энергообеспечения клетки | 48 |
| 4.4. Ультраструктурная патология системы синтеза и транспорта биополимеров клетки | 52 |
| 4.5. Ультраструктурная патология опорно-двигательного аппарата клетки | 58 |
| 4.6. Патология цитоплазматических включений | 61 |
| 4.7. Ультраструктурная патология системы хранения, воспроизведения, передачи и реализации генетической информации клетки | 62 |
| Глава 5. Сублетальные повреждения клетки | 66 |
| 5.1. Белковые дистрофии | 69 |
| 5.2. Жировые дистрофии | 78 |
| Глава 6. Летальные повреждения клетки | 86 |
| Литература | 102 |

Глава 1

Общая патология и ее место среди медико-биологических дисциплин

Общая патология – это учение о наиболее общих закономерностях патологических процессов, которые лежат в основе любого заболевания, независимо от вызывающей их причины, индивидуальных особенностей организма, условий окружающей среды и других факторов.

Современная патологическая морфология широко использует достижения других медико-биологических дисциплин, обобщая фактические данные биохимических, морфологических, генетических, патофизиологических и других исследований с целью установления закономерностей, касающихся работы того или иного органа, системы при различных заболеваниях.

В результате прогресса медико-биологических дисциплин (физиология, биохимия, генетика, иммунология) и сближения с ними классической морфологии стало очевидным существование единого материального субстрата проявлений жизнедеятельности, включающего весь диапазон уровней организации – от молекулярного до организменного, и *никакие, даже ничтожные функциональные нарушения, не могут возникнуть и исчезнуть, не отразившись в соответствующих структурных изменениях* на молекулярном или ультраструктурном уровне. Таким образом, в настоящее время общая патология представляет собой концентрированный опыт всех отраслей медицины, оцененный с широких биологических позиций.

Биохимия и молекулярная биология раскрывают тонкие механизмы процессов жизнедеятельности на молекулярном уровне. В патоморфологических исследованиях законы общей патологии получают морфологическую интерпретацию. Общая патология подразумевает такой подход к оценке наблюдаемых явлений, который характеризуется их широким медико-биологическим анализом.

Обобщая сказанное, можно считать, что современная общая патология призвана решать следующие задачи:

- 1) обобщение фактических данных, полученных с помощью методов биологических, патофизиологических, генетических, морфологических и других исследований, используемых в различных медико-биологических дисциплинах для формирования представлений о закономерностях работы органа, системы и организма при различных заболеваниях;
- 2) изучение типовых патологических процессов;
- 3) разработка проблем этиологии, патогенеза, морфогенеза болезней человека и животных;
- 4) углубление учения о нозологии;
- 5) дальнейшее развитие философско-методологических аспектов биологии и медицины (проблемы целесообразности, соотношения структуры и функции, части и целого, внутреннего и внешнего, социального и биологического, детерминизма, целостности организма, нервизма и др.) на основе осмысления всей совокупности фактов, полученных в различных областях медицины;
- 6) разработка вопросов истории медицины;
- 7) формирование учения о болезни и теории медицины как конечная цель общей патологии.

Следует отметить, что на современном уровне развития техники и общества совершенно изменились методические возможности морфологии. Использование оборудования и приборного парка нового поколения позволили изучать патологические процессы и болезни на уровне организма, системы, органа, ткани, клетки, клеточных органелл и макромолекул с применением не только макроскопических, светооптических (микроскопических), электронно-микроскопических, цито- и гистохимических, но и иммуноцитогистохимических и автордиографических методов исследования. Следует особо отметить, что в последнее время активно развиваются электронно-микроскопическая гистохимия, электронно-микроскопическая иммуноцитохимия, электронно-микроскопическая автордиография, что существенно расширяют возможности патомор-

фологии в познании сущности болезней и решении указанных выше задач.

Наряду с качественной оценкой наблюдаемых процессов и явлений появилась возможность их количественной оценки при использовании новейших методов морфометрического анализа. Морфометрия дала в руки исследователей возможности применения электронной техники и математики для суждения о достоверности результатов и правомочности трактовки выявленных закономерностей.

С помощью современных методов исследования существует возможность обнаружить не только морфологические изменения, свойственные развернутой картине того или иного заболевания, но и начальные изменения при болезнях, клинические проявления которых еще отсутствуют в силу состоятельности компенсаторно-приспособительных процессов. Следовательно, начальные изменения (доклинический период болезни) опережают их ранние клинические проявления (клинический период болезни).

Поэтому главным ориентиром в диагностике *начальных стадий развития заболевания* служат морфологические изменения клеток и тканей.

Важно, что, располагая современными техническими и методическими возможностями, патологическая морфология призвана решать задачи *научно-исследовательского характера*. В этой связи следует особо отметить, что на современном этапе чрезвычайно актуальным становится значение экспериментального направления. Эксперимент используется прежде всего для моделирования патологических процессов и болезней. С его помощью разрабатываются и испытываются новые технологии, методы, подходы и способы лечения.

Общепатологические процессы являются «материальным субстратом» как болезни, так и механизма их развития, т.е. **патогенеза и морфогенеза**. Следует отметить, что общепатологические процессы необычайно разнообразны, коль скоро охватывают всю патологию человека и животных. Среди них выделяют следующие группы: повреждение, нарушения крово- и лимфообращения, дистрофии, некроз, воспаление, иммунопатологические процессы, регенерация, процессы приспособления (адаптации) и компенсации, склероз, опухоли.

Повреждение представлено патологией клетки, тканевыми дистрофиями и некрозом.

Среди *дистрофий* выделяют паренхиматозные (белковые, жировые, углеводные), стромально-сосудистые (белковые и жировые) и смешанные (нарушения обмена хромопротеидов, нуклеопротеидов и минералов).

К *нарушениям кровообращения* относят полнокровие, малокровие, кровотечение, плазморрагию, стаз, тромбоз, эмболию, а к *нарушениям лимфообращения* – различные виды недостаточности лимфатической системы (механическую, динамическую, резорбционную).

Формы **некроза** разнообразны; это касается как этиологических, так и клинико-морфологических его форм.

Воспаление как комплексная местная сосудисто-мезенхимальная реакция на повреждение чрезвычайно разнообразна. Это разнообразие зависит не только от причинного фактора и структурно-функциональных особенностей органов и тканей, где развивается воспаление, но и от особенностей реактивности организма человека и животных, наследственной предрасположенности.

Иммунопатологические процессы представлены как реакциями гиперчувствительности, так и аутоиммунизацией и иммунодефицитными синдромами.

Регенерация при патологии человека и животных может быть как репаративной, так и адаптивной; к ней причисляют также заживление ран.

Приспособление (адаптация) в патологии человека проявляется гипертрофией (гиперплазией) и атрофией, организацией, перестройкой тканей, метаплазией и дисплазией. Проявлением компенсации бывают чаще всего гипертрофические процессы.

Склероз – разрастание соединительной ткани, которое завершает многие патологические процессы, связанные с тканевой деструкцией.

Опухоли объединяют все вопросы опухолевого роста (морфогенез, гистогенез, прогрессия опухоли, противоопухолевая защита), а также структурные особенности и классификацию всех новообразований, встречающихся у человека и животных.

Спектр изучения каждого из **общепатологических процессов** достаточно широк и включает:

- 1) причину возникновения (этиологию) и механизмы развития (патогенез), в том числе в морфологическом его выражении (морфогенез);
- 2) морфологическую характеристику на разных уровнях структурного анализа (макроскопия, гистологическое, электронномикроскопическое, гистохимическое, иммуноморфологическое и другие исследования);
- 3) функциональные нарушения и клиническое проявление;
- 4) осложнения;
- 5) исходы;
- 6) причинно-следственные взаимоотношения различных видов общепатологических процессов.

Вопросы для самопроверки

1. Перечислите, что является областью изучения общей патологии?
2. Объясните цель и задачи современной патоморфологии.
3. Перечислите и дайте характеристику методам, используемым в общей патологии.
4. Какова роль патоморфологии в установлении начальных стадий развития заболевания?
5. В чем заключается роль патоморфологии в обеспечении научно-исследовательской работы?
6. Что является «материальным субстратом» болезни?
7. Перечислите основные группы общепатологических процессов.
8. Что понимается под спектром изучения общепатологических процессов?

Глава 2

Общие приспособительные механизмы при повреждении клетки

Считается, что *структура нормальных клеток генетически направлена на осуществление определенного, свойственного данному типу клеток метаболизма*. Действие на клетку патогенных факторов закономерно сопровождается активацией (или включением) реакций, направленных на устранение либо уменьшение степени повреждения его последствий. Одной из приспособительных реакций организма, в том числе на клеточном уровне является **адаптация**. В результате адаптации *клетки могут достигать нового устойчивого состояния*, позволяющего *приспосабливаться* к подобным воздействиям.

Все многообразные защитно-приспособительных реакций клетки в ответ на ее повреждение можно условно разделить на две группы:

- 1) направленные на восстановление нарушенного внутриклеточного гомеостаза;
- 2) направленные на создание функционального покоя поврежденной клетки.

Первая группа включает в себя активацию механизмов активного транспорта ионов, репаративный синтез поврежденных компонентов клетки, усиленную регенерацию антиоксидантных систем и др. Непременным условием реализации этих механизмов является адекватный уровень энергетического обеспечения клетки. Это достигается, с одной стороны, повышением интенсивности энергетического обмена (активация гликолиза, клеточного дыхания, пентозного цикла), а с другой – перераспределением имеющихся в клетке энергетических ресурсов.

Вторая группа реакций направлена на то, чтобы устранить возможные дополнительные сдвиги внутриклеточного гомеостаза при действии нервных и гуморальных возмущающих факторов (стабилизация повреждения) и свести к минимуму энергетические траты на выполнение специфических функций клетки, обеспечив, таким образом, энергетические ресурсы для восстановления нарушенного гомеостаза.

Примером может служить образование в поврежденной клетке простагландинов, которые ингибируют аденилатциклазу и тем самым «охраняют» клетку от действия целого ряда медиаторов и гормонов (катехоламинов, тироксина и др.). При полном дефосфорилировании

АТФ образуется аденозин, который, являясь естественным блокатором кальциевых каналов плазматической мембраны, препятствует запуску Са-опосредуемых клеточных функций. Все перечисленные изменения, направленные на создание функционального покоя поврежденной клетки, имеют двойное значение. С одной стороны, они являются защитно-приспособительными для самой клетки, поскольку помогают ей выжить в условиях действия повреждающего агента, с другой стороны, они имеют неблагоприятное значение для организма в целом, особенно если происходят в клетках жизненно важных органов.

Весь комплекс адаптивных клеточных реакций можно разделить на *внутриклеточные* и *межклеточные*.

2.1. Внутриклеточные адаптивные механизмы при повреждении

Внутриклеточные адаптивные механизмы направлены на восстановление нарушений энергетического обеспечения клетки, защиту мембран и ферментов, уменьшение степени или устранение дисбаланса ионов и жидкости в клетке, устранение нарушений генетической программы клетки, восстановление механизмов регуляции внутриклеточных процессов, снижение функциональной активности клеток.

1. Восстановление нарушений энергетического обеспечения клеток обеспечивается:

- а) интенсификацией ресинтеза АТФ в процессе гликолиза, а также тканевого дыхания в неповрежденных митохондриях;
- б) активацией механизмов транспорта энергии АТФ;
- в) активацией механизмов утилизации энергии АТФ.

Считается, что при повреждении клетки, как правило, в большей или меньшей мере страдают митохондрии и снижается ресинтез АТФ в процессе тканевого дыхания. Это служит сигналом для увеличения «продукции» АТФ в системе гликолиза. При слабой или умеренной степени повреждения активация ресинтеза АТФ может быть достигнута за счет повышения активности ферментов, принимающих участие в процессах окисления и фосфорилирования.

Определенный вклад в компенсацию нарушений энергообеспечения внутриклеточных процессов при повреждении клетки вносит активация ферментов транспорта и утилизации энергии АТФ

(адениннуклеотидтрансферазы, креатинфосфокиназы, АТФазы), а также ограничение функциональной активации клетки. Последнее способствует существенному уменьшению расхода энергии АТФ.

2. Защита мембран и ферментов клетки обеспечивается:

- а) повышением активности факторов системы антиоксидантной защиты;
- б) активацией буферных систем;
- в) повышением активности ферментов детоксикации микросом;
- г) активацией механизмов репарации компонентов мембран и ферментов.

Считается, что одним из значимых механизмов повреждения мембранного аппарата и энзимов клетки является интенсификация свободнорадикальных и перекисных реакций. Интенсивность этих реакций ограничивается главным образом ферментами антиоксидантной защиты – супероксиддисмутазой (инактивирующей радикалы кислорода), каталазой и глутатионпероксидазами, расщепляющими соответственно перекиси водорода и липидов.

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 (гладкой эндоплазматической сети), обеспечивающие физико-химическую трансформацию патогенных агентов путем их окисления, восстановления, гидролиза, деметилирования и т.д. Альтерация клеток может сопровождаться дерепрессией генов и, как следствие, активацией процессов синтеза и репарации компонентов мембран (белков, липидов, углеводов) взамен поврежденных или утраченных.

3. Уменьшение степени или устранение дисбаланса ионов и жидкости в клетках обеспечивается:

- а) снижением степени нарушения энергообеспечения;
- б) снижением степени повреждения мембран и ферментов;
- в) активацией буферных систем.

Доказано, что при повреждении клеток устранение дисбаланса ионов и жидкости может быть достигнуто 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 играет изменение интенсивности характера метаболизма, а также действие внутриклеточных буферных систем. Так, усиление гликолиза, сочетающегося с распадом гликогена, сопровождается высвобождением из его молекул ионов калия, содержание которого в поврежденных клетках понижено в связи с повышением проницаемости их мембран. Активация внутриклеточных буферных систем (карбонатной, фосфатной, белковой) может способствовать восстановлению оптимального соотношения в гиалоплазме и трансмембранного распределения ионов калия, натрия, кальция и др., в частности путем уменьшения содержания в клетке ионов водорода. Снижение степени дисбаланса ионов в свою очередь может сопровождаться нормализацией содержания и циркуляции внутриклеточной жидкости, объема клеток и их органелл, а также электрофизиологических параметров.

4. Устранение нарушений генетической программы клеток направлено на:

- а) устранение разрывов в нитях ДНК;
- б) ликвидацию (блокаду) измененных участков ДНК;
- в) синтез нормального фрагмента ДНК вместо поврежденного или утраченного.

В настоящее время доказано, что изменения структуры ДНК, ведущие к повреждению клеток, могут быть обнаружены и устранены с участием ферментов репаративного синтеза ДНК. Эти ферменты обеспечивают обнаружение и удаление измененного участка ДНК (эндонуклеаз или рестриктаз), синтез нормального фрагмента нуклеиновой кислоты взамен удаленного (с помощью ДНК-полимераз) и встраивание вновь синтезированного фрагмента на место удаленного (с участием лигаз). Помимо этих сложных ферментных систем репарации ДНК в клетке имеются энзимы, устраняющие «мелкомасштабные» биохимические изменения в геноме. К их числу относятся демителазы, удаляющие металльные группы; лигазы, устраняющие разрывы в цепях ДНК, возникающие под действием ионизирующего излучения или свободных радикалов, и др.

5. Восстановление механизмов регуляции внутриклеточных процессов обеспечивается:

- а) изменением числа «функционирующих» рецепторов клетки;

- б) изменением сродства рецепторов клетки к регулирующим факторам;
- в) изменением активности аденилат- и (или) гуанилатциклазной систем, других «посреднических» систем;
- г) изменением активности и (или) содержания внутриклеточных регуляторов метаболизма (ферментов, катионов и др.).

К числу реакций, эффективно восстанавливающих нарушения механизмов восприятия клеткой регулирующих влияний, относится изменение числа рецепторов гормонов, нейромедиаторов и других физиологически активных веществ на поверхности клетки и ее органелл, а также чувствительности (сродства) рецепторов к этим веществам. Количество рецепторов может меняться, в частности, 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 зависят характер и выраженность ответа на них. Избыток или недостаток гормонов и нейромедиаторов, а также существенные колебания их активности могут быть невелированы на уровне так называемых вторичных посредников реализации нервного стимула, в частности циклических нуклеотидов и фосфоинозитольной системы. Известно, например, что соотношение цАМФ и цГМФ изменяется не только в результате действия внутриклеточных регуляторных стимулов, но и внутриклеточных факторов, в частности фосфодиэстераз и ионов кальция. Нарушение реализации регулирующих влияний на клетку может в определенной мере 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).

6. Снижение функциональной активности клеток

Важное значение среди адаптивных механизмов поврежденных клеток имеет управляемое, регулируемое снижение их функциональной активности. Это обуславливает уменьшение расхода энергии АТФ, субстратов метаболизма и кислорода, необходимых для осуществления функции и обеспечения 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 функции. К числу главных механизмов, обуславливающих временное понижение функции клеток, можно отнести снижение числа или чувствительности рецепторов на поверхности клетки, внутриклеточное регуляторное подавление метаболических реакций, репрессию активности отдельных генов. Адаптация клеток в условиях повреждения происходит не только на метаболическом и функциональном уровнях. Длительное повторное или значительное повреждение обуславливает существенные структурные перестройки в клетке, имеющие адаптивное значение. Они достигаются за счет процессов регенерации, гипертрофии, гиперплазии.

Регенерация (от лат. *regeneratio* – возрождение, восстановление). Означает возмещение клеток и (или) 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. **Внутриклеточная** регенерация проявляется восстановлением органелл: митохондрий, ядра, эндоплазматической сети и других вместо поврежденных.

Гипертрофия (греч. *hyper* + *trophe* – пища, питание) – приспособительное увеличение массы органа за счет увеличения *массы и объема* каждой его структурной единицы, сопровождающееся усилением функции.

Гиперплазия (от греч. *hyper* – чрезмерно, увеличение + *plasis* – образование, формирование). 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.

2.2. Межклеточные механизмы адаптации клеток при их повреждении

В пределах тканей и органов клетки не разобщены, а находятся в составе тканевых элементов. Они взаимодействуют друг с другом путем обмена метаболитами, в том числе биологически активными молекулами и ионами. В свою очередь взаимодействие клеток и органов в организме обеспечиваются функционированием систем кровообращения, иммунобиологического надзора, эндокринными и нервными влияниями. Так, уменьшение содержания кислорода в крови (что обуславливает или может обусловить повреждение клеток, прежде всего, мозга) рефлекторно через раздражение хеморецепторов стимулирует нейроны дыхательного центра. Это приводит к увеличению объема альвеолярной вентиляции и ликвидирует или уменьшает степень недостатка кислорода в крови и тканях. Повреждение может развиваться в результате увеличения выработки гормонов, способствующих повышению в крови уровня глюкозы и транспорта ее в клетки: адреналина, глюкокортикоидов, соматотропного гормона и др. Примером адаптивной реакции циркуляторного типа может быть увеличение притока крови по коллатеральным (обходным) сосудам при закрытии просвета магистральной артерии какого-либо органа или ткани. Иммунные механизмы надзора и защиты включаются при действии патогенного фактора антигенной природы. Иммунокомпетентная система с участием фагоцитов, антител и (или) Т-лимфоцитов инактивирует эндо- и экзогенные антигены, способные повредить клетки организма. В норме указанные выше и другие системы обеспечивают адекватное реагирование организма в целом на различные воздействия эндо- и экзогенного происхождения. В патологии они участвуют в регуляции и реализации механизмов защиты, компенсации и восстановления поврежденных структур и нарушенных функций клеток и тканей. Характерной чертой межклеточных механизмов адаптации является то, что они реализуются в основном при участии клеток, которые не подвергались непосредственному воздействию патогенного фактора (например, гиперфункция кардиомиоцитов за пределами зоны некроза при инфаркте миокарда).

По уровню реализации **реакции межклеточной адаптации** при повреждении клеток можно разделить на **органно-тканевые, внутрисистемные, межсистемные.**

Примером реакции *органно-тканевого уровня* может служить *активация функции поврежденных клеток* печени или почки при *повреждении клеток части органа*. Это снижает нагрузку на клетки, подвергшиеся патогенному воздействию, способствует уменьшению степени их альтерации и реализации репаративных процессов. *К числу внутрисистемных реакций* относится сужение артериол при снижении работы сердца (например, при инфаркте миокарда), что обеспечивает поддержание высокого уровня перфузионного давления в тканях и предотвращает (или уменьшает степень) повреждения их клеток. Вовлечение *в адаптивные реакции нескольких физиологических систем* наблюдается, например, при общей гипоксии. При этом активизируется 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 адаптации при повреждении*, как правило, *предотвращает гибель клеток*, обеспечивает *выполнение ими функций* и способствует *ликвидации последствий* действия *патогенного фактора*.

В случае *длительного, но незначительного по силе или наоборот, мощного, но кратковременного воздействия* на организм эндогенных или экзогенных факторов *лимиты адаптивного ответа клетки* могут быть **исчерпаны**. Рассматривая *ограничение возможности адаптации клеток* в пространственно-временном аспекте, следует отметить, что *отсутствие возможности поддерживать требуемый уровень метаболизма, необходимый для адаптации клетки*, неизбежно приводят к ее **повреждению**.

Повреждение клетки – патологический процесс, основу которого составляют нарушения внутриклеточного гомеостаза, приводящие к нарушению структурной целостности клетки и ее функциональных способностей.

Проявления повреждения клеток

Любое повреждение клетки вызывает в ней комплекс *специфических и неспецифических* изменений, выявляемых различными методами: биохимическими, физикохимическими, морфологическими и др.

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, повышение в любой клетке осмотического давления сопровождается ее гипергидратацией, растяжением мембран, нарушением их целостности. Другим примером является разобщение процесса окисления и фосфорилирования, снижение или блокирование сопряжения этих процессов, вследствие чего уменьшается эффективность биологического окисления. Другой вариант – высокая концентрация в крови одного из гормонов коры надпочечников – альдостерона обуславливает накопление в различных клетках избытка ионов натрия. Действие повреждающих агентов на определенные виды клеток вызывает *специфическое* для них (клеток) *изменение*. В классическом варианте, влияние различных (химических, биологически, физических) патогенных факторов на мышечные клетки сопровождается развитием контрактуры их миофибрилл, на нейроны – формированием ими так называемого потенциала повреждения, на эритроциты – гемолизом и выходом из них гемоглобина.

К числу часто встречающихся *неспецифических проявлений альтерации* клеток относятся *ацидоз*, *чрезмерная активация свободнорадикальных и перекисных реакций*, *денатурация молекул белка*, *повышение проницаемости* клеточных мембран, *дисбаланс ионов и жидкости*, *изменение параметров мембранного потенциала*, *повышение сорбционных свойств клеток*.

Выявление как одновременно комплекса *специфических и неспецифических* изменений в *клетках* органов и тканей, так и по отдельности дает возможность судить *о характере и силе* действия *патогенного фактора*, *о степени повреждения*, в также *об эффективности применяемых* с целью лечения медикаментозных и немедикаментозных *средств*. Например, по изменению активности в плазме крови специфического для клеток при миокардите изофермента креатинфосфокиназы и содержания миоглобина в сопоставлении с динамикой уровня ионов калия (выходящего из поврежденных кардиоцитов), изменений на ЭКГ, показателей сократительной функции различных участков миокарда можно судить о степени и масштабе повреждения сердца при его инфаркте.

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

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

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

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

Выделяют два патогенетических варианта повреждения клеток:

1. **Насильственный вариант.** Развивается в случае действия на исходно здоровую клетку физических, химических и биологических факторов, интенсивность которых превышает обычные возмущающие воздействия, к которым клетка адаптирована. Наиболее чувствительны к данному варианту повреждения *функционально малоактивные клетки*, обладающие малой мощностью собственных гомеостатических механизмов.
2. **Цитопатический вариант.** Возникает в результате первичного нарушения защитно-компенсаторных гомеостатических механизмов клетки. В этом случае фактором, запускающим патогенетические механизмы повреждения, являются естественные для данной клетки возмущающие стимулы, которые в этих условиях становятся повреждающими. К цитопатическому варианту относятся *все виды повреждения клетки вследствие отсутствия каких-либо необходимых ей компонентов* (гипоксия, голодание, гиповитаминоз, нарушение нейтрофической регуляции, депрессия системы антиоксидантной защиты, генетические дефекты и др.). К цитопатическому повреждению наиболее чувствительны те клетки, интенсивность возмущений, а, следовательно, и функциональная активность которых в естественных условиях очень высоки (нейроны, миокардиоциты).

Повреждение клетки, до определенного момента обратимое, называется *дистрофией*. В случае если неблагоприятный фактор действует постоянно или его интенсивность очень велика, развивается необратимое повреждение, или смерть клетки. Смерть клетки является конечным результатом ее повреждения. Например, гибель

клетки вследствие ишемии, инфекции, интоксикации, иммунных реакций. Требуется особо отметить, что смерть клетки является естественным событием в процессе нормального эмбриогенеза, развития лимфоидной ткани, инволюции определенных органов под влиянием гормонов, а также желаемый результат радио- и химиотерапии при раке.

В современном понимании существует два типа клеточной смерти – некроз и апоптоз.

Таким образом, *дистрофия* – это одна из разновидностей повреждения клетки, которая характеризуется качественными изменениями химического состава, физико-химических свойств и морфологического вида клеток различных тканей, связанные с нарушением обмена веществ.

Некроз – это гибель отдельных клеток или клеток в составе тканей различных органов живого организма.

Апоптоз – генетически запрограммированная гибель отдельных клеток или в составе тканей.

Вопросы для самопроверки

1. Что обеспечивает структурная организация клетки?
2. Объясните, что обеспечивают защитно-приспособительные реакции клетки?
3. Раскройте внутриклеточные адаптивные механизмы клетки при ее повреждении.
4. Охарактеризуйте межклеточные механизмы адаптации.
5. Какое значение имеет активация внутри- и межклеточных механизмов адаптации при действии повреждающих агентов на клетку?
6. Охарактеризуйте комплекс событий, возникающий в клетке при отсутствии возможности поддерживать требуемый уровень метаболизма, необходимый для адаптации клетки.
7. Охарактеризуйте комплекс специфических и неспецифических изменений в клетке, возникающих при ее повреждении.
8. Что лежит в основе острого и хронического повреждения клетки?
9. В чем заключаются патогенетические варианты повреждения клеток?
10. Охарактеризуйте комплекс событий, происходящий в клетке при ее обратимом и необратимом повреждении.

Глава 3

Этиология и патогенез повреждения клеток

3.1. Причины повреждения клеток (этиология)

Несмотря на существующее множество различных причин повреждения клетки, различают первичное и вторичное повреждение.

Непосредственное (первичное) повреждение. В зависимости от происхождения все факторы, способные при взаимодействии с клеткой вызвать ее повреждение, можно разделить на три группы: физические, химические вещества и лекарства, биологические.

1. Физические агенты. К физическим агентам относятся механическое воздействие, высокая и низкая температура, ультрафиолетовые лучи, ионизирующая радиация и другие, среди которых можно выделить следующие основные группы:

- а) механическая травма;
- б) понижение или повышение температуры среды;
- в) понижение или повышение давления атмосферы;
- г) радиация.

2. Химические агенты. Факторы химического происхождения (кислоты, щелочи, соли тяжелых металлов), низкомолекулярные органические соединения (фенолы, альдегиды, галогенопроизводные), высокомолекулярные соединения (гидролитические ферменты, основные катионные белки). В настоящее время описано более 20 000 химических соединений, оказывающих повреждающее действие.

3. Биологические агенты:

- а) инфекционные агенты (микроорганизмы, способные взаимодействовать с клетками организма: вирусы, бактерии, простейшие);
- б) иммунные реакции (иммуноглобулины, комплексы антиген – антитело, комплемент).

Опосредованное (вторичное) повреждение. Возникает как следствие первичных нарушений постоянства внутренней среды организма. Среди них выделяют шесть факторов: гипоксия, генетические реакции, дисбаланс питания, гипо- и гипертермия, ацидоз и алкалоз, гипер- и гипоосмия.

1. *Гипоксия:*

- а) вследствие уменьшения кровотока (ишемия), возникающее при появлении препятствий (атеросклероз, тромбоз);
- б) вследствие неадекватной оксигенации крови при сердечно-сосудистых заболеваниях;
- в) вследствие отравления CO_2 .

2. *Генетические реакции (энзимопатии).*

3. *Дисбаланс питания* (дефицит белка и витаминов гипогликемия, гиповитаминозы, повышение содержания в организме конечных продуктов метаболизма, оказывающих токсическое действие (аммиак, билирубин и др.)).

4. *Гипо- и гипертермия* (связанные с действием высоких или низких температур).

5. *Ацидоз и алкалоз* (связанные с повышением или понижением содержания ионов водорода).

6. *Гипер- и гипоосмия* (связанные с повышением или понижением осмотического давления).

3.2. Механизмы повреждения клеток (патогенез)

В основе повреждения клетки лежат нарушения молекулярных механизмов процессов жизнеобеспечения, которые связаны с активностью различных функциональных систем клетки.

Существуют *четыре наиболее чувствительные к повреждению внутриклеточные функциональные системы:*

1. *Рецепторно-барьерно-транспортная система клетки.* Данная функциональная система клетки представлена единственной органеллой – плазматической мембраной. Ее главными функциями является поддержание целостности плазматической мембраны и обеспечение ионного, осмотического гомеостаза клетки и других мембранных органелл.

2. *Система энергообеспечения клетки.* Данная функциональная система клетки представлена митохондриями и хлоропластами. Ее главной функцией является обеспечение процесса аэробного дыхания, связанного с окислительным фосфорилированием и образованием АТФ.

3. *Система синтеза и транспорта биополимеров.* Данная функциональная система клетки представлена мембранными и немембранными органеллами, обеспечивающих синтез ферментов и структурных белков, транспорт сложных соединений в клетке, в том числе на «экспорт».

4. *Система хранения, воспроизведения, передачи и реализации генетической информации клетки.* Данная функциональная система клетки представлена единственной органеллой – ядром.

В соответствии с современными представлениями, **клетка** – это ограниченная активной мембраной, упорядоченная, структурированная система биополимеров (прежде всего белков и нуклеиновых кислот) и их макромолекулярных комплексов, участвующих в единой совокупности метаболических и энергетических процессов, осуществляющих поддержание и воспроизведение всей системы в целом.

Основными структурными компонентами клетки являются **органеллы** – постоянные дискретные части клетки, которые имеют определенную **структуру, функцию и химический состав**.

Независимо от строения органелл, а основываясь главным образом на выполняемых этими органеллами функциях, в клетке выделяют шесть функциональных систем.

Важно понимать, что все системы клетки находятся в тесной структурной и функциональной взаимосвязи. Например, нарушение аэробного дыхания (данную функцию обеспечивает **система энергообеспечения клетки**) приводит к нарушению натриевого насоса в плазматической мембране (**рецепторно-барьерно-транспортная система**), который поддерживает ионно-жидкостный баланс клетки, вследствие чего нарушается внутреннее содержание ионов и воды.

Так, например, механизм нарушения энергетического обеспечения процессов, происходящих в клетке, часто является инициальным и ведущим к альтерации клетки. Нарушение энергоснабжения в клетке может рассматриваться на этапах ресинтеза АТФ, транспорта, а также утилизации энергии АТФ. Известно, что ресинтез АТФ нарушается 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. Заключенная в макроэргических связях АТФ энергия в норме доставляется от мест ее синтеза (из митохондрий и гиалоплазмы) к эффекторным структурам (миофибриллам, мембранным ионным «насосам» и др.) с участием ферментных систем АДФ-АТФ-транслоказы (адениннуклеотидтрансферазы) и креатинин-фосфокиназы (КФК). Адениннуклеотидтрансфераза обеспечивает транспорт энергии макроэргической фосфатной связи АТФ из матрикса митохондрий через их внутреннюю мембрану, а КФК – далее на креатин с образованием креатинфосфата, который поступает в цитозоль. КФК эффекторных клеточных структур транспортирует фосфатную группу креатинфосфата на АДФ с образованием АТФ, который и используется в процессах жизнедеятельности клетки. Ферментные системы транспорта энергии также могут быть повреждены различными патогенными агентами, в связи с чем даже на фоне высокого общего содержания АТФ в клетке может развиваться его дефицит (гипоэргоз клетки) в энергорасходующих структурах.

Нарушение энергообеспечения клеток и расстройство их жизнедеятельности может развиваться в условиях достаточной продукции и нормального транспорта энергии АТФ. Это может быть результатом повреждения механизмов утилизации энергии главным образом за счет снижения активности АТФазы (АТФазы актомиозина, K^+ , Na^+ -зависимой АТФазы плазмолеммы, Mg^{2+} -зависимой АТФазы «кальциевой помпы» саркоплазматической сети и др.). Следовательно, расстройство жизнедеятельности клеток может развиваться даже в условиях нормального или повышенного содержания в клетке АТФ. Нарушение энергообеспечения обычно рассматривается одним из факторов расстройств функции мембранного аппарата клеток, их ферментных систем, баланса ионов и жидкости, а также механизмов регуляции клетки.

Важно отметить, что **морфологические изменения становятся очевидными только после того, как нарушения работы какой-либо функциональной системы клеток системы проходят некий критический уровень.** При этом развитие морфологических признаков смертельного повреждения клетки занимает больше времени, чем появление обратимых изменений. Например, набухание клетки обратимо и может развиваться в течение нескольких минут. В то же время достоверные светооптические признаки смерти клеток, например в миокарде выявляют лишь спустя 10–12 ч после тотальной

ишемии. Вместе с тем, известно, что необратимые повреждения клетки наступают уже через 20–60 мин.

От *типа клетки*, ее функционального состояния и адаптационных возможностей во многом зависит степень её повреждения. Возможность адаптации клетки в ответ на действие повреждающих факторов определяются её *гормональным статусом, характером трофики и особенностями её метаболизма*.

Различают *четыре основных механизма повреждения и смерти клетки*:

- 1) свободнорадикальное перекисное окисление липидов;
- 2) нарушение гомеостаза кальция;
- 3) депрессия синтеза АТФ;
- 4) потеря митохондриями пиридин-нуклеотидов и последующая недостаточность АТФ.

1. Свободнорадикальное пероксидное окисление липидов (СПОЛ).

При недостатке поступления кислорода в ткани образуются его свободные радикалы, которые оказывают разрушительное действие на клетку.

В процессе *повреждения клетки* возможны *два механизма активации СПОЛ*.

Первый механизм – избыточное образование первичных свободных радикалов. В такой ситуации имеющиеся в клетке антиоксидантные системы не в состоянии «потушить» реакции СПОЛ. По данному механизму происходит активация СПОЛ в случае повреждающего воздействия на клетку ультрафиолетовых лучей, ионизирующей радиации, гипероксии, некоторых ядов, в частности четыреххлористого углерода; в условиях сильного стресса (образование свободных радикалов из катехоламинов); при гипервитаминозе Д (образование свободных радикалов в результате процессов аутоокисления эргокальциферола).

Второй механизм активации СПОЛ – нарушение функционирования антиоксидантных систем клетки. В этом случае инициаторами ПОЛ являются первичные свободные радикалы, образующиеся в процессе естественно протекающего обмена веществ. Антиоксидантная недостаточность может быть обусловлена наследственными и приобретенными нарушениями синтеза антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы); дефицитом железа, меди, селена,

цинка, марганца, необходимых для функционирования этих ферментов; гиповитаминозами E, C; нарушениями пентозного цикла и цикла Кребса, в реакциях которых образуются НАДФН и НАДН, обеспечивающие восстановление антиоксидантов и, наконец, действием детергентов, вследствие чего нарушается строение липидного бислоя мембран и открывается доступ свободных радикалов к обычно скрытым в гидрофобном слое ненасыщенным жирным кислотам.

Независимо от механизма активации СПОЛ в клетке развиваются тяжелые изменения, связанные с нарушениями барьерной и матричной функции клеточных мембран.

2. Нарушение гомеостаза кальция. Патогенетическая роль ионов кальция в организме впервые показана в 1883 году английским биохимиком Рингером, который установил, что изолированное сердце лягушки, перфузируемое раствором, не содержащим ионов кальция, прекращает свою работу. Это был первый факт, демонстрирующий значение ионов кальция в сократительной функции мышечной клетки сердца. Вскоре выявили, что при недостатке Ca^{2+} во внеклеточной жидкости происходит:

- 1) нарушение свертывания крови;
- 2) изменение структуры твердых тканей организма;
- 3) нарушение межклеточного взаимодействия.

Позднее стали известны механизмы нарушения клеточных функций, связанные с избытком Ca^{2+} во внутриклеточном пространстве. Свободный Ca^{2+} в цитозоле присутствует в исключительно низких концентрациях по сравнению с таковыми вне клетки. В норме внутри клетки концентрация Ca^{2+} (ионизированного) составляет 2×10^{-7} моль/л, а вне ее – приблизительно в 5000 раз больше – 1×10^{-3} моль/л. Причем концентрация Ca^{2+} в митохондриальном пуле в 500 раз выше, чем в цитоплазме, что свидетельствует о существовании механизмов внутриклеточной регуляции его содержания.

Высокая разность концентрации Ca^{2+} по обе стороны цитоплазматической мембраны предполагает различие механизмов его поступления и выведения из клетки: поступление его в клетку – это в значительной степени пассивный процесс, но его выведение осуществляется активно с помощью Ca^{2+} -зависимой АТФ-азы. Поэтому *избыточная концентрация Ca^{2+} в клетке* может быть обусловлена двумя факторами: *увеличением поступления и/или нарушения работы Ca^{2+} -насосов*, осуществляющих его транспорт за пределы клетки.

Механизмы увеличенного поступления Ca^{2+} внутрь клеток. Увеличенный приток Ca^{2+} в клетку может происходить как через поврежденную, так и через неповрежденную мембрану, например в случае повышения градиента его концентрации при гиперкальциемии. Причем в первом случае его концентрация в клетке *значительно нарастает*, что является *характерным признаком погибающей клетки*. Однако гораздо чаще поступление кальция в цитоплазму усиливается в результате нарушения барьерной функции мембран, как это имеет место в условиях активации липидных механизмов повреждения клетки. При относительно небольших мембранных повреждениях возможно формирование особых каналов, ионофоров, через которые ионы Ca^{2+} могут поступать внутрь клетки, способствуя ее гибели.

Если *целостность мембран не нарушена*, то Ca^{2+} попадает в клетку через *три вида каналов*:

1. Хемочувствительные Ca^{2+} -каналы, которые могут быть открыты специальными фармакологическими препаратами.
2. Быстрые потенциал-зависимые Ca^{2+} -каналы, которые открываются лишь на короткий срок перезарядки мембраны.
3. Медленные потенциал-зависимые Ca^{2+} -каналы, которые открыты постоянно за счет подпороговой деполяризации клеточной мембраны.

В условиях *гиперкальциемии*, а также при *нарушении внутриклеточных процессов*, например при *воспалении*, *гипоксии*, поступление избыточного количества Ca^{2+} в клетку связано именно с медленными каналами.

Причины нарушения удаления кальция из клетки. В основе этих нарушений лежит повреждение энергозависимых мембранных насосов.

1. Повреждение Ca^{2+} -насосов, связанное с отсутствием фермента Ca^{2+} -зависимой АТФ-азы и/или недостатком АТФ.

В первом случае это наблюдается при наследственной патологии, во втором случае при:

- а) гипоксии;
- б) голодании;
- в) нарушении активности ферментов цикла Кребса и дыхательной цепи;
- г) разобщении процессов окислительного фосфорилирования;

- д) нарушении транспорта АТФ из митохондрий креатинфосфатной транспортной системой.

Нарушение функционирования Ca^{2+} -насосов может быть связано с наследственно обусловленными и приобретенными дефектами белковых компонентов Ca^{2+} -насосов, а также с уменьшением в клетке концентрации АТФ, необходимой для осуществления процессов активного транспорта. Дефицит АТФ в клетке в свою очередь закономерно возникает в условиях нарушения энергетического обмена: при недостаточности энергетических источников в клетке, при гипоксии, при уменьшении активности ферментов гликолиза и цикла Кребса, при угнетении процессов клеточного дыхания и окислительного фосфорилирования. $\text{Na}-\text{Ca}^{2+}$ -обменный механизм удаления ионизированного кальция из цитоплазмы обеспечивается энергией градиента концентраций ионов Na по обе стороны плазматической мембраны. Поэтому основной причиной нарушения $\text{Na}-\text{Ca}^{2+}$ -обмена является уменьшение указанного градиента, что происходит в условиях нарушения функции $\text{Na}-\text{K}$ -насоса, создающего этот градиент.

2. Нарушения в работе $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ обменного механизма.

Считается, что для нормальной функции Ca^{2+} -насосов клетке необходим определенный градиент концентрации ионов натрия по обе стороны мембраны. Работа же Na^+-K^+ -насоса, обеспечивающего этот градиент, требует большого количества энергии (молекул АТФ). Уменьшение количества АТФ в клетке, помимо изложенных выше причин, может быть связано с действием целого ряда веществ, например таких, как тетродотоксин, сердечные гликозиды и др.

3. Нарушение Ca^{2+} -аккумулирующей функции митохондрий.

Ca^{2+} -аккумулирующая функция митохондрий является одним из альтернативных путей использования энергии транспорта электронов по дыхательной цепи, когда освобождающаяся энергия идет не на синтез АТФ, а на транспорт ионов Ca^{2+} из цитоплазмы в митохондрии против концентрационного градиента. Ограничение транспорта Ca^{2+} из цитоплазмы в митохондриальный пул приводит к нарастанию количества Ca^{2+} в клетке. С учетом этого Ca^{2+} -аккумулирующая функция митохондрий угнетается во всех случаях нарушения процессов транспорта электронов по дыхательной цепи.

Чаще всего к этому приводят следующие причинные факторы:

- а) гиперфункция клетки, сопровождающаяся повышенным расходом АТФ;

- б) тканевая гипоксия;
- в) уменьшение внутриклеточного осмотического давления, действие солей тяжелых металлов.

Все это дает картину неспецифического набухания митохондрий.

Стойкое *повышение содержания* ионов Ca^{2+} в цитоплазме вызывает ряд важных *последствий*:

1. Нарушаются специализированные функции клетки, так как осуществление рабочих циклов (например, генерация потенциалов действия, сокращение) требует своевременного выведения Ca^{2+} из клетки. В противном случае клетка не способна ответить на очередной стимул, она будет находиться в рефрактерном состоянии.
2. Накопление во внутриклеточном пространстве ионов Ca^{2+} приводит к запарии хлорных каналов, что существенно нарушает мембранный электрогенез.
3. Может наблюдаться разобщение процессов окислительного фосфорилирования.
4. Могут изменяться свойства важнейших белковых комплексов клетки, в состав которых входят ионы Ca^{2+} (кальмодулин, тропонин-С, кальций-связывающий белок энтероцитов, парвальбумин и др.).
5. Происходит активирование мембранных фосфолипаз, в частности фосфолипазы-А₂. Она отщепляет от фосфолипидов мембран повышенное количество ненасыщенных жирных кислот. Оставшиеся фосфолипиды, обладающие детергентными свойствами, формируют отрицательно заряженную мицеллу, нарушающую целостность мембран.

Таким образом, установлено, что *повышение содержания Ca^{2+}* в клетке ведет к *активации* ряда **ферментов**, повреждающих клетку: *фосфолипаз* (повреждение клеточной мембраны), *протеаз* (разрушение мембраны и белкового цитоскелета), *эндонуклеаз* (фрагментация хроматина), АТФаз (истощение запаса АТФ).

Активация мембранных фосфолипаз. В патогенезе повреждения клетки важное значение имеет чрезмерная активация фосфолипазы А₂ – фермента, осуществляющего гидролитическое отщепление ненасыщенной жирной кислоты (одного из двух гидрофобных хвостов молекулы фосфолипида).

Освободившиеся под действием фосфолипазы А₂ ненасыщенные жирные кислоты (арахидоновая, пентановая и др.) расходуются на образование физиологически активных соединений – простаглан-

динов и лейкотриенов. Оставшаяся часть молекулы фосфолипида (лизофосфолипид) имеет лишь один жирнокислотный «хвост», вследствие чего обладает способностью к мицеллообразованию и является очень сильным детергентом. С детергентным действием лизофосфолипидов и связано повреждение клеточных мембран в условиях чрезмерной активации фосфолипазы A2. Основным фактором, вызывающим такую активацию, является высокая концентрация ионов Ca^{2+} в цитоплазме клетки.

Детергентное действие избытка свободных жирных кислот. Свободные жирные кислоты в больших концентрациях, так же как и лизофосфолипиды, оказывают детергентное действие и вызывают нарушение липидного бислоя мембран. Можно выделить четыре основных механизма повышения содержания свободных жирных кислот в клетке:

1. Усиленное поступление свободных жирных кислот в клетку при гиперлипидемии (повышении концентрации свободных жирных кислот в крови), что наблюдается при активации липолиза в жировой ткани, в частности, при стрессе, сахарном диабете.
2. Усиленное освобождение свободных жирных кислот в лизосомах из триглицеридной части липопротеидов, поступающих в клетку, что имеет место в условиях гиперлипидемии, сопровождающих развитие атеросклероза.
3. Усиленное освобождение свободных жирных кислот из фосфолипидов мембран под действием уже упоминавшихся мембранных фосфолипаз.
4. Нарушение использования клеткой свободных жирных кислот в качестве источника энергии, что отмечается при уменьшении активности ферментов Р-окисления и цикла Кребса, а также при гипоксии. Для того чтобы предотвратить повреждающее действие избытка жирных кислот, клетка располагает системой ферментов, которые переводят свободные жирные кислоты в триглицериды. При этом наблюдается несвойственное в норме отложение последних в клетке в виде жировых капель, т.е. возникает жировая дистрофия клетки.

Описанные выше липидные механизмы повреждения приводят к нарушению двух основных функций липидного бислоя клеточных мембран: *барьерной* и *матричной*. В основе нарушения **барьерной функции** мембран лежат два основных механизма:

1. Ионофорный.
2. Электрический пробой.

Первый из них обусловлен появлением в клетке веществ, обладающих свойствами ионофоров, т.е. соединений, способных облегчать диффузию ионов через мембрану благодаря образованию проходимых через ее слои комплексов иона и ионофора. В процессе активации перекисного окисления липидов среди промежуточных продуктов его реакций появляются вещества – ионофоры по отношению к ионам кальция и водорода, в результате чего повышается проницаемость клеточных мембран для указанных ионов.

Второй механизм («самопробой») реализуется за счет существующей на многих мембранах (плазматической, внутренней митохондриальной) разности потенциалов. В результате появления гидрофильных продуктов перекисного окисления липидов, а также вследствие детергентного действия лизофосфолипидов и избытка свободных жирных кислот нарушаются электроизолирующие свойства гидрофобного слоя клеточных мембран, уменьшается электрическая их стабильность, что приводит к электрическому пробоею мембраны, т.е. к электромеханическому ее разрыву с образованием новых трансмембранных каналов ионной проводимости.

Сущность **матричной функции** липидного бислоя мембран состоит в том, что в нем вмонтированы мембранные ферменты и некоторые специализированные белки. В процессе перекисного окисления липидов нарушается активность мембранных ферментов в связи с изменением их липидного микроокружения, во многом определяющего свойства белковых молекул. Кроме того, в ходе реакций СПОЛ может произойти образование «сшивок» между молекулами белков и фосфолипидов, а также окисление сульфгидрильных групп активных центров, что приводит к необратимой инактивации ферментов.

3. Депрессия синтеза АТФ. В настоящее время известны несколько механизмов депрессии синтеза АТФ. Для понимания этих механизмов необходимо напомнить, что в норме синтез АТФ сопряжен с окислением органических соединений – белков, жиров и углеводов и эти процессы тесно связаны с клеточным дыханием. Синтез АТФ происходит в результате анаэробного гликолиза и окислительного фосфорилирования в митохондриях животной клетки.

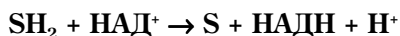
Кратко этот процесс можно представить следующим образом:

Основным топливом для митохондрий являются жирные кислоты (**ЖК**), которые в процессе β -окисления активируются до **ацетил CoA** и транспортируются в митохондрии. В митохондриальном матриксе **ацетил CoA** поступает в **цикл лимонной кислоты** и окисляется до CO_2 . В процессе окисления **ЖК** извлекается свободная энергия (**Q**) в форме богатых **Q** электронов. Электроны связываются с НАДН и ФАДН₂, а затем передаются в дыхательную цепь на внутреннюю мембрану митохондрий, где в результате сопряжения окисления и фосфорилирования происходит синтез АТФ.

Подробнее этот процесс осуществляется следующим образом:

Процесс синтеза АТФ начинается с β -окисления **ЖК до ацетил CoA**, который затем транслоцируется в митохондрии специальным переносчиком.

В результате окисления в митохондриях в цикле лимонной кислоты восстановленных субстратов (**SH**), где *S = ацетил CoA*, образуются атомы **H**, для которых **НАД** является главным акцептором:



Особенностью присоединения атома **H** к **НАД** является следующее: **каждая** молекула **НАДН** несет **гидрид-ион H⁻**, т.е. **водородный атом** плюс **добавочный электрон**, а не просто **нейтральный атом водорода**. Однако в окружающем водном растворе существуют свободные H^+ , поэтому перенос **гидрид-иона** в составе **НАДН** эквивалентен переносу двух атомов водорода или молекул водорода: $\text{H}^- + \text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2$.

Следующий этап синтеза АТФ связан с переносом электронов по дыхательной цепи. Он начинается с отнятия **гидрид-иона** от **НАДН** (**ФАДН₂**). При этом происходит регенерация **НАД⁺**, а **гидрид-ион** превращается в протон H^+ и два **электрона**.

В результате последовательного продвижения электронов по дыхательной цепи с участием белков-переносчиков и дыхательных ферментов выделяется свободная **Q**. Каждая пара электронов, переносимая от **НАДН** к кислороду обеспечивает перемещение **6 H⁺** от внутренней к наружной поверхности митохондриальной мем-

браны. Энергетически выгодный поток электронов вызывает перекачивание протонов через внутреннюю мембрану митохондрий из матрикса в межмембранное пространство. В итоге между наружной и внутренней стороной внутренней мембраны митохондрий создается градиент рН и разность потенциалов, т.е. возникает трансмембранный электрохимический градиент $\Delta\mu_{\text{H}}$, который равен 0,15 В. На заключительном этапе переноса электронов происходит встреча протонов и энергетически более бедных электронов: $2\text{H}^+ + 2\dot{\text{e}} + \frac{1}{2}\text{O}_2 = \text{H}_2\text{O}$.

Созданный электрохимический градиент является движущей силой для обратного входа H^+ через внутреннюю мембрану митохондрий в матрикс. Однако, внутренняя мембрана митохондрий является труднопроходимой преградой для протонов H^+ . Поэтому в нормальных условиях (сопряженные окислительного фосфорилирования) H^+ могут вернуться в матрикс только через интегральный белок – **АТФ-синтазу**.

АТФ-синтаза представляет собой обратимую сопряженную систему, которая осуществляет превращение энергии электрохимического **протонного** потенциала в химическую связь между **АДФ** и **Ф**. Таким образом, обратно в матрикс попадает преимущественная часть протонов, а именно через АТФ-синтазу. При этом 2H^+ участвуют в синтезе **1 молекулы АТФ**: 2H^+ атакуют один из фосфатных кислородов с образованием воды. При этом фосфатная группа превращается в реакционную частицу, способную реагировать с **АДФ**.

Так осуществляется *дыхательный контроль*, который основан на непосредственном *ингибировании* протонным электрохимическим градиентом *транспорта электронов*, и соответственно на *снижении окисления* жирных кислот. Возрастание градиента ведет к притормаживанию дыхательной цепи. Уменьшение градиента вызывает ослабление ингибирования и повышение интенсивности движения электронов, и соответственно поглощения кислорода.

Дыхательный контроль координируется скоростью гликолиза, окисления ЖК, реакцией цикла лимонной кислоты и транспорта электронов. Принципиально скорость зависит от соотношения АТФ/АДФ. Она возрастает при уменьшении этого соотношения в результате усиленного использования АТФ. Интересным является установленный факт, что блокирование АТФ/АДФ возможно даже при незначительной концентрации растительного гликозида **антрактылозида**.

Нарушение синтеза АТФ при ишемии и гипоксии. Считается, что для нормального функционирования клеток необходимо, чтобы молекула кислорода, присоединив 4 электрона, полностью восставливалась до двух молекул воды. При неполном восстановлении кислорода в случае присоединения только 2-х электронов образуется перекись водорода, а в случае присоединения одного электрона – супероксидный анион-радикал (:O_2^-). Перекись водорода и супероксидный анион-радикал являются крайне токсичными для клеток, за счет повреждения липидных мембран органелл в процессе взаимодействия с остатками полиненасыщенных жирных кислот, в том числе мембран митохондрий. Терминальным звеном развития различных типов гипоксии: экзогенной, дыхательной, циркуляторной, гемической является избыточное накопление в ткани ионов водорода, развитие метаболического ацидоза с последующим повышением проницаемости мембран митохондрий и лизосомальных мембран, пространственной дезорганизацией дыхательных ансамблей, дефицитом АТФ. В то же время активация лизосомальных фосфолипаз обеспечивает развитие каскада реакций образования простагландинов, лейкотриенов, свободных радикалов с последующей дестабилизацией мембран клеток, в частности, митохондриальной.

4. Потеря митохондриями пиридин-нуклеотидов и последующая недостаточность АТФ, а также синтез АТФ, являются характерными как для ишемического, так и токсического повреждения клеток.

Кроме всех вытекающих значений АТФ для биосинтеза полимеров клетки известно, что недостаточность АТФ играет роль в потере целостности цитологической мембраны, что является характерным признаком смерти клетки.

Для протонов, транслоцированных за пределы матрикса митохондрий, возможен и другой путь обратного входа в матрикс. Его легко создать искусственно при добавлении к митохондриям **липофильных соединений**, открывающих дополнительные (а главное, более «легкий» путь) для тока протонов внутрь матрикса через внутреннюю мембрану митохондрий. То есть они действуют как эффективные каналоформеры, или ионофоры для H^+ . В результате движения протонов через АТФ-синтазу замедляется или прекращается, одновременно замедляется или прекращается синтез АТФ. При этом происходит резкое повышение скорости потребления кислорода митохондриями, обусловленное потерей дыхательного

контроля вследствие исчезновения градиента протонов. В этом случае интенсивность поглощения кислорода определяется только мощностью дыхательной цепи и наличием подходящих субстратов окисления и становятся максимальными. Выделяющаяся при окислении субстратов свободная Q в форме протонов, не имея возможности пройти через молекулярную машину АТФ-синтазы полностью или большей частью рассеивается в форме тепла. Состояние высокой проводимости протонов внутренней мембраны митохондрий создается гомодимерным белком 32 кД термогенином (разобщающий белок **РБ**) и подавляется ГДФ, ГТФ, АТФ и АДФ.

В этом аспекте, весьма интересными являются сведения о том, что переадаптация способствует увеличению термогенина. Уменьшение количества РБ наблюдается во время лактации и патологическом ожирении.

При анализе механизмов повреждения клетки, что является одной из главных задач исследователя, достаточно сложно определить какой из механизмов является первичным, а какой вторичным. Как уже отмечалось выше, ранняя потеря плазматической мембраной избирательной проницаемости является признаком повреждений клеток. Такие дефекты могут возникать вследствие ряда событий, обусловленных СПОЛ, а также снижением синтеза АТФ или активацией фосфолипаз при нарушении кальциевого гомеостаза. Кроме того, плазматическая мембрана может быть повреждена *в результате прямого воздействия* некоторых бактерий, токсинов, вирусных белков, компонентов комплемента, веществ из лизированных лимфоцитов (перфоринов), а также ряда физических и химических агентов.

Как уже было отмечено, все четыре основных механизма повреждения, а именно: СПОЛ, нарушение гомеостаза кальция, депрессия синтеза АТФ, потеря митохондриями пиридин-нуклеотидов в клетке взаимосвязаны и в этой связи их сочетание приводят к развитию других механизмов повреждения клетки.

Электродитно-осмотические механизмы. Электродитно-осмотические механизмы повреждения клетки обусловлены сдвигами в содержании главных клеточных катионов: Na и K . Выравнивание концентраций этих ионов по обе стороны плазматической мембраны приводит к увеличению внутриклеточной концентрации ионов Na и уменьшению концентрации ионов K в клетке. В основе указанных сдвигов могут лежать два механизма:

- 1) усиленная диффузия ионов через плазматическую мембрану;
- 2) нарушение механизмов активного транспорта Na и K, обеспечивающих поддержание концентрационных градиентов указанных ионов.

Усиление диффузии ионов Na в клетку и выход ионов K из клетки могут происходить как через неповрежденную плазматическую мембрану в условиях общих нарушений водно-электролитного обмена в организме (гипернатриемия, гипокалиемия), так и при нарушении барьерной функции плазматической мембраны. Перемещение ионов Na и K в этих случаях осуществляется через имеющиеся и вновь образовавшиеся каналы ионной проводимости за счет существующих концентрационного и электрического градиентов.

Основу нарушений активного транспорта ионов Na и K через плазматическую мембрану составляет недостаточность Na–K-насосов. Главной причиной нарушений работы этих механизмов является дефицит АТФ, за счет энергии которой достигается перемещение ионов Na и K против электрохимического градиента. Поскольку основным источником АТФ для Na–K-насосов является гликолиз, то нарушения этого процесса при недостаточном поступлении глюкозы в клетку или уменьшении активности соответствующих ферментов будет приводить к рассматриваемым здесь электролитным сдвигам. Причиной нарушения функции Na–K-насосов может быть также изменение свойств липидного бислоя наружной клеточной мембраны и, в частности, увеличение содержания в нем холестерина, что наблюдается при атеросклерозе. Угнетение работы Na–K-насосов вызывается и целой группой специфических ингибиторов Na–K–АТФазы (строфантин, оубаин и др.).

Сдвиги электролитного состава клетки в процессе ее повреждения проявляются развитием ряда изменений, среди которых наиболее важными являются:

- а) потеря клеткой электрического мембранного потенциала (потенциала покоя);
- б) отек клетки;
- в) осмотическое растяжение мембран, приводящее к нарушению их барьерной функции.

Ациidotические механизмы. В основе этой группы механизмов повреждения лежит увеличение концентрации ионов водорода в клетке, т.е. внутриклеточный ацидоз.

Развитие внутриклеточного ацидоза может быть обусловлено следующими механизмами:

- а) избыточным поступлением ионов водорода в клетку из внеклеточной среды, что наблюдается в условиях общих нарушений кислотно-основного гомеостаза в организме – при декомпенсированных газовом и негазовом ацидозе;
- б) избыточным образованием кислых продуктов в самой клетке, что отмечается при активации гликолиза (молочная кислота), нарушениях цикла Кребса (три- и дикарбоновые кислоты), гидролитическом расщеплении фосфолипидов клеточных мембран (жирные кислоты, фосфорная кислота), усиленном распаде свободных адениновых нуклеотидов (фосфорная кислота);
- в) нарушением связывания ионов водорода в результате недостаточности буферных систем клетки; и, наконец;
- г) нарушением выведения ионов водорода из клетки при недостаточности Na–H-обменного механизма цитоплазматической мембраны, а также в условиях расстройства местного кровообращения в ткани.

Повышение внутриклеточной концентрации ионов водорода приводит к развитию ряда изменений:

- а) нарушению функциональных свойств белков (ферментов, сократительных и др.) в результате изменений конформации их молекул;
- б) активации лизосомальных гидролитических ферментов;
- в) повышению проницаемости клеточных мембран вследствие изменения жидкостного состояния мембранных липидов.

Протеиновые механизмы включают в себя:

- а) ингибирование ферментов (обратимое и необратимое);
- б) денатурацию, т.е. нарушение нативного строения белковых молекул в результате изменений вторичной и третичной структуры белка, обусловленных разрывом нековалентных связей;
- в) протеолиз, осуществляющийся под действием лизосомальных гидролитических ферментов (катепсинов) и Са-активируемых протеаз.

Основу **нуклеиновых механизмов повреждения** клеток составляют нарушения трех процессов: репликации ДНК, транскрипции и трансляции.

3.3. Основные формы повреждения клеток

Различают три формы повреждения клеток:

- 1) ишемическое и гипоксическое повреждение;
- 2) свободнорадикальное повреждение;
- 3) токсическое повреждение.

1. Ишемическое и гипоксическое повреждение чаще всего обусловлено окклюзией артерий. При этом изначально гипоксия воздействует на аэробное дыхание клетки – окислительное фосфорилирование в митохондриях. Развитие данной формы повреждения происходит по следующей схеме.

При ишемии происходит снижение напряжение O_2 в клетке, прекращается окислительное фосфорилирование, а синтез АТФ снижается или исчезает вообще. Снижение содержания АТФ вызывает быстрое набухание (отёк) клетки, что является одним из ранних проявлений *ишемического повреждения*. Отёк клетки обусловлен нарушением структуры и функции плазматической мембраны. При повреждении плазматической липидов и белков плазматической мембраны происходит нарушение работы мембранных транспортеров и насосов. В норме водно-солевой баланс между содержимым клетки и окружающей ее средой поддерживается энергозависимым Na/K насосом, который поддерживает концентрацию K^+ внутри клетки на значительно более высоком уровне, по сравнению с внеклеточной средой. (На транспорт 3 катионов Na и 2 ионов K затрачивается 1 молекула АТФ). При повреждении липидного бислоя и белков мембраны наблюдается отделение рибосом от гранулярной эндоплазматической сети и диссоциация полисом в моносомы. На поверхности клеток могут образовываться «волдыри», а клетки, имеющие на поверхности микроворсинки, их утрачивают (эпителий проксимальных канальцев почек). На уровне ультраструктуры в цитоплазме погибших клеток появляются «миелиновые фигуры», состоящие из фосфолипидов, образующихся при *деструкции мембранных компонентов органелл*. В дальнейшем «миелиновые фигуры», подвергаются фагоцитозу и разрушаются до жирных кислот.

При повреждении мембран ЭПС и митохондрий, последние набухают, а ЭПС остается расширенной. Необратимые изменения морфологически ассоциируются с выраженной вакуолизацией митохондрий, повреждением мембран и набуханием лизосом. Вслед за гибелью клетки прогрессивно нарастает разрушение ее ультраструктурных компонентов. При этом происходит выброс протео-

литических, липолитических ферментов и нуклеаз из клетки во внеклеточное пространство. Проникновение ферментов через поврежденную клеточную мембрану, а затем в сыворотку крови, позволяет клинически определить параметры смерти клетки. Например, сердечная мышца содержит трансаминазы, ЛДГ, креатинкиназу. Повышение этих ферментов в сыворотке крови является клиническим критерием инфаркта миокарда (смерти кардиомиоцитов).

Таким образом, основными признаками необратимости повреждения клетки служат: невосстановимые повреждения митохондрий, приводящие к потере АТФ, а также развитие глубоких повреждений плазматической мембраны, в основе которых лежит ряд биохимических процессов.

Во-первых, необратимое ишемическое повреждение сопровождается снижением фосфолипидов в клеточной мембране, которое происходит под действием Ca^{2+} зависимых фосфолипаз.

Во-вторых, активация протеаз, обусловленная повышением концентрации Ca^{2+} в цитозоле ведет к повреждению цитоскелета. Во время набухания клетки происходит нарушение связи клеточной мембраны с элементами цитоскелета, следствием чего является снижение её резистентности к растяжению и разрыву.

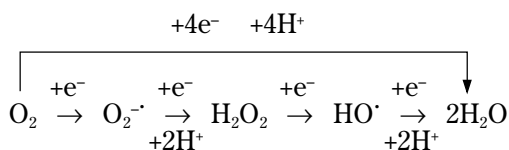
В-третьих, при ишемии всегда появляется большое количество высокотоксичных свободных радикалов кислорода.

При гипоксии гибель клетки обычно происходит по схеме: нарушение окислительного фосфорилирования – недостаточность АТФ – повреждение клеточной мембраны – повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} .

2. Повреждения клетки свободными радикалами. Известно, что молекулярный кислород в основном состоянии является бирадикалом, имеющим два неспаренных электрона с параллельными спинами, которые располагаются на молекулярных π^* -орбиталях. В связи с этим молекулярный кислород является относительно инертной молекулой и сам по себе обычно не вступает в неконтролируемые химические реакции внутри организма. Ведущую роль в повреждающем действии выполняют его радикальные производные – свободные радикалы. Согласно современным представлениям *свободный радикал (СР) – это молекула, атом или группа атомов, имеющих неспаренный электрон на внешней атомной орбитали.*

Установлено, что неспаренный электрон может быть локализован на атомах С, N, S. Однако существуют такие кислородсодержащие молекулы, как перекись водорода, синглетный кислород, гипогалогениты, которые не являются радикалами, но взаимодействуют с органическими молекулами через радикальные механизмы. Для того чтобы объединить данные соединения в одну группу с радикалами, вводят понятие или «активные кислородные метаболиты» (АКМ), которыми обозначают ферментативные продукты, образующиеся при активации молекулярного кислорода. К основным АКМ относят: супероксидный анион-радикал ($O_2^{\cdot-}$), перекись водорода (H_2O_2), гидроксильные радикалы ($\cdot OH, HO_2\cdot$), синглетные формы кислорода (1O_2), озон (O_3), гипохлорит ($HOCl$).

Механизмы появления АКМ в организме обычно связаны с нарушениями функционирования электроннотранспортных цепей митохондрий или микросом, а также при изменении свойств дегидрогеназ. Важная роль в данных процессах принадлежит цитохрому Р-450. Помимо этого, в образовании АКМ принимают участие белки ядерной мембраны, а также многие белки-ферменты мембранных органелл клетки. Установлено, что значительная часть кислорода в клетках подвергается тетраэлектронному восстановлению на внутренней мембране митохондрий при участии систем цитохром и цитохромоксидазы. Однако в аэробных клетках всегда происходит и неполное – одно-трехэлектронное восстановление с последовательным образованием различных АКМ:



Образование **СР** в организме достаточно часто связано с повреждениями, возникающими в результате деструкции макромолекул различных клеточных органелл, например плазматической мембраны. Так при летальном повреждении эритроцитов ионы железа (II), взаимодействуя с перекисью водорода, в реакции Фентона, образуют гидроксильный радикал:



Высокое содержание АКМ образуется при воспалении во время «кислородно-метаболического взрыва лейкоцитов». Доказано, что источниками продукции АКМ в воспалительном процессе являются NO-синтаза, ксантиноксидоредуктаза и др.

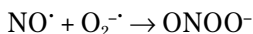
Установлено, что супероксид-анион при воспалении служит пусковым звеном каскада реакций, приводящих к образованию других форм АКМ. Дисмутация анион-радикала приводит к образованию высокотоксичной перекиси водорода:



Образование синглетного кислорода и гидроксильного радикала происходит в реакции Габера–Вейса:



Взаимодействие $O_2^{\cdot-}$ с оксидом азота приводит к образованию реакционного пероксинитрита:



Важно отметить, что образование АКМ является необходимым атрибутом жизнедеятельности всех аэробных организмов. Известно, что АКМ принимают важное регуляторное участие во многих физиологических и биохимических процессах организма и являются тонким молекулярным инструментом настройки многих физиологических процессов. Доказано их участие в регуляции тонуса сосудов, клеточной пролиферации, синтезе простагландинов, в бактерицидном действии макрофагов, в обновлении состава липидов биомембран, окислительном фосфорилировании в митохондриях, проведении нервного импульса и др.

Считается, что продукция АКМ является нормальным физиологическим ответом клеток иммунной системы на раздражители, включающим не только фагоцитоз опасных агентов, но и запуск других иммунных и воспалительных процессов. Экспериментально доказано, что АКМ играют важную роль в работе гепатоцитов при метаболизме холестерина и стероидных гормонов. Известна роль АКМ в процессах регуляции систем ионного транспорта. В зависимости от условий АКМ могут стимулировать или подавлять экспрессию разных генов, способствовать дифференцировке клеток или их гибели.

Основное *повреждающее действие АКМ* на клетку заключается в *модификации нуклеиновых кислот, белков, липидов и инактивации специфических ферментов* путем окисления кофакторов, что приво-

дит к мутациям, хромосомным aberrациям, деструкции плазматической мембраны и мембранных органелл, нарушениям метаболизма.

Доказано, что молекулы нуклеиновых кислот повреждаются напрямую, в основном гидроксильным радикалом. Гидроксильный радикал активно действует на азотистые основания, деполаризует остатки рибозы и дезоксирибозы, разрушает связи между нуклеотидами и, таким образом, разрывает цепи ДНК и РНК, вызывая мутации и гибель клеток. Углеводы под воздействием АКМ могут претерпевать аутоокисление с образованием дикарбонильных соединений, H_2O_2 и гидроксильных радикалов. Оксидативная модификация (ОМ) белков изменяет аминокислотные остатки, нарушает их третичную структуру и вызывает агрегацию и денатурацию. В результате ОМ белков происходит образование поперечных сшивок между белковыми молекулами, в следствие чего изменяется функциональная активность белков (ферментативной, регуляторной, участие в матричных синтезах, транспорт ионов и липидов).

В липидах мембран, в основном в остатках полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), АКМ вызывают цепные реакции окисления. Считается, что окисление липидных молекул приводит к необратимому изменению или повреждению мембранных структур, нарушению их проницаемости для ионов, в результате чего, в частности, усиливается гемолиз эритроцитов, и изменяются реологические показатели крови.

Перекисная концепция патогенеза различных заболеваний достаточно широко представлена в специальной литературе. Установлено участие АКМ в этиопатогенезе более чем 200 заболеваний, в частности при патологии сердечно-сосудистой системы, бронхолегочной системы, нервной, выделительной, системы репродукции, при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, а также болезнях глаз, кожи, алкоголизме, доказано их участие в канцерогенезе и старении.

Таким образом, в *повреждении* клетки наибольшее значение имеют *три реакции*, в которые вступают свободные радикалы:

1. *Свободнорадикальное перекисное окисление липидов мембран.* В результате липидно-радикальных взаимодействий происходит образование пероксидов, которые являясь высокоактивными молекулами вступают в цепные аутокаталитические реакции повреждения жирных кислот, что вызывает обширные повреждения мембранных органелл клеток.

2. *Окислительное превращение белков.* СР вызывают связывание аминокислот (метионин, гистидин, цистин, лизин), а также фрагментацию полипептидных цепей, усиливают разрушение ключевых ферментов.

3. *Повреждение ДНК.* СР способны вступать в реакцию взаимодействия с *тимидином* (ДНК). Такое повреждение ДНК ведет к гибели клетки или ее злокачественному превращению. Такое же взаимодействие СР может происходить и с ДНК митохондрий.

3. Токсическое повреждение клетки. Известно, что многие водорастворимые химические соединения активно взаимодействуют с молекулами цитоплазмы и молекулярными комплексами клеточных органелл. При внутриклеточном транспорте например, HdCl , последний связывается с сульфгидрильными группировками (SH) белков плазматической мембраны и белками мембраны митохондрий. В результате чего изменяется структура мембран данных органелл, повышается их проницаемость, снижается транспорт АТФ в клетках органов, обеспечивающих процесс детоксикации (печень, почки, желудочно-кишечный тракт), что ведет к накоплению HdCl и развитию токсического повреждения клетки.

Известно, что действие антибиотиков, а также химиотерапевтический эффект некоторых препаратов напрямую связан с их прямым цитотоксическим влиянием.

Некоторые липофильные токсины, являясь биологически не активными, при попадании в организм приобретают свойства токсичности лишь, в процессе биотрансформации в результате 1 и 2 фаз детоксикации.

Вопросы для самопроверки

1. Перечислите основные признаки, характеризующие первичное повреждение клетки.
2. Каковы основные признаки, характеризующие вторичное повреждение клетки?
3. Объясните, чем определяется чувствительность к повреждению функциональных систем клетки?
4. Объясните, чем определяется степень повреждения клетки?
5. Охарактеризуйте основные механизмы сублетальных и летальных повреждений клетки.
6. Перечислите основные механизмы активации СПОЛ.
7. Объясните механизмы нарушения гомеостаза кальция в клетке.

8. Охарактеризуйте особенности метаболизма клетки при нарушении гомеостаза кальция.
9. Объясните сущность нарушения барьерной и матричной функции плазматической мембраны.
10. Охарактеризуйте молекулярные механизмы синтеза АТФ в норме.
11. Охарактеризуйте молекулярные механизмы депрессии синтеза АТФ в клетке.
12. Объясните появление новых механизмов повреждения клетке при сочетанной реализации двух и более основных механизмов.
13. Охарактеризуйте основных формы повреждения клетки.
14. Что лежит в основе гипоксического и ишемического повреждения клетки и их морфологические признаки?
15. В чем заключается сущность свободнорадикального повреждения клетки и его морфологические признаки?

Глава 4

Субклеточные изменения при повреждении клеток

4.1. Ультраструктурная патология рецепторно-барьерно-транспортной системы клетки

Структурно данная функциональная система клетки представлена плазматической мембраной. Обычно границы клеточной мембраны на рисунках и схемах изображают в виде тонкой линии. Однако при изучении срезов с использованием трансмиссионного электронного микроскопа она представляется трехслойной структурой, состоящей из двух плотных листков, каждый толщиной от 2 до 3 нм, разделенных менее плотным интермедиарным слоем, толщиной от 4 до 5 нм. Общая толщина мембраны составляет от 7,5 до 10 нм. Наружная поверхность плазматической мембраной покрыта толстым слоем гликозаминогликанов (гликокаликс). Внутренняя поверхность связана с элементами цитоскелета клетки и сформирована лабильными белками, которые обеспечивают целостность микрофиламентов и микротрубочек. На апикальной поверхности некоторых клеток мембраны участвуют в формировании микроворсинок, которые по оси заполнены молекулами актина. На базолатеральной поверхности клеток имеются межклеточные соединения.

Этиология повреждения цитоплазматической мембраны

1. *Свободно-радикальное перекисное окисление липидов.*
2. *Активация системы комплемента.* Комплемент – это система плазматических белков (C1–C9), которые существуют в неактивной форме и составляют приблизительно 10% глобулинов крови. При активации его конечные продукты, вероятно комплексы C5b, C6, C7, C8 и C9 проявляют фосфолипазную активность, т.е. могут ферментативно повреждать цитомембрану. Это явление (фиксация комплемента и его активация) – важный компонент иммунного ответа, при котором уничтожаются клетки, распознанные как «чужие».
3. *Лизис ферментами.* Примером может служить избыток панкреатических липаз, которые выделяются при остром панкреатите и ферменты, вырабатываемые *Clostridium perfringens* (один из возбудителей газовой гангрены) вызывают обширный лизис плазматической мембраны.

4. *Повреждение вирусами* осуществляется как путем прямого взаимодействия цитопатических вирусов на мембрану клетки, так и косвенно, через иммунный ответ на вирусные антигены, расположенные на поверхности инфицированных клеток.

5. *Действие физических и химических факторов* (высокая и низкая температура, химические вещества и др.)

Результатами повреждения плазматической мембраны являются:

1. Потеря структурной целостности, вплоть до ее разрыва. Ограниченное (локальное) повреждение может быть восстановлено, однако с некоторой потерей мембраны. В эритроцитах, например этот процесс ведет к формированию микросфероцитов.
2. Нарушение «барьерной» функции, что может привести к избыточному поступлению воды в клетку – вакуольной или гидропической дистрофии.

Виды повреждений плазматической мембраны

Патология мембран клетки может сопровождаться изменениями проницаемости мембран, нарушениями мембранного транспорта, коммуникации клеток и их «узнавания», изменениями подвижности мембран и формы клеток, нарушениями синтеза и обмена мембранных компонентов.

1. *Нарушение формы мембран.* Морфологически проявляется в виде деформации или атрофии специализированных структур, появлением щелей или разрывов. Например, атрофия микровиллей энтероцитов при заболеваниях тонкой кишки с развитием синдрома мальабсорбции или деформация ножек подоцитов эпителия внутреннего листка капсулы Боумена почечного клубочка при некоторых нефропатиях.

2. *Изменения проницаемости мембран.* Важная роль в осуществлении проницаемости мембран принадлежит гликокаликсу и взаимодействию мембранных белков с цитоскелетом, а также гормонам, взаимодействующим с мембранными рецепторами. Изменения проницаемости могут быть необратимыми или обратимыми. Наиболее изученной моделью изменения мембранной проницаемости является повреждение её тяжелыми металлами (ртуть, свинец, кадмий). Тяжелые металлы резко увеличивают проницаемость мембраны для натрия, калия, хлора, кальция и магния, что приводит

к быстрому набуханию клеток, распаду их цитоскелета. Увеличение поверхности клеточной мембраны за счет мембран микропиноцитозных пузырьков является признаком резкого набухания клетки и ее гибели. Увеличение объема клетки за счет поступления большого количества воды в связи с аномалией осмотического давления может приводить к разрыву мембран.

3. Изменения коммуникации клеток и их «узнавания». Коммуникабельность клеток и распознавание «своих» и «чужих» – необходимое свойство клеточного кооперирования. Клеточные «общение» и «узнавание» прежде всего базируются на различиях в структуре внешних поверхностей плазматических мембран. Особую роль в этих процессах играет гликокаликс мембраны с поверхностными антигенами – молекулярными маркерами определенного типа клеток. Изменение межклеточной коммуникации встречается при различных патологических процессах (воспаление, регенерация, опухолевый рост). Показано, что при исчезновении характерных для данного типа клеток антигенов могут появляться «эмбриональные» и аномальные (например, карциноэмбриональный) антигены. Изменения гликопротеидов (гликокаликса) мембраны делают ее более доступной действию антител. Цитоплазматическая мембрана принимает участие в иммунных процессах. На ее поверхности могут фиксироваться антитела с последующим антиген-антительный конфликт.

4. Появление специальных патологических структур. Клеточный ответ на аноксию, антиген-антительный конфликт или на ингибиторы метаболизма проявляется своеобразным изменением клеточной мембраны в виде формирования миелопоподобных, или псевдомиелиновых структур. Они появляются в результате перекисного окисления липидов мембран. Следует отметить, что следует различать псевдомиелиновые фигуры и специфические миелиновые фигуры, связанные с миелином. Последние вакуолизируются и фрагментируются в случаях демиелинизации или повреждении нейронов.

5. Альтерация клеточных соединений. Патология межклеточных контактов может проявляться в их сохранении в тех случаях, когда они обязаны были исчезнуть в процессе созревания клетки: например, в эпидермисе при паракератозе (задержке созревания и слущивания клеток). В других случаях наблюдается распад тех клеточных соединений, которые должны существовать в норме. При этом клетки утрачивают связь друг с другом. Это состояние может быть вызвано уменьшением количества ионов кальция во внеклеточной жидкости

или воздействием на клеточную мембрану фосфолипидов. Альтерация клеточных контактов закономерно наблюдается в процессе канцерогенеза и лежит в основе нарушения контактного торможения пролиферации опухолевых клеток, что способствует опухолевому росту и метастазированию.

4.2. Ультраструктурная патология системы промежуточного обмена клетки

Структурно данная система клетки представлена гиалоплазмой. Гиалоплазма – это компонент цитоплазмы, структурно не относящийся к органеллам, содержащий все классы органических и неорганических соединений, участвующих в промежуточном обмене клетки. Основными компонентами гиалоплазмы являются внутриклеточная жидкость. По своим физико-химическим свойствам гиалоплазма является системой «золь-гель». Его вязкость варьирует в зависимости от функциональной активности клетки. Действие на клетку повреждающих факторов может обуславливать уменьшение или увеличение содержания в гиалоплазме жидкости, протеолиз или коагуляцию белка, образование «включений», не встречающихся в норме.

Прижизненное изучение клеток показало, что в гиалоплазме наблюдаются упорядоченная циркуляция внутриклеточной жидкости, а также ритмические движения органелл. Высказывается мнение, что в различных компартментах клетки и ее органеллах может циркулировать разная по составу жидкость. При повреждении клеток возможно нарушение упорядоченного характера циркуляции цитоплазматической жидкости, т.е. циклоза. Примером дисциркуляторных расстройств могут быть изменения скорости транспорта нейромедиаторов по аксонам нейронов, замедление миграции фагоцитов (вследствие медленного перемещения гиалоплазмы в псевдоподии), развитие так называемого «парциального» отека в клетках (например, отек ядра, митохондрий, миофибрилл и т.д.). В световом микроскопе при окраске гематоксилином и эозином гиалоплазма ацидофильна, выглядит оптически однородной или мелкогранулированной. В электронном микроскопе определяются многочисленные органеллы, обеспечивающие необходимые для метаболизма клетки. В части клеток в условиях патологии содержатся образования, не участвующие в метаболических процессах и не являющиеся структурно однородными с цитоплазмой – это включения (жир, гликоген, пигменты и др.).

Нарушение физико-химических свойств гиалоплазмы

1. *Увеличение плотности гиалоплазмы.* Это неспецифический ответ на различные типы повреждающих факторов: аноксию или гипоксию, интоксикацию, действие вируса, раковую интоксикацию, ионизирующую радиацию, воздействие высокой температуры, электрический ток и т.д. Цитоплазма становится ацидофильной в световом микроскопе и более плотной при обычном электронно-микроскопическом изучении в результате уменьшения содержания в ней воды или денатурации белков. Альтерация сопровождается в некоторых случаях дилатацией шероховатого ЭР или уплотнением митохондриального матрикса и нуклеоплазмы. Она не всегда обратима. При коагуляционном некрозе в электронном микроскопе видны плотные и аморфные обрывки гиалоплазмы, а в световом микроскопе цитоплазма однообразно ацидофильна.

2. *Уменьшение плотности гиалоплазмы* может быть связано с уменьшением или прекращением белкового синтеза, а также с проникновением в цитоплазму воды. При локальном уменьшении плотности говорят о хромолизе.

4.3. Ультраструктурная патология системы энергообеспечения клетки

В эукариотической клетке данная функциональная система представлена митохондриями и пластидами.

Митохондрии – это структуры, ограниченные двумя мембранами – наружной и внутренней, имеющие форму цилиндра диаметром 0,5–1 мкм и длиной 2–5 мкм. Число, форма и величина митохондрий широко варьируют в различных клетках.

Считается, что митохондрии являются *индикаторами функционального состояния клеток*, наиболее чувствительные к агрессии. Известно, что одним из первых признаков аутолиза (гибели) клетки является вакуолизация митохондрий. Хотя митохондрии и относятся к стабильным структурам, в клетках происходит их постоянное обновление. Деструкция (разрушение) избыточного числа митохондрий осуществляется при помощи процессов аутофагии вакуолями, которые играют роль вторичных лизосом.

Дисфункция митохондрий играет важную роль при остром повреждении клетки. При некоторых патологических состояниях отмечаются различные изменения количества, размеров и формы

митохондрий. Например, при гипертрофии и атрофии наблюдается соответственно увеличение и уменьшение количества митохондрий в клетках. Митохондрии могут быть очень крупными и принимать различную форму (мегамитохондрии), например, в случае алкогольной болезни печени. При некоторых врожденных метаболических заболеваниях скелетных мышц – митохондриальных миопатиях дефекты метаболизма митохондрий сочетаются с увеличением их количества, причем митохондрии часто бывают необычно крупными, имеют аномальные кристы и содержат кристаллоиды. Кроме того, некоторые опухоли (слюнных желез, щитовидной и околощитовидных желез, почки) состоят из клеток с множеством вытянутых митохондрий.

Повреждения митохондрий

Причины повреждения (альтерации) митохондрий, связанные с нарушением синтеза АТФ.

1. *Гипогликемия*. Глюкоза – главный субстрат для производства энергии в большинстве тканей и единственный источник энергии в клетках головного мозга – нейронах. Поэтому низкий уровень глюкозы в крови (гипогликемия) приводит к недостаточному производству АТФ, которое является наиболее ощутимым для клеток мозга.

2. *Гипоксия*. Недостаток кислорода в клетках (гипоксия) может возникать при:

- а) наличии механической преграды для дыхания или болезней легких, которые сопровождаются нарушением оксигенации крови;
- б) ишемии, или нарушении притока артериальной крови к тканям в результате общих нарушений циркуляции или возникновения местной преграды для тока крови;
- в) анемии (т.е. при снижении количества эритроцитов и/или уровня гемоглобина в крови), что приводит к снижению транспорта кислорода кровью;
- г) нарушении структуры гемоглобина (например, при отравлении угарным газом (СО), при котором образуется карбоксигемоглобин, не способный к переносу кислорода).

3. *Ингибирование ферментов*. Примером может служить отравление цианистым калием. Цианистый калий ингибирует цитохромоксидазу, конечный фермент в дыхательной цепи, что приводит к острому дефициту АТФ во всех клетках органов и быстрой смерти.

4. *Разобщение окислительного фосфорилирования.* Разобщение окисления и фосфорилирования происходит или путем химических реакций, или путем физического отделения ферментов от митохондриальной мембраны. Митохондриальное набухание, которое является общим признаком для большинства типов повреждений, является причиной разобщения окислительного фосфорилирования.

Виды повреждений митохондрий

1. *Увеличение числа и размеров митохондрий.* Избыточное увеличение числа митохондрий можно наблюдать в оптическом микроскопе. Это проявляется появлением в цитоплазме клеток оксифильных гранул. Такие клетки известны как онкоциты или, например, в щитовидной железе, как клетки Гюртля. Они имеют обильную цитоплазму, ядро в них часто отодвинуто к периферии. Онкоциты выявляются часто в щитовидной, паразитовидных, слюнных, бронхиальных и молочных железах. В секреторирующих клетках онкоцитарная трансформация свидетельствует об изменении белкового синтеза. Клетки, цитоплазма которых богата митохондриями, встречаются и при других патологических состояниях (гипертрофия, воспаление, опухоли).

2. *Мегамитохондрии.* Митохондрии способны к ауторепликации как пластиды растительных клеток. Они могут расти и делиться, достигать гигантских размеров, иногда больше чем ядро – это и есть мегамитохондрии. В световом микроскопе их можно увидеть в виде круглых, интенсивно оксифильных структур округлой формы. Мегамитохондрии встречаются, например, в гепатоцитах при алкоголизме и при циррозах печени, в эпителиальных клетках канальцев почек при нефротическом синдроме, при дефиците рибофлавина, при интоксикации бромидами, при некоторых мышечных заболеваниях. Однако, известно и то, что после устранения интоксикации уже через несколько часов происходит возврат к норме гигантских митохондрий.

Изменение формы митохондрий чаще всего обусловлено их набуханием.

3. *Набухание митохондрий.* Оно связано с проникновением в митохондрию воды. Набухание необходимо дифференцировать от истинного увеличения объема митохондрий, известного под названием мегамитохондрий. Набухание митохондрий наблюдается при самых различных состояниях: голодании, гипоксии, интоксикациях,

лихорадке, мышечных заболеваниях, назначении тироксина и т.д. Мутное набухание, описанное в оптическом микроскопе как зернистая дистрофия клетки, также сопровождается набуханием митохондрий.

In vitro установлено **два типа** набуханий.

Первый тип – с малой амплитудой набухания, при котором изменение энергетической активности влечет за собой обратимую альтерацию протеиновых структур. Этот тип набухания сопровождается транспортом воды через расширенное межмембранное пространство в матрикс митохондрий. При этом митохондриальный матрикс сжимается и становится очень плотным. После фазы контракции митохондрии могут возвращаться в нормальное состояние.

Второй тип – с большой амплитудой набухания, возникает в результате увеличения проницаемости внутренней мембраны. Следствием этого является разглаживание и фрагментация крист. Набухание с большой амплитудой вначале может корректироваться увеличением концентрации АТФ и магнезии, но после повреждения наружной мембраны быстро становится необратимым. Оно сопровождается *in vivo* разрушением гранул митохондриального матрикса, которые вначале просветляются, затем уплотняются и образуют хлопья. Заключительный этап повреждения характеризуется тем, что обе мембраны, внутренняя и наружная, разрываются.

При некоторых состояниях на внутренней мембране могут образовываться преципитаты фосфата кальция, что ведет к кальцификации (омелотворению) митохондрий. Эти изменения также являются необратимыми.

4. *Изменения структуры крист митохондрий* могут касаться их размеров, формы и числа:

- а) деформация крист и уменьшение их числа (встречается при пониженной активности митохондрий);
- б) увеличение числа крист митохондрий – свидетельство возрастающих функциональных потребностей клетки.

Наряду с изменением крист в условиях патологии, наблюдается изменение структуры плотных гранул митохондриального матрикса. Эти гранулы диаметром от 20 до 50 нм аккумулируют дивалентные катионы. Кроме кальция, магния, фосфора и других неорганических субстанций, матрикс плотных гранул образован протеинами и липидами. Их увеличение в объеме наблюдается в клетках, пере-

насыщенных ионами кальция, что может вести к смертельному повреждению клетки. Гипертрофия (увеличение в объеме) этих гранул выявлена при ишемии миокарда, в гепатоцитах при интоксикации четыреххлористым углеродом, в мышечных клетках при тетанусе. Уменьшение или исчезновение плотных гранул происходит в онкоцитах, гепатоцитах и клетках кишечного эпителия при ишемии.

4.4. Ультраструктурная патология системы синтеза и транспорта биополимеров клетки

Структурно данная функциональная система клетки представлена мембранными и немембранными органеллами. **Эндоплазматический ретикулум (ЭР)** в цитоплазме образует многочисленные цистерны и каналы. Он участвует в формировании ядерной мембраны и аппарата Гольджи. Функция мембран, формирующих ретикулум, различна в зависимости от их связи с рибосомами: «шероховатый ЭР» – это место белкового синтеза, составляющего основу клеточной секреции белка, тогда как «гладкий ЭР» играет роль в синтезе углеводов, метаболизме стероидов и различных токсических субстанций при детоксикации. Он также имеет отношение к метаболизму гликогена. Развитость ЭР является выражением синтетической активности, что можно наблюдать в экзокринных клетках поджелудочной железы или плазмоцитах, однако накопление продуктов синтеза в ЭР может быть обусловлено замедлением их экскреции. Примером этого служат Русселевские тельца – округлые включения, обнаруживаемые в старых плазмоцитах. Русселевские тельца называют надгробными памятниками плазматическим клеткам. Липопротеиды, входящие в состав мембран ЭР, по мнению большинства ученых, аналогичны тем, что входят в состав клеточной мембраны. На уровне ультраструктуры удастся рассмотреть тот момент, когда субстанции, проникающие в клетку, появляются в ЭР. Следовательно, ЭР оберегает клетку от вторжения в нее инородных субстанций. Описанное под названием «дегрануляция шероховатого ЭР» уменьшение числа рибосом, связанных с ЭР, и общего числа рибосом часто наблюдается в гепатоцитах при интоксикации этиохином, четыреххлористым углеродом и пирамицином. Эти изменения обратимы и свидетельствуют о снижении белкового синтеза. Наконец, необходимо помнить, что ЭР также является локусом накопления некоторых вирусов, в частности ретровирусов. В усло-

виях патологии можно наблюдать два вида морфологических изменений – гиперплазию и атрофию эндоплазматического ретикулаума.

Гиперплазия ЭР (гладкого или шероховатого), т.е. увеличение его количества может сопровождаться образованием концентрических структур, которые в световом микроскопе часто видны как участки эозинфильной цитоплазмы. Биохимически доказано, что в структурах, сформированных ГЭР, увеличивается число энзимов, ответственных за детоксикацию, таким образом, это явление свидетельствует об участии гладкого ЭР в процессах детоксикации. Подобные изменения неспецифичны и наблюдаются при воздействии афлотоксина, тетрахлористого углерода, ДДТ, диметилнитрозамина, фосфора, прогестерона, при вирусных инфекциях или опухолях (гепатома).

Атрофия ЭР, т.е. уменьшение его размеров сопровождается снижением белково-синтетической функции клетки (при голодании, болезнях печени, старении).

Рибосомы. Эти органеллы необходимы для реализации генетической программы клеток. С их участием происходит синтез белка на основе считывания информации с и-РНК. Поэтому около 40% массы рибосом составляет РНК. 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 синтеза белка в клетке.

Комплекс Гольджи (пластинчатый комплекс). Структуры Гольджи образованы сплюсненными цистернами (вакуолями), содержащими секреторные гранулы. В них протеины, предназначенные для секреции, конъюгируются с углеводными группами. Площадь зоны аппарата Гольджи связана с синтетической активностью клетки и обусловлена либо уровнем секреции, например, в печени или поджелудочной железе, либо интенсивностью синтеза, необходимого для жизнедеятельности самой клетки, например, в нейронах.

Морфологические проявления нарушений секреторной функции выражаются или в виде *гиперплазии пластинчатого комплекса*, т.е. увеличения площади его мембран и количества секреторных гранул, либо в виде атрофии пластинчатого комплекса, что сопровождается редукцией (уменьшением) вакуолей и потерей секреторных гранул. Гиперплазия аппарата Гольджи обычно сочетается с гиперплазией

эндоплазматического ретикулума. Если синтез тех или иных веществ опережает их секрецию и выведение, то эти вещества накапливаются в аппарате Гольджи и могут его повреждать. Например, накопление желчи в гепатоцитах при холестазах.

Атрофия аппарата Гольджи свидетельствует о снижении его функциональной активности. Одной из причин такого снижения может быть белковое голодание, а также нарушение взаимодействия пластинчатого комплекса с эндоплазматической сетью.

Лизосомы. Как известно, ферменты лизосом способны разрушать все классы органических соединений – белки, липиды, углеводы и нуклеиновые кислоты. Вместе с тем, некоторые липиды не подвергаются окончательной биодеградации и встречаются в клетках в виде *остаточных телец*. Например, гранулы пигмента липофусцина, представляют собой непереваренный материал, который образуется, например, после активации процессов СПОЛ.

В лизосомах также накапливаются вещества, которые клетки не могут адекватно метаболизировать. Известно, что частицы угля, попадающие из атмосферы, могут находиться в фаголизосомах макрофагов десятилетиями. При некоторых врожденных лизосомных болезнях, для которых характерен дефицит ферментов, участвующих в деградации различных макромолекул, происходит накопление этих веществ в лизосомах клеток всех органов, особенно в нейронах, приводя к тяжелым аномалиям. Например, дефицит утилизации гликозаминогликанов приводит к накоплению в клетках данных соединений и развитию одной из форм так называемых болезней накопления – мукополисахаридозу.

Лизосомы участвуют в разрушении клеток или их стареющих частей, тем самым облегчая восстановление клеток или способствуя их нормальному созреванию.

Лизосомы можно определить как электронно-плотные структуры небольших размеров, которые имеют вид полиморфных гранул или везикул, окруженных липопротеидной мембраной. Это определение относится, главным образом, к первичным лизосомам, которые являются дериватами (производными) эндоплазматического ретикулума и аппарата Гольджи. Они способны разрушать протеины, липиды, полисахариды и нуклеиновые кислоты при помощи более 50 видов лизосомальных ферментов.

Первичные лизосомы объединяются с другими вакуолями и образуют таким образом вторичные лизосомы: пинолизосомы,

фаголизосомы и аутофаголизосомы. Они довольно полиморфны и богаты кислой фосфатазой. Если процесс переваривания полностью не осуществляется, то образуются *резидуальные* (остаточные) тельца или телозисосомы, имеющие самый разнообразный вид. Одни из них удаляются из клетки путем экзоцитоза, другие – путем клазматоза. Некоторые телозисосомы подвергаются биохимической переработке и удаляются путем экзоцитоза через клеточную мембрану. Другие могут образовывать комплексы, такие как липофусцин, липосидерин, гемосидерин и др., которые остаются внутриклеточно или удаляются из клетки. Гранулы липофусцина рассматриваются некоторыми авторами как продукты распада липопротеидов мембран и носят название «пигмент изнашивания клетки». Их называют также третичными лизосомами.

Таким образом, лизосомы относятся к внутриклеточной литической, или «переваривающей» системе. В некоторых клетках переваривающая функция может быть доминирующей, как например, в полиморфно-ядерных лейкоцитах. В отличие от большинства органелл, ранее изученных, лизосомы обладают катаболической, а не анаболической функцией. Эту функцию лизосомы осуществляют при помощи двух механизмов – путем эндоцитоза и аутофагии.

Эндоцитоз. Этот процесс очень часто наблюдается в проксимальных извитых канальцах почек. Протеины, особенно с низким молекулярным весом, после прохождения гломерулярного фильтра реабсорбируются и накапливаются лизосомами клеток эпителия извитых канальцев почек. По-видимому, именно это явление Вирхов описал под названием «мутное набухание». Наличие в клетках канальцев почек при многих протеинуриях гранул с положительной реакцией на кислую фосфатазу свидетельствует об их лизосомальном происхождении.

Аналогичное накопление протеинов, осуществляемое лизосомами, может наблюдаться в печени (клетках Купфера, мононуклеарных фагоцитах).

Аутофагия. Способность лизосом захватывать и разрушать собственные структуры клетки объясняет, каким образом большие молекулы, такие как гликоген и ферритин, могут проникать в эти органеллы. Механизм аутофагии начинается с образования вокруг участка цитоплазмы системы гладких мембран, которые охватывают циркулярно этот участок и сливаются в форме вакуоли с первичными лизосомами. Этот феномен, описываемый под названием «фокальный

клеточный некроз», играет роль внутреннего регулятора гомеостаза цитоплазмы. Считается, что он позволяет клетке контролировать число ее митохондрий, репродукция которых осуществляется более или менее автономно.

Повреждение лизосомальных мембран. Дестабилизация (лабилизация) лизосомальных мембран в виде трещин и разрывов может наблюдаться при воздействии различных агрессивных факторов: ионизирующей радиации, аноксии, шоке, отравлении тетрахлористым углеродом, воздействии кремния, недостатке витаминов и гипervитаминозе А, воздействии бактериальных эндотоксинов и т.д. В этих случаях гидролазы диффундируют в цитоплазму клетки, что ведет к некрозу или ее прогрессивному разрушению путем самопереваривания.

Однако имеется большое число стабилизаторов лизосомальной мембраны, защищающих ее от внешних воздействий. К ним относятся холестерол, кортикоиды, витамин Е в малых дозах, антигистамин и т.д. Они повышают резистентность клеток по отношению к агрессору. Лизосомы участвуют в инактивации агрессивных агентов, например, при воспалении, иммунных реакциях, интоксикации. Когда эта функция избыточна и превышает силу агрессии или блокирует ее природу, лизосомы становятся не способными поддерживать внутриклеточный гомеостаз, принимают полигональную форму.

Недостаток лизосомальных энзимов. В лизосомах могут отсутствовать некоторые энзимы, необходимые для нормального метаболизма клеток. Энзимопатия или дисметаболическая болезнь имеет врожденный характер и передается по наследству по аутосомно-рецессивному типу. Дефицит энзимов наблюдается наиболее часто при гликогенозах (болезнь Помпе, болезнь Гирке), липидозах (недостаточность липаз адипозоцитов), гепатозах (болезнь Дабина–Джонсона). Эти состояния иногда называют «болезнями накопления». В реальной действительности речь идет не об избыточном образовании различных субстанций, а о замедлении или остановке разрушения их метаболитов при нормальном синтезе. Выражение «лизосомальные болезни» отражает генетический дефицит лизосомальных ферментов, а не собственно повреждение лизосом. Только некоторые состояния могут несомненно соответствовать этому термину. Это редкая болезнь Шедиака–Хигачи, при которой выявляются крупные гранулы в поврежденных лизосомах полинуклеаров крови. Аналогичное состояние наблюдается также у алеутских норок и касается

нарушения синтеза различных клеточных включений, в частности, зерен меланина, что сопровождается их избыточным накоплением в лизосомах и нарушением функции. Синдром включает: альбинизм, нейтропению, аденопатию, гепатоспленомегалию, рецидивирующие инфекции. Феномен накопления в лизосомах лежит в основе болезни Вильсона, при которой накапливается медь и гемохроматоза, сопровождающегося накоплением ферритина.

Пероксисомы (микротельца) представляют собой органеллы, содержащие множество ферментов, таких как Д-аминоацидоксидаза, каталаза и уриказа (отсюда название – урикосомы). Увеличение их числа в гепатоцитах описано при применении медикаментов, снижающих уровень липемии, вирусном гепатите, лептоспирозе, в кардиомиоцитах при длительном воздействии этанола. Изменение структуры урикосом было описано при болезнях Menkes и Wilson.

Уменьшение числа пероксисом и снижение синтеза их ферментов наблюдается в печени при воспалении, а также при опухолевом росте. Разрушение пероксисом отмечается при гиперлипидемии и гиперхолестеринемии.

В настоящее время известны три синдрома, которые рассматривают как наследственные пероксисомные болезни: акаталаземия, цереброгепаторенальный синдром Целлвегера и системная недостаточность карнитина.

Акаталаземия – заболевание, в основе которого лежит резкое снижение активности каталазы в печени и других органах. Основным клиническим синдромом этого заболевания являются гангренозные изъязвления полости рта.

Цереброгепаторенальный синдром Целлвегера характеризуется:

- а) отсутствием пероксисом в гепатоцитах;
- б) снижением каталазной активности печени до 20% и менее;
- в) редукцией эндоплазматического ретикулума;
- г) атрофией и уменьшением числа митохондрий;
- д) увеличением в гепатоцитах количества гранул гликогена и липидных вакуолей.

Ведущим клиническим проявлением недостаточности пероксисом является нарушение синтеза желчных кислот и системная недостаточность карнитина, которая сопровождается снижением окисления жирных кислот в скелетных мышцах, печени, плазме крови. В клинике при этом наблюдается миопатия с периодическими нарушениями функции печени и головного мозга.

4.5. Ультраструктурная патология опорно-двигательного аппарата клетки

Структурно данная функциональная система клетки представлена микрофиламентами и их производными, промежуточными филаментами и их производными, а также микротрубочками. Повреждение цитоскелета может обусловить нарушение тока секреторных гранул или жидкостей, реализации фагоцитоза, митотического деления клеток, упорядоченного движения ресничек (например, эпителия дыхательных путей или «хвоста» сперматозоида, являющегося эквивалентом реснички).

Аномалии цитоскелета встречаются при различных патологических состояниях. Эти аномалии делятся на *дефекты функций клетки* (локомоторная и движение внутриклеточных органелл) и *накопление фибриллярного материала* внутри клетки.

Функционирующие микрофиламенты и микротрубочки необходимы для реализации различных стадий миграции лейкоцитов и фагоцитоза. Именно недостаточностью цитоскелета обусловлены некоторые дефекты движения лейкоцитов в ответ на повреждающие стимулы или неспособность таких клеток осуществлять адекватный фагоцитоз. Например, дефект полимеризации микротрубочек при синдроме Чедиака–Хигаси вызывает замедленное слияние лизосом с фагосомами в лейкоцитах, нарушая таким образом фагоцитоз бактерий. При этом в цитоплазме лейкоцитов появляются крупные аномальные лизосомы. Некоторые лекарственные препараты, такие как цитохалазин В, тормозят функцию микрофиламентов и таким образом нарушают процесс фагоцитоза. Дефекты в организации микротрубочек могут тормозить подвижность сперматозоидов, вызывая стерильность у мужчин, а также приводить к неподвижности ресничек дыхательного эпителия, что препятствует очищению дыхательных путей от бактерий и способствует развитию бронхоэктазов.

При некоторых типах повреждений клеток наблюдается накопление промежуточных филаментов. Например, тельца Маллори, или алкогольный гиалин, представляют собой эозинофильные интрацитоплазматические включения в клетках печени, которые характерны для алкогольной болезни. Эти включения состоят главным образом из промежуточных филаментов. Нейрофибриллярные включения в мозге при болезни Альцгеймера содержат белки и нейрофиламенты и отражают повреждение цитоскелета нейронов.

Патология микротрубочек и микрофиламентов. **Микротрубочки** занимают особое место в межклеточных сообщениях. Большинство клеток содержат комплексы фибриллярных структур, которые выполняют опорную, транспортную, сократительную и двигательную функции. Специализированные клетки могут также содержать аналогичные фибриллы, но они отличаются биомеханически.

Для органелл специального назначения характерно соединение микротрубочек в группы, например, триплеты в центриолях, дуплеты в ресничках.

Существуют генетические аномалии числа или расположения дуплетов. Например, врожденный синдром неподвижных ресничек (синдром Картагенера) характеризуется тем, что реснички покровного эпителия дыхательных путей и слизистой оболочки среднего уха неподвижны или малоподвижны. Поэтому мукоцилиарный транспорт резко ослаблен или отсутствует, что ведет к хроническому воспалению дыхательных путей и среднего уха. У таких больных неподвижны также сперматозоиды, так как их хвостовой отдел представлен производным микротрубочек – жгутиком.

Отсутствие связи между периферическими и центральными дуплетами в ресничках сопровождается их неподвижностью. Это может наблюдаться при самой разнообразной патологии:

- а) при инфекционных бронхитах, сопровождающихся иммобилизацией ресничек и отсутствием их движений;
- б) у курильщиков очень часто отмечается неподвижность патологически измененных ресничек, в которых содержится множество дуплетов;
- в) увеличение количества центриолей с образованием «кист ресничек» часто наблюдается в генитальном тракте женщин при хронических воспалительных заболеваниях (гонорея, хламидиоз, уреаплазмоз и др.).

Различные вещества, например, колхицин, алкалоиды барвинка (винбластин, винкристин), сульфидрильные реактивные группы (кокадилат, диамид) могут разрушать микротрубочки. Все эти вещества влияют на митоз, изменяют функции клеток, связанные с микротрубочками.

Микрофиламенты. Актиновые филаменты и миозин обнаружены почти во всех клетках, независимо от того, являются ли они мышечными или немышечными.

Патология микрофиламентов разнообразна по этиологии и патогенезу. Резкое увеличение микрофиламентов находят в эпителии желчных протоков при первичном билиарном циррозе печени. Известно, что циркуляция желчи в печени регулируется микрофиламентозной системой. Однако вопрос о том, первична или вторична аккумуляция микрофиламентов в эпителии билиарной системы, еще не решен.

Увеличение количества микрофиламентов описано в клетках при заживлении ран, а также в опухолях, особенно в зонах инвазии.

Промежуточные филаменты достаточно специализированы в зависимости от типа клеток. Однако, в клетках одного и того же происхождения могут встречаться промежуточные филаменты разного типа. К промежуточным филаментам относятся: цитокератины – в эпителиальных клетках, десмин – в мышечных клетках, виментин – в мезенхимальных клетках, нейрофиламенты – в клетках центральной и периферической нервной системы, глиальные филаменты – в клетках глии.

Патология промежуточных филаментов связана с их накоплением в клетке и наблюдается при образовании алкогольного гиалина (телец Мэллори), болезни Альцгеймера и некоторых формах кардиомиопатий.

Гиалин Маллори (алкогольный гиалин). Известный американский патолог Мэллори в начале века описал в клетках печени при алкоголизме гиалиновые включения неправильной формы, которые носят его имя. Длительное время дискутировался вопрос об их специфичности. Гиалин Мэллори может появляться во многих случаях, но чаще всего при алкогольном циррозе. Экспериментально он был вызван у животных с помощью гризеофульвина (его используют в клинике как антигрибковое средство). В настоящее время накопление промежуточных филаментов является морфологическим маркером хронического алкоголизма.

Болезнь Альцгеймера или «пресенильная» деменция сопровождается образованием фибриллярных масс в нейронах коры головного мозга у пожилых людей. Эти фибриллярные массы окрашиваются как амилоидные субстанции конго-красным и дают двойное лучепреломление в поляризованном свете. Но они всегда выявляются внутриклеточно, в отличие от амилоида, который всегда расположен экстраклеточно. В клинике у таких больных развивается слабоумие.

Кардиомиопатии, связанные с нарушением метаболизма десмина, клинически проявляются прогрессирующей недостаточностью миокарда и характеризуются массивными отложениями в кардиомиоцитах ШИК-негативного материала, состоящего из промежуточных филаментов.

4.6. Патология цитоплазматических включений

Секреторные гранулы. Они представлены в клетках тремя разновидностями – это гранулы экзо-, эндо- или нейросекретов. Важное место в патологии занимает секреция аномальных (больших по объему) секреторных гранул при синдроме Шедиака–Хигачи.

Меланин и меланосомы. Меланин секретируется меланоцитами кожи, специфической функцией которых является синтез меланинового пигмента и образование меланосом. Оба этих процесса независимы, поскольку меланоциты могут содержать меланосомы без меланина. Такие меланоциты встречаются у альбиносов и при локальной депигментации кожи. При ультрафиолетовом облучении в базальных кератиноцитах происходит накопление меланосом над апикальной частью ядра, что формирует своеобразный экран, защищающий генетический аппарат клетки от повреждающего излучения. При альбинизме невозможен синтез меланина вследствие недостаточной полимеризации дериватов ароматических кислых аминов.

Белковые гранулы описаны двух типов. Примером первого типа могут служить белковые гранулы, обычно ацидофильные в световом микроскопе, ШИК-положительные (гликопротеины), наличие которых обусловлено дефицитом α_1 -антитрипсина. Они могут встречаться в клетках печени, почек, в нейронах, в доброкачественных или злокачественных опухолях. α_1 -антитрипсин образуется в печени и ингибирует коллагеназу, а в большинстве тканей – эластазу. При дефиците α_1 -антитрипсина эластаза повреждает легочную ткань, что приводит к развитию эмфиземы.

Примером второго типа служат ацидофильные белковые гранулы, или тельца Леви, наблюдаемые в симпатических нейронах. Они представляют собой удлинённой формы эозинофильные и ШИК-негативные образования и являются типичными для идиопатической болезни Паркинсона.

Тубулоретикулярные включения располагаются в эндоплазматическом ретикулуме и образуют ячейки из анастомозирующих между собой неправильных трубочек. Они впервые были обнаружены

в гломерулярных капиллярах почек при аутоиммунном заболевании – диссеминированной красной волчанке. Эти включения имеют сходство с некоторыми вирусными включениями, например, с миксовирусами. Имеется гипотеза, что тубулоретикулярные включения имеют вирусное происхождение. Они выявляются в коже, в почках, в лимфоцитах при различных повреждениях – склеродермии, идиопатической пурпуре, синдроме Гудпасчера, при злокачественных лимфомах. Их можно воспроизвести экспериментально при помощи 5-бром-деоксиуридина в культуре лимфоцитов. Этот препарат используется в антивирусной терапии и может демаскировать латентный вирус.

4.7. Ультраструктурная патология системы хранения, воспроизведения, передачи и реализации генетической информации клетки

Данная функциональная система структурно представлена единственной органеллой – ядром.

Сублетальные альтерации ядра

Конденсация и маргинация хроматина – накопление хроматина под мембраной ядра в виде регулярной ленты или маленьких глыбок. При этом ядро несколько уменьшено в объеме. Конгломерат хроматина появляется в результате снижения рН клеток при усиленном гликолизе. Этот процесс представляет собой непосредственный ответ на разнообразную агрессию.

Изменение ядерной мембраны. Вакуоли и псевдовакуоли. Известно, что ядерная мембрана состоит из двух липопротеидных пластинок, в которых имеются поры или округлые отверстия. Внутренняя пластинка гладкая, наружная покрыта рибосомами и является производным эндоплазматического ретикулаума.

В условиях патологии в ядрах могут появляться истинные вакуоли и псевдовакуоли.

При воздействии ряда повреждающих факторов эта мембрана может становится прерывистой, например, при дилатации перинуклеарных цистерн, либо образовывать локальные пузырьки путем инвагинации внутреннего листка ядерной мембраны, например, в ответ на действие радиации. Это и есть истинные внутриядерные вакуоли.

Псевдовакуоли формируются путем внутриядерной инвагинации цитоплазмы и содержат различные частицы, органеллы, в частности рибосомы. Они характерны для некоторых типов клеток, таких как менингеальные, шванновские, невусные и т.д., а также выявляются в опухолевых клетках. Псевдовакуоли обнаруживаются в гепатоцитах при различных метаболических нарушениях.

Внутриядерные включения. Различают истинные включения и псевдовключения.

Истинные включения представлены некоторыми вирусами. *Псевдовключения* представляют собой частицы гликогена (в ядрах гепатоцитов при сахарном диабете), а также сферические, линейные, фибриллярные структуры, природа которых не всегда известна. В глиальных клетках фибриллярные структуры выявляются после воздействия гидроксида алюминия $Al(OH)_3$. Появление сферических тел связано с повышенным синтезом протеинов и накоплением фибриллярных структур. Сложные структуры появляются в ядрах гепатоцитов и эпителиальных клеток канальцев почек после воздействия тяжелых металлов (Pb и Vi).

Летальные повреждения, как уже было отмечено, являются необратимыми.

Различают *три типа необратимых* морфологических изменений ядра: пикноз, кариорексис и кариолизис.

Пикноз. Неблагоприятным исходом обратимой конденсации и маргинации хроматина под ядерной оболочкой может быть обратимая тотальная его конденсация по всей площади ядра. Тогда ядро становится гомогенным, интенсивно базофильно окрашенным и сморщенным – это и есть пикноз. Нити хроматина конденсируются в результате действия ДНК-азы и лизосомальных катепсинов и их деструкция наступает достаточно быстро.

Кариорексис (rhexis – разрыв). Это раскалывание конденсированного хроматина, обычно на небольшие по объему, неправильной формы фрагменты, которые могут находиться на внутренней поверхности ядерной мембраны, если она сохранена или располагаться в цитоплазме при ее деструкции.

Кариолизис (lysis – растворение, расплавление) – это вид летального повреждения ядра, при котором хроматин тотально дезинтегрирован и не окрашивается. Создается впечатление, что ядро лишено хроматина, исчезающего вследствие абсорбции окружающей цитоплазмой.

Считают, что кариопикноз, кариорексис и кариолизис существуют как последовательные стадии деструкции ядра. В действительности, очень часто, но не постоянно, кариорексис может наблюдаться без пикноза и кариолизис может не наступить, если клетка умрет тотчас после пикноза или кариорексиса, а фрагменты хроматина при этом элиминируются наружу.

Различают следующие виды альтераций митоза:

1. Аномалии митотического ритма. Митотический ритм, обычно адекватный потребности восстановления стареющих, десквамированных, погибших клеток, в условиях патологии может быть изменен. Замедление ритма наблюдается в стареющих или мало-васкуляризированных тканях, увеличение ритма – в тканях при разных видах воспаления, гормональных воздействиях, в опухолях и др.

2. Аномалии развития митозов. Некоторые агрессивные агенты, действуя на фазу S, замедляют синтез и дубликацию ДНК. К ним относятся ионизирующая радиация, различные метаболиты (метатрексат, меркапто-6-пурин, флюоро-5-урацил, прокарбозин и др.). Их используют для противоопухолевой химиотерапии. Другие агрессивные агенты действуют на фазу M и препятствуют образованию ахроматического веретена. Они изменяют вязкость плазмы, не расщепляя нити хромосом. Такое цитофизиологическое изменение может повлечь за собой блокаду митоза в метафазу, а затем – острую смерть клетки. Такие некрозы часто наблюдаются в опухолевой ткани, в очагах некоторых воспалений. Их можно вызвать при помощи подофиллина, который применяется при лечении злокачественных новообразований.

3. Аномалии морфологии митозов. При воспалении, действии ионизирующей радиации, химических агентов и особенно в злокачественных опухолях обнаруживаются морфологические аномалии митозов. Они связаны с тяжелыми метаболическими изменениями клеток и могут быть обозначены как «абортивные митозы». Примером такой аномалии служит митоз с аномальным числом и формой хромосом; трех-, четырех- и мультиполярные митозы.

4. Многоядерные клетки. Клетки, содержащие множество ядер, встречаются и в нормальном состоянии, например: остеокласты, мегакариоциты, синцитиотрофобласты. Но они встречаются часто и в условиях патологии, например: клетки Ланханса при туберкулезе, гигантские клетки инородных тел, множество опухолевых клеток. Цитоплазма таких клеток содержит гранулы или вакуоли, число ядер

может колебаться от нескольких единиц до нескольких сотен, а объем отражен в названии – гигантские клетки. Происхождение их вариабельно: эпителиальные, мезенхимальные, гистиоцитарные. Механизм формирования гигантских многоядерных клеток различен. В одних случаях их образование обусловлено слиянием мононуклеарных клеток, в других оно осуществляется благодаря делению ядер без деления цитоплазмы. Считают также, что их образование может быть следствием некоторых аномалий митоза после облучения или введения цитостатиков, а также при злокачественном росте.

5. Изменения ядрышек. В нормальных условиях размеры и структура ядрышек в большинстве случаев адекватны интенсивности клеточного белкового синтеза. В условиях патологии (например, в опухолевых клетках) высокая функциональная (секреторная) активность клетки часто сопровождается увеличением объема, а иногда и количества ядрышек с их вакуолизацией. В этих случаях говорят о ядрышковой гидропии (или гидропическом ядрышке).

Дезинтеграция (сепарация) ядрышковых структур на гранулы и фибриллы РНК отражает нарушение функционального состояния как ядрышек, так и клетки, и встречается при действии различных агентов, таких как актиномицин, афлатоксин, ионизирующая радиация и сопровождается изменением синтеза РНК.

Вопросы для самопроверки

1. Какова этиология повреждения плазматической мембраны?
2. Перечислите ультраструктурные признаки повреждения плазматической мембраны.
3. Охарактеризуйте морфологические признаки повреждения системы промежуточного обмена клетки.
4. Какова этиология повреждения митохондрий?
5. Охарактеризуйте ультраструктурные признаки повреждения системы энергообеспечения клетки.
6. Охарактеризуйте ультраструктурные признаки повреждения мембранных и немембранных органелл.
7. Охарактеризуйте ультраструктурные признаки повреждения опорно-двигательного аппарата клетки.
8. Охарактеризуйте ультраструктурные признаки сублетальных альтераций ядра.
9. Охарактеризуйте ультраструктурные признаки летальных альтераций ядра.
10. Перечислите морфологические признаки нарушения митоза.
11. Охарактеризуйте ультраструктурные признаки патологии ядрышек.

Глава 5

Сублетальные повреждения клетки

Дистрофия (от *дис* – нарушение, *трофика* – питание) – патологический процесс, в основе которого лежит нарушение тканевого (клеточного) обмена, ведущее к структурным изменениям.

В морфологическом отношении дистрофии характеризуются:

1. Появлением в клетке или строме веществ, которых в норме нет или содержится мало.
2. Исчезновением из клеток и тканей присущих для них веществ.

Непосредственной *причиной дистрофий* являются нарушения трофики клеток различных тканей.

Выделяют:

1. Расстройства ауторегуляции. При этом развивается энергетический дефицит, что приводит к нарушению функциональной активности ферментных процессов, т.е. ферментопатии. Различают ферментопатии приобретенные и наследственные (тезауризмозы).
2. Нарушение функции транспортных систем (кровь, лимфа, микроциркулярное русло, интерстициальная ткань), обуславливающие развитие гипоксии (ведущее звено в патогенезе циркуляторных дистрофий).
3. Нарушение регуляции нервной и эндокринной систем.

Классификация дистрофий

1. Паренхиматозные – в отношении высокоспециализированных клеток.
2. Стромально-сосудистые.
3. Смешанные белковые (диспротеинозы).
4. Жировые (липидозы).
5. Углеводные.
6. Минеральные.

Следует особо отметить, что переход одного вида паренхиматозных дистрофий в другие исключается. Возможно лишь сочетание разных видов дистрофий.

Морфогенетические механизмы дистрофий

1. Инфильтрация – избыточное проникновение продуктов обмена из крови и лимфы в клетки или межклеточное пространство. Последующее их накопление обусловлено недостаточностью ферментных систем, метаболизирующих эти продукты. Таковы, например, инфильтрация грубодисперсным белком эпителия проксимальных канальцев почек при нефротическом синдроме; инфильтрация холестерином и липопротеидами интимы аорты и крупных артерий при атеросклерозе.

2. Декомпозиция (от лат. decompositio – перестройка) – изменение ультраструктур, макромолекул и комплексных (белково-жироуглеводных и минеральных) соединений клеточных и тканевых систем, ведущих к нарушению тканевого (клеточного) метаболизма и накоплению продуктов нарушенного обмена в ткани (клетке). Таковы жировая дистрофия кардиомиоцитов при дифтерийной интоксикации, фибриноидное набухание соединительной ткани при ревматических болезнях. Непосредственными причинами такой перестройки является нарушение баланса питательных веществ, метаболитов и продуктов обмена, гипоксия и интоксикация, изменение температуры (лихорадка, простуда), нарушение кислотно-щелочного равновесия (ацидоз, реже алкалоз), окислительно-восстановительного и электролитного потенциала клеток и тканей. В результате изменений основных параметров клеточно-тканевых систем (рН, состояния АТФ-системы и др.) сложные биологические соединения клеточных органелл и макромолекул либо видоизменяются, либо распадаются на более простые соединения, которые становятся доступными для гистохимического исследования. Свободные белки гидролизуются с участием ферментов лизосом или подвергаются денатурации. При этом наряду с первичным повреждением ультраструктур могут возникать вторичные процессы (например, образование сложных соединений типа амилоида, гиалина и т.д.).

3. Извращенный синтез – синтез в ткани (клетке) веществ, не встречающихся в них в норме. К ним относятся: синтез аномального белка амилоида в клетке и аномальных белково-полисахаридных комплексов амилоида в межклеточном веществе; синтез белка

алкогольного гиалина гепатоцитом; синтез гликогена в эпителии узкого сегмента нефрона при сахарном диабете. Измененный синтез каких-либо соединений выражается в усиленном или уменьшенном образовании их с накоплением или обеднением и утратой в тканях, например гликогена, жира, кальция и др. («болезни недостаточности»). Возможен «извращенный» (патологический) синтез с появлением и накоплением в тканях соединений, не свойственных им в условиях нормального обмена, например синтез необычного белка амилоида, гликогена в эпителии почек, кератина в эпителии слезной железы, патологических пигментов и др.

4. Трансформация (от лат. *transformatio* – превращение) – процесс химического преобразования соединений и образование продуктов одного вида обмена из общих продуктов, которые идут на построение белков, жиров, углеводов. Такова, например, трансформация компонентов жиров и углеводов в белки, белков и углеводов в жиры, повышенный синтез гликогена из глюкозы и т.д., с избыточным накоплением вновь образованных соединений.

Инфильтрация и декомпозиция являются ведущими морфогенетическими механизмами дистрофий и часто являются последовательными стадиями в их развитии. Однако в некоторых органах и тканях в связи с их структурно-функциональными особенностями преобладает какой-либо один из морфогенетических механизмов (инфильтрация – в эпителии почечных канальцев, декомпозиция – в клетках миокарда), что позволяет говорить об ортологии (от греч. *orthos* – прямой, типичный) дистрофии.

Морфологическая специфика дистрофий

При изучении дистрофий на разных уровнях организации живой материи – ультраструктурном, клеточном, тканевом и органном, морфологическая специфика дистрофий проявляется неоднозначно. Ультраструктурная морфология дистрофий обычно не имеет какой-либо специфики. Она отражает не только повреждение органелл, но и их репарацию (*внутриклеточная регенерация*). Вместе с тем возможность выявления в органеллах ряда продуктов обмена (липиды, гликоген, ферритин) позволяет говорить об ультраструктурных изменениях, характерных для того или иного вида дистрофий. Характерная морфология дистрофий выявляется, как правило, на тканевом и клеточном уровнях, причем для доказательства связи дистрофии с нарушениями того или иного вида обмена требуется

применение *гистохимических методов* исследований. Без установления качества *продукта нарушенного обмена* нельзя *верифицировать тканевую дистрофию*, т.е. отнести ее к белковым, жировым, углеводным или другим дистрофиям. Изменения органа при дистрофии (размер, цвет, консистенция, структура на разрезе) в одних случаях представлены исключительно ярко, в других – отсутствуют, и лишь *микроскопическое исследование* позволяет выявить их специфичность. В ряде случаев можно говорить о системном характере изменений при дистрофии (системный гемосидероз, системный мезенхимальный амилоидоз, системный липоидоз).

5.1. Белковые дистрофии

Паренхиматозные дистрофии (диспротеинозы) – белковые дистрофии, которые характеризуются *нарушением обмена цитоплазматических белков, находящихся в свободном или связанном состоянии*.

Необходимо напомнить, что связанные белки входят, например, в состав липопротеидных комплексов мембран клеток. Свободные белки представлены, например, ферментами.

Белковые дистрофии сопровождаются изменением:

- физико-химического состояния белков, что связано с появлением в цитоплазме белковых включений;
- нарушением водно-солевого (электролитного) обмена в цитоплазме;
- изменением коллоидно-осмотического давления, что вызывает гидратацию клетки.

Паренхиматозные дистрофии морфологически представлены:

- зернистой;
- гиалиново-капельной;
- гидропической;
- роговой.

Зернистая дистрофия, или мутное набухание отражает нарушение коллоидных свойств и ультраструктурной организации клеток с выявлением белка *в виде зерен*. Это самый частый вид белковых дистрофий.

Причины: инфекционные и инвазионные болезни, неполноценное кормление и интоксикации, расстройства крово- и лимфообращения и другие патогенные факторы.

Патогенез данного вида дистрофий достаточно сложен. Считается, что ведущим механизмом данного сублетального повреждения является *декомпозиция*, в основе которой лежит недостаточность АТФ-системы, связанная с гипоксией, действием токсических веществ на ферменты окислительного фосфорилирования (ферментопатия). В результате этого снижается окислительно-восстановительный потенциал клеток, накапливаются недоокисленные и кислые (ацидоз), реже щелочные (алкалоз) продукты обмена, увеличиваются онкотическо-осмотическое давление и проницаемость мембран. Расстройство электролитного и водного обменов сопровождается набуханием белков клеток, нарушением степени дисперсности коллоидных частиц и устойчивости коллоидных систем, особенно в митохондриях. При этом возрастает активность гидролитических ферментов лизосом. Гидролазы разрывают внутримолекулярные связи путем присоединения молекул воды, вызывая перестройку комплексных соединений и макромолекул. Адсорбция каких-либо токсических веществ в липопротеидных и гликопротеидных комплексах вызывает также их перестройку и распад. Освобождающийся белок, а затем и другие компоненты комплексных соединений (жир и др.) укрупняются, а будучи в изоэлектрическом состоянии, коагулируют с появлением зерен. При этом, возможно, нарушается синтез белка цитоплазмы. Наряду с декомпозицией появление зернистости связано также с патологической трансформацией углеводов и жиров в белки, инфильтрацией и резорбцией чужеродных для организма белков (парапротеидов), приносимых током крови (диспротеинемия).

Морфологические признаки зернистой дистрофии

Гистологические признаки зернистой дистрофии наиболее ярко выражены в печени, почках, миокарде, а также в скелетных мышцах (поэтому ее называют еще паренхиматозной). Отмечают неравномерное увеличение объема эпителиальных клеток и мышечных волокон, сдавливающих капилляры, набухание и помутнение цитоплазмы, сглаженность и исчезновение тонкой структуры (щеточной каемки железистого эпителия, поперечной исчерченности в мышечной ткани и т.д.), появление и накопление в цитоплазме мелкой ацидофильной зернистости белковой природы. При этом границы

клеток и очертания ядер различимы с трудом. Иногда цитоплазма приобретает пенный вид, некоторые клетки отделяются от базальной мембраны и друг от друга (дискомплексація). Под воздействием слабого раствора уксусной кислоты или щелочи цитоплазма просветляется, ядро становится вновь заметным. Наряду с растворимостью в слабых кислотах и щелочах наличие белка в зернах определяют гистохимическими методами, а также с помощью электронного микроскопа.

Электронно-микроскопически зернистая дистрофия характеризуется набуханием и округлением митохондрий, расширением цистерн и трубочек цитоплазматической сети. Митохондрии увеличиваются, мембраны их растягиваются, расслаиваются, кристы неравномерно утолщаются и укорачиваются, структурные белки митохондрий растворяются с просветлением матрикса и появлением прозрачных вакуолей (вакуолизация митохондрий) или набухают и укрупняются. Распадается также белково-синтезирующий аппарат клетки (полисомы, рибосомы).

Макроскопически пораженные органы увеличены в объеме, дрябловатой консистенции, малокровны, на разрезе ткань выбухает за пределы капсулы, поверхность разреза тусклая, печень и почки серовато-коричневого цвета со сглаженным рисунком, а мышечная ткань (миокард, скелетные мышцы) напоминает ошпаренное кипятком мясо.

Клиническое значение зернистой дистрофии заключается в том, что нарушаются и могут изменяться качественно функции пораженных органов (сердечная слабость при инфекционных болезнях, альбуминурия при поражении почек и т.д.).

Исход зависит от многих причин. Зернистая дистрофия относится к числу обратимых процессов, но если ее причины не устранены, то на высоте развития она может переходить в более тяжелый патологический процесс с исходом в коагуляционный некроз.

Дифференциальная диагностика. Зернистую дистрофию необходимо отличать от физиологического синтеза белков в клетке с накоплением белковой зернистости, связанной с нормальной жизнедеятельностью организма (например, образование гранул секрета в железистом органе) или физиологической резорбцией белка клеткой (например, в почечных канальцах проксимального сегмента). От посмертного изменения органов (трупной тусклости) этот прижизненный процесс отличается ясно выраженным увеличением размеров клетки и органов.

Гиалиново-капельная дистрофия (от греч. hyalos – стекло-видный, прозрачный), характеризуется появлением в цитоплазме прозрачных оксифильных белковых капель.

Причины: острые и хронические инфекции, интоксикации и отравления (сулемой, солями хрома, урана и т.д.); кроме того, дистрофия может быть результатом аллергических процессов после предварительной сенсибилизации белками. Ее отмечают также при хронических катарах желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря, в актиномикозах и опухолях.

Патогенез. В патологических условиях происходит глубокая денатурация липопротеидов цитоплазмы с выпадением грубой дисперсной фазы вследствие потери белком гидрофильных свойств. В других случаях возможны резорбция и патологическая инфильтрация клетки грубодисперсными чужеродными для организма белками – парапротеидами, поступающими из крови.

Морфологические признаки гиалиново-капельной дистрофии

Гистологические изменения встречаются в железистых органах (печень и др.), опухолях, мышечной ткани, а также в очагах хронического воспаления, но особенно частот – в эпителии канальцев почек. При этом в цитоплазме видны более или менее однородные, полупрозрачные капли белка, окрашивающиеся кислыми красителями (например, эозином). По мере накопления капель и слияния их между собой они могут полностью заполнять клетку. Наиболее тяжелые изменения бывают при гломерулонефритах и белковом нефрозе в эпителии извитых канальцев. Подобные же изменения возникают в эпителии надпочечников и бронхов. В хронически воспаленных тканях в плазмочитах находят так называемые русселевские, или фуксинофильные, тельца в виде крупных гомогенных, иногда слоистых гиалиновых шаров, которые интенсивно красятся фуксином и после распада клеток лежат свободно в ткани.

Электронно-микроскопически отмечают появление гиалиновых капель и вакуолей в цитоплазме, набухание и распад митохондрий, исчезновение полисом и рибосом, разрыв цистерн сети и др.

Макроскопически гиалиново-капельную дистрофию не диагностируют.

Клиническое значение гиалиново-капельной дистрофии в том, что она отражает резко выраженную недостаточность органа, в частности почек.

Исход. В связи с необратимой денатурацией плазменного белка гиалиново-капельная дистрофия протекает с исходом в некроз.

Гидропическая (вакуольная) дистрофия – нарушение белково-водноэлектролитного обмена клетки с высвобождением внутри клеток воды.

Причины: инфекционные болезни (ящур, оспа, вирусный гепатит и др.), воспалительная инфильтрация тканей, физические, химические и острые токсические воздействия, вызывающие гипоксию и развитие отека, болезни обмена веществ (белковая недостаточность, солевое голодание, гиповитаминозы, например пеллагра, и др.), а также хронические интоксикации и истощения (хронические гастроэнтериты, колиты и др.).

Патогенез. В результате снижения окислительных процессов, недостатка энергии и накопления недоокисленных продуктов обмена связанная вода не только освобождается и задерживается в клетке (интрацеллюлярная вода), но и поступает из тканевой жидкости в клетку (экстрацеллюлярная вода) в связи с повышением коллоидно-осмотического давления и нарушением проницаемости клеточных мембран. При этом ионы калия выходят из клетки, в то время как ионы натрия усиленно проникают в нее вследствие нарушения процессов осмоса, связанных с «ионным насосом». Биохимическая сущность дистрофий заключается в активизации гидролитических ферментов лизосом (эстераз, глюкозидаз, пептидаз и др.), которые разрывают внутримолекулярные связи путем присоединения воды, вызывая гидролиз белков и других соединений.

Морфологические признаки гидропической дистрофии

Гистологические изменения часто устанавливают в эпителиальной ткани кожного покрова, печени, почек, надпочечников, в нервных клетках, мышечных волокнах и лейкоцитах. В них наблюдают признаки зернистой дистрофии, частичного цитолиза с образованием в цитоплазме вакуолей (вакуольная дистрофия), наполненных жидкостью, содержащей белок и ферменты. Иногда белок цитоплазматической жидкости свертывается под влиянием солей кальция. Дальнейшее увеличение гидратации клетки вызывают выраженный внутриклеточный отек, развитие которого может привести к кардиоцитолузу. Клетка при этом увеличивается, ядро и цитоплазма растворяются, сохраняется лишь ее оболочка. Клетка приобретает вид баллона (баллонная дистрофия). Электронно-микроскопически

отмечают расширение и разрыв цистерн и трубочек ЭПС, набухание и лизис митохондрий, рибосом и других органелл.

Макроскопически органы и ткани изменяются мало, за исключением отечности и бледности их. Вакуольную дистрофию определяют только под микроскопом.

Клиническое значение гидропической дистрофии состоит в том, что понижаются функции пораженного органа.

Исход. Вакуольная дистрофия обратима при условии, если нет полного растворения цитоплазмы клетки. При сохранении ядра и части цитоплазмы нормализация водно-белкового и электролитного обменов приводит к восстановлению клетки. При значительном разрушении органелл с развитием выраженного отека (баллонной дистрофии) наступают необратимые изменения (колликвационный некроз).

Дифференциальная диагностика. Вакуольную дистрофию необходимо отличать от жировой, используя гистохимические методы определения жира, так как в процессе изготовления гистопрепаратов с применением растворителей (спирта, эфира, ксилола, хлороформа) жировые вещества извлекаются и на их месте также появляются вакуоли.

Роговая дистрофия или патологическое орговение – избыточное (гиперкератоз) или качественно нарушенное (паракератоз, гипокератоз) образование рогового вещества. Кератин окрашивается эозином в розовый цвет, а пикрофуксином по Ван Гизону – в желтый. Он обладает осмиофильностью и высокой электронной плотностью.

Причины: нарушение обмена веществ в организме – белковая, минеральная (недостаток цинка, кальция, фосфора) или витаминная недостаточность (гиповитаминоз А, особенно у птиц, крупного рогатого скота и свиней, пеллагра и др.); инфекционные болезни, связанные с воспалением кожи (дерматофитозы, чесотка, парша и др.); физические и химические раздражающие воздействия на слизистые оболочки и кожу; хроническое воспаление слизистых оболочек; иногда наследственные заболевания (ихтиоз – образование роговых наслоений на коже, напоминающих рыбью чешую или панцирь черепахи). Избыточное образование рога наблюдают в бородавках, канкроиде (ракоподобной опухоли) и дермоидных кистах.

Патогенез роговой дистрофии связан с избыточным или нарушенным синтезом керотина в эпидермисе кожи и в ороговевшем

эпителии слизистых оболочек. Образование рогового вещества в слизистых оболочках пищеварительного тракта, верхних дыхательных путей и половых органов сопровождается заменой железистого эпителия ороговевающим плоским многослойным.

Паракератоз (от греч. para – около, keratos – роговое вещество) выражается в утрате способности клеток эпидермиса вырабатывать кератогиалин.

Морфологические признаки роговой дистрофии

Гистологически при паракератозе выявляют утолщение эпидермиса в результате гиперплазии клеток мальпигиевого слоя и избыточного накопления рогового вещества. В слизистых оболочках кожного типа и в эпидермисе кожи возможно сосочковое утолщение эпидермиса из-за гиперплазии слоя шиповидных клеток. Такие поражения называют *акантозом* (от греч. Akantha – шип, игла).

При пара- и гипокератозе выражена атрофия зернистого слоя, роговой слой рыхлый, с дискомплексированными клетками, имеющими палочковидные ядра (неполное ороговение).

Макроскопически в местах патологического ороговения (распространенного или местного) кожа утолщена, с избыточным разрастанием рогового слоя. Она утрачивает эластичность, становится шероховатой и жесткой, образуются сухие утолщения и мозоли. При паракератозе роговой слой утолщен, рыхлый, с повышенным слущиванием роговых чешуек, иногда выпадением волос. У взрослых животных, особенно у молочных коров, отмечают неправильный рост копытного рога, который утрачивает глазурь и растрескивается.

При лейкоплакии (от греч. leukos – белый, plax, axos – плита) на слизистых оболочках образуются различного размера очаги ороговевающего эпителия в виде возвышающихся тяжей и бляшек серо-беловатого цвета.

Клиническое значение патологического ороговения связано с развитием инфекционных осложнений. Лейкоплакия может стать источником развития эпителиальных опухолей (папиллом, реже рака).

Исход роговой дистрофии зависит от течения основной болезни. При устранении причины, вызывающей патологическое ороговение, поврежденная ткань может восстанавливаться. Новорожденные животные, страдающие ихтиозом, обычно погибают в первый день жизни.

Исходом данных видов дистрофий является **некроз**.

Исходом зернистой и гиалиново-капельной дистрофии является коагуляционный фокальный или коагуляционный тотальный некроз.

Исходом гидротической дистрофии является колликвационный фокальный (баллонная дистрофия) или колликвационный тотальный некроз.

Механизм развития того или иного *диспротеиноза* основывается на анализе *особенностей функционирования субклеточных систем* или клеточных коопераций, обеспечивающих *специализированную функцию органов*. Это удобно рассмотреть на примере клеток следующих органов:

Почки. Развитие *гиалиново-капельной и гидротической дистрофии нефроцитов связывают с инфильтрацией*. Клинический признак дистрофии – *нефротический синдром*:

- массивная протеинурия с отёками;
- гипо- и диспротеинурия;
- гипохолестеринемия;
- гиперлиппротеидемия.

Локус повреждения – мембранно-ферментные системы нефроцита, ответственного за реабсорбцию белка и воды.

Патогенез. Для понимания патогенеза необходимо помнить, что:

1. В норме *реабсорбция белка* осуществляется с помощью вакуолярно-лизосомной системы нефроцитов (система переваривания фильтрующегося белка в норме и его утилизация).
2. Реабсорбция *воды и Na⁺* связана с базальным лабиринтом и обеспечивается главным образом Na/K-зависимыми АТФ-азами.

При гиалиново-капельной дистрофии нефроцитов накопление белковых включений в цитоплазме и ее деструкция обусловлены *несостоятельностью вакуолярно-лизосомального аппарата реабсорбции белка в условиях повышения порозности гломерулярного фильтра* при нефротическом синдроме. На ультраструктурном уровне гиалиновые включения представляют собой заполненные белками, «задыхающиеся» и распадающиеся лизосомы, что определяет высвобождение их ферментов и вторичную деструкцию клеток.

Гидропическая дистрофия нефроцитов обусловлена недостаточностью *системы базального лабиринта*, который в тех же условиях повышения порозности гломерулярной базальной мембраны переполняется поступающей в клетки водой и «поднимается» к щёточной каёмке (от базального к апикальному полюсу клетки), разрушая мембраны и образуя баллонные структуры – гидропическая дистрофия становится баллонной (фокальный колликвационный некроз).

Печень. Гидропическая дистрофия гепатоцитов. При морфологическом анализе особенностей функционирования гепатоцитов необходимо руководствоваться обеспечением специализации функций данного органа.

Печень выполняет около 1000 различных функций. Вместе с тем, её главными функциями являются *белоксинтетическая и антитоксическая*.

Гепатоциты, согласно выполняемым ими функциям, структурно детерминированы:

- *темные* гепатоциты *периферии* долек богаты ультраструктурами синтеза;
- *светлые* гепатоциты *центров* долек – ультраструктурами детоксикации и гидролиза.

При воздействии на печень, например вируса *гепатита В* – реагируют темные гепатоциты. При этом их дистрофия отражает разные по сути процессы: *гидропическая дистрофия темных* гепатоцитов обусловлена *извращением белковосинтетической функции*, подчиненной репродукции вируса. Та же *гидропическая дистрофия светлых* гепатоцитов связана с *недостаточностью системы детоксикации*.

При паренхиматозных диспротеинозах могут появляться в гепатоцитах гиалино-подобные включения, т.е. развивается процесс, сходный с гиалиново-капельной дистрофией. Среди этих включений наибольший интерес представляют *алкогольный гиалин* (тельца Маллори). Его чаще находят в гепатоцитах при остром алкогольном гепатите, а также при первичном билиарном циррозе печени, гепатоме, холестазе. Эти тельца располагаются обычно в виде ацидофильных глыбок или сетчатых масс. Электронная микроскопия подтверждает фибриллярное строение этого белка, который является продуктом синтеза гепатоцитов и представляет собой **кератогиалин**.

Алкогольный гиалин определяет ряд реакций, как в печени, так и за ее пределами, что обуславливается рядом его свойств. Он обладает:

- хемотаксическими свойствами (определяет лейкотаксис, поэтому окружен полиморфноядерными лейкоцитами. Это характерный признак острого алкогольного гепатита). Алкогольный гиалин оказывает цитолитическое действие на гепатоциты, что ведет к развитию в печени «склерозирующего гиалинового некроза»;
- коллагенообразующий фактор (определяет хроническое прогрессирующее течение алкогольного гепатита и развитие цирроза);
- иммунные свойства (участвует в гуморальных и клеточных иммунных реакциях, что ведет к развитию системных патологий). Антиген алкогольного гиалина обнаруживается в составе циркулирующих иммунных комплексов, что вызывает развитие иммуннокомплексного поражения почек, приводящего к гломерулонефриту.

Наследственные паренхиматозные диспротеинозы

Наследственные паренхиматозные диспротеинозы обусловлены нарушением внутриклеточного метаболизма аминокислот и представлены:

- цистинозом;
- тирозинозом;
- фенилширвиноградной олигофренией (фенилкетонурией).

Обычно при данном патологическом процессе поражаются печень, почки, селезенка, костный мозг, ЦНС.

5.2. Жировые дистрофии

Жировые дистрофии или паренхиматозные липидозы, или паренхиматозные жировые дистрофии, характеризуются нарушением обмена жиров в цитоплазме. Морфологически проявляются увеличением их количества в клетках, где они встречаются в нормальных условиях, или появлением их там, где они обычно не встречаются, с образованием жиров необычного химического состава. Чаще в клетках накапливаются нейтральные жиры.

Термином «липиды», как известно, обозначают все жиры, включая сложные лабильные жиробелковые комплексы – липоиды, составляющие основу мембранных структур клетки. Помимо липоидов, к липидам относят и нейтральные жиры, являющиеся сложными эфирами жирных кислот и глицерина.

Преобладание морфогенетического механизма при паренхиматозном липидозе зависит от причины, вызвавшей дистрофию, и структурно-функциональных особенностей органа. Однако в большинстве случаев бывает трудно выделить главный из них, так как отмечаются смена одного морфогенетического механизма другим, либо их сочетания.

Жировая дистрофия развивается чаще всего в таких жизненно-важных органах как почки, печень и сердце. Причинами развития жировой дистрофии могут быть инфекции, в частности туберкулез, дифтерия или сепсис любого происхождения, интоксикация, гипоксия, определенную роль играет белковая недостаточность и состояния гипо- или авитаминоза и др.

Печень. В печени жировая дистрофия может развиваться за счет двух механизмов – инфильтрации и трансформации. Так, при белковой недостаточности или при интоксикации происходит нарушение образования ферментов липидного обмена или их блок, что приводит к невозможности метаболизировать липиды и их накопление в клетке – жировая дистрофия развивается путем инфильтрации. В ряде случаев дистрофия развивается путем трансформации – перехода обмена веществ на жировой путь, что особенно ярко наблюдается при сахарном диабете, алкогольной интоксикации и ожирении. О жировой дистрофии печени, которая по сравнению с другими липидозами паренхиматозных органов встречается особенно часто, говорят в тех случаях, когда жир, преимущественно нейтральный, содержит более 50% гепатоцитов. Выделяют 3 стадии жировой печени:

- «чистая» жировая печень;
- жирная печень с мезенхимальной реакцией;
- фиброз и цирроз печени.

Непосредственной причиной накопления нейтральных жиров в печени является дезорганизация ферментативных процессов на том или ином этапе обмена липидов, которая проявляется в следующих ситуациях:

1. При чрезмерном поступлении в клетку жирных кислот или повышенном их синтезе в гепатоцитах, что создает относительный дефицит ферментов.
2. При воздействии на клетку токсичных веществ, блокирующих окисление жирных кислот, синтез апопротеинов.

3. При недостаточном поступлении в гепатоциты аминокислот, необходимых для синтеза фосфолипидов и липопротеидов.

Из сказанного следует, что жировая дистрофия печени может развиваться в следующих случаях:

- 1) при состояниях, для которых характерен высокий уровень жирных кислот в плазме крови, – алкоголизм, сахарный диабет, общее ожирение и др.;
- 2) при воздействии на гепатоциты токсичных веществ – этанола, четыреххлористого углерода, фосфора и др.;
- 3) при нарушении питания вследствие недостатка белка в пище (алипотропное ожирение печени) или заболеваний ЖКТ;
- 4) при генетических дефектах ферментов, участвующих в жировом обмене – наследственные липидозы.

Алкоголизм. Установлено, что среди др. причин развития жировой дистрофии печени этанолу отводится от 30 до 50%. Этанол усиливает мобилизацию жира из депо, увеличивает синтез жирных кислот в гепатоцитах, усиливает этерификацию жирных кислот до триглицеридов, снижает уровень окисления жирных кислот, уменьшает синтез и освобождение липопротеидов, а также проницаемость клеточной мембраны гепатоцита в связи с усилением синтеза и накоплением холестерина.

Отложения жира в алкогольной печени могут быть очаговыми и диффузными. В случае диффузного ожирения алкогольная печень увеличивается в размерах, дряблая, охряно-желтая.

При гистологических исследованиях, в зависимости от размеров жировых капель различают:

- а) мелкокапельную;
- б) среднекапельную;
- в) крупнокапельную жировую дистрофию гепатоцитов.

Третья – крайняя степень выраженности дистрофии. При этом ядро гепатоцита оттесняется к наружной мембране клетки, ободок цитоплазмы, свободный от жировых включений, остается структурно и функционально сохранным. При электронном микрокопировании органеллы его мало изменены, в нем повышено содержание гликогена, РНК и активность ферментов гликолиза, пентозного шунта, дезаминирования; отмечается достаточно высокая активность

сукцинатдегидрогеназы. Авторадиография подтверждает сохранение синтетических процессов в ожиревших гепатоцитах.

Исход алкогольной жировой печени (алкогольного стеатоза печени) зависит от того, прекратит ли больной употребление алкоголя. На основании результатов исследования повторных биоптатов печени у больных алкоголизмом показано, что при полной абстиненции жир исчезает из печени через 2–4 недели, а в случае прогрессирования алкогольного стеатоза идет формирование цирроза печени, при этом большое значение имеют повторные атаки острого алкогольного гепатита.

Сахарный диабет (СД). Жировая дистрофия печени у больных СД встречается в 50–70% случаев, причем выраженность стеатоза коррелирует с возрастом (при юношеской форме СД жировая печень встречается редко), массой тела больных и тяжестью кетоацидоза. Развитие стеатоза печени при СД обусловлено усиленными: мобилизацией жира из жировых депо, транспортом их в печень, нарушением синтеза фосфолипидов и окисления жирных кислот.

Усиленный липолиз обусловлен недостатком инсулина, который является антилиполитическим гормоном. При этом липолитические гормоны «берут верх» над антилиполитическими.

В результате липолиза в крови увеличивается содержание жирных кислот, печени усиливается синтез липопротеидов. Но печень вследствие недостаточного синтеза апопротеина не в состоянии полностью усвоить поступающие жирные кислоты, идущие на построение липопротеидов. Избыток жирных кислот ресинтезируется в печени в триглицериды. При СД, сопровождающемся общим ожирением (что отмечается довольно часто), стеатоз печени усиливается в связи с избыточным поступлением жиров и углеводов с пищей. При этом основным механизмом поступления жира в печень остается липолиз, ведущий к гиперлипидемии.

Морфологической особенностью жировой дистрофии в печени при СД является вакуолизация ядер ожиревших гепатоцитов за счет накопления в них гликогена – «дырчатые», или «гликогенные» ядра.

Жир в цитоплазме гепатоцитов (стеатоз) и «дырчатые» их ядра – характерные гистологические признаки диабетической жировой дистрофии печени.

Интоксикации. ЖД печени развивается при воздействии на организм таких токсичных веществ, как четыреххлористый углерод, фосфор, гидразинсульфат, тетрахлорэтан, тринитротомзол, ДДТ, а также ряд лекарственных веществ: тетрациклины, стероиды, барбитураты и др. В этих условиях накопление липидов в гепатоцитах обусловлено, как правило, нарушением синтеза белков (апопротеина) вследствие блокады их ферментных систем. Недостаток апопротеаз вызывает нарушение синтеза липопротеидов, способных транспортироваться через плазматическую мембрану гепатоцитов. Задержка липидов в цитозоле приводит к образованию триглицеридов, а накопление жира в гепатоцитах связано и с распадом липопротеидных комплексов мембран гепатоцитов, т.е. механизмом фанероза.

Миокард. Развитие ЖД миокарда связывают с 3 основными механизмами:

- 1) повышенным поступлением жирных кислот в кардиомиоцитах;
- 2) нарушением обмена жиров в клетках;
- 3) распада липопротеидных комплексов внутриклеточных структур (т.е. фанероз).

Основой для трех механизмов ЖД кардиомиоцитов является энергетический дефицит миокарда.

Известно, что в кардиомиоциты липиды поступают в виде жирных кислот, освобождающихся с помощью липопротеидлипазы от плазменных триглицеридов или связей с альбуминами. Жирные кислоты используются миокардом для энергетических нужд (что достигается их β -окислением в митохондриях) и для построения структурных фосфолипидов. Из чего следует, что при любых состояниях, сопровождающихся энергетическим дефицитом, усиливается поступление в миокард жирных кислот, из которых синтезируются нейтральные жиры.

Механизм фанероза в развитии ЖД кардиомиоцитов заключается не в высвобождении липидов из липопротеидных комплексов мембранных структур клетки, а в нарушении окисления поступающих в избытке в клетку жирных кислот при деструкции ее митохондрий.

Причины развития ЖД миокарда:

- 1) гипоксия (при анемиях, хронической острой сердечной недостаточности);
- 2) интоксикации (дифтерийная, алкогольная, отравление фосфором, мышьяком, хлороформом).

Гипоксия. Это наиболее частая причина ЖД миокарда, поскольку гипоксия ведет к энергетическому дефициту высокодифференцированных клеток, к которым относятся клетки миокарда. Энергетический дефицит ведет к нарушению окислительного фосфорилирования в кардиомиоцитах, переключению обмена миокарда на анаэробный гликолиз, резкое снижение АТФ. Дефицит энергии усиливается в связи с нарастающим ацидозом тканей, поэтому развивается повреждение митохондрий, нарушается окисление жирных кислот, липиды накапливаются в кардиомиоцитах в виде мелких капель.

ЖД миокарда чаще носит очаговый характер, содержащие жир кардиомиоциты расположены преимущественно по ходу венозного колена капилляров и мелких вен, где наиболее резко выражен гипоксический фактор.

Интоксикация. Наиболее изучена ЖД миокарда при дифтерийной интоксикации.

При дифтерийной интоксикации накопление липидов в кардиомиоцитах обусловлено снижением интенсивности их окисления вследствие как недостатка карнитина, так и повреждения митохондрий. При алкогольной интоксикации также имеют место снижение интенсивности окисления жирных кислот в кардиомиоцитах и деструкция их митохондрий, что ведет к резкому уменьшению активности ферментов.

Морфологические изменения сердца при интоксикации подобны таковым при гипоксии, но при дифтерии по сравнению с алкоголизмом они выражены сильнее.

Почки. Следует помнить, что нейтральные жиры обнаруживаются в эпителии узкого сегмента и собирательных трубочек и в физиологических условиях. О жировой дистрофии почек говорят в тех случаях, когда липиды (нейтральные жиры, холестерин, фосфолипиды) появляются в эпителии канальцев главных отделов нефрона – проксимальных и дистальных.

Наиболее часто жировая дистрофия почек встречается при нефротическом синдроме и хронической почечной недостаточности, реже – при инфекциях и интоксикациях.

Нефротический синдром. Как уже упоминалось ранее, нефротический синдром характеризуется не только массивной протеинурией, обуславливающей развитие отеков и гипо-, диспротеинемии, но и гиперлипидемией, повышением в крови уровня триглицеридов, холестерина и фосфолипидов. Гиперлипидемию в этих случаях

объясняют увеличением синтеза холестерина и мобилизацией жира из жировых депо, снижением активности липопротеидлипазы и холестеринлецитинацетилтрансферазы в сыворотке крови, усилением синтеза липидов в почках вследствие угнетения почечной липолитической активности.

Жировая дистрофия нефроцитов при нефротическом синдроме сочетается с гиалиново-капельной и гидрорической, о которых уже шла речь ранее.

Хроническая почечная недостаточность. При этом синдроме уровень триглицеридов и холестерина в крови также повышен. Это связывают со снижением активности липопротеидлипазы и уменьшением утилизации глюкозы, что приводит к усилению липолиза. Снижение утилизации глюкозы обусловлено дефицитом белка в пищевом рационе больных с хронической почечной недостаточностью (уремией). Дефицит белка подавляет синтез ферментов, необходимых для процессов окисления.

Морфологические изменения почек при жировой их дистрофии достаточно характерны. При микроскопическом исследовании липиды видны в цитоплазме эпителия канальцев и строме почки в виде капель (нейтральный жир) или двояко-преломляющих кристаллов (холестерин). Почки при нефротическом синдроме увеличены, дряблые, с желтым крапом на поверхности (при амилоидозе почек, сопровождающемся нефротическим синдромом, они плотные, с салым блеском на разрезе).

Наследственные паренхиматозные липидозы

Наследственные паренхиматозные липидозы, или системные липидозы, возникают вследствие наследственного дефицита ферментов, участвующих в метаболизме определенных липидов (наследственные ферментопатии). Поскольку дефицит фермента определяет накопление метаболизируемого им субстрата, системные липидозы относят к тезауризматозам, или болезням накопления.

Среди системных липидозов различают *цереброзидлипидоз* (болезнь Гоше), *сфингомиелинлипидоз* (болезнь Нимана–Пика), *ганглиозидлипидоз* (болезнь Тея–Сакса), *генерализованный ганглиозидоз* (болезнь Нормана–Ландинга) и др. Чаще всего страдают печень, селезенка, костный мозг и центральная нервная система. Морфологическому диагнозу помогают обнаруживаемые в тканях характерные для того или иного вида липидоза клетки (клетки Гоше, клетки Пика).

Вопросы для самопроверки

1. Что является материальной основой дистрофий?
2. Какова этиология дистрофий?
3. На чем основан принцип классификации дистрофий?
4. Охарактеризуйте морфогенетические механизмы дистрофий.
5. В чем заключается морфологическая специфика дистрофий?
6. Классификация паренхиматозных дистрофий.
7. Каковы этиология, патогенез, морфологические признаки, клиническое значение и исход зернистой дистрофии?
8. Каковы этиология, патогенез, морфологические признаки, клиническое значение и исход гиалиново-капельной дистрофии?
9. Каковы этиология, патогенез, морфологические признаки, клиническое значение и исход гидропической дистрофии?
10. Каковы этиология, патогенез, морфологические признаки, клиническое значение и исход роговой дистрофии?
11. Чем обусловлены особенности развития гидропической и гиалиново-капельной дистрофий нефроцитов?
12. Чем обусловлены особенности гидропической дистрофии гепатоцитов?
13. Каковы этиология и патогенез жировой дистрофии гепатоцитов?
14. Дайте характеристику морфогенетическим особенностям жировой дистрофии печени при сахарном диабете.
15. В чем заключаются морфогенетические особенности жировой дистрофии печени при интоксикации этанолом?
16. Перечислите морфогенетические механизмы жировой дистрофии миокарда.
17. Охарактеризуйте морфогенетические механизмы жировой дистрофии при гипоксии миокарда.
18. Объясните морфогенез жировой дистрофии миокарда при интоксикации.

Глава 6

Летальные повреждения клетки

Некроз (от греч. nekros – мертвый) – омертвление, гибель отдельных клеток или клеток в составе тканей живого организма. При этом жизнедеятельность клеток полностью прекращается. Понятие «некроз» является видовым по отношению к более общему понятию «смерть». До недавнего времени некроз считался единственным вариантом смерти клетки в живом организме с хорошо изученными биохимическими, патофизиологическими, морфологическими и клиническими проявлениями. Однако в последние годы описан еще один вид смерти клетки в живом организме – это апоптоз, отличающийся от некроза, совершающийся по определенной генетической программе, имеющий особую биохимическую и морфологическую сущность, а также клиническое значение. В данном контексте будут рассмотрены патологическая анатомия двух видов смерти клеток в живом организме – некроза и апоптоза.

Некроз – это гибель *части* живого организма, необратимое отмирание *его частей*, тогда как *целое* – организм остается живым. Напротив, термин «смерть» используется для обозначения прекращения жизнедеятельности всего организма в целом. Как указывал проф. М.Н. Никифоров (1923), *некроз* может захватывать *отдельные участки тела*, целые органы, ткани, группы клеток и клетки. В настоящее время имеется понятие фокального некроза, когда речь идет о гибели части клеток. Некроз развивается, как правило, при действии повреждающего фактора.

Некротические процессы происходят постоянно как при патологии, так и в норме. В условиях патологии некроз может иметь самостоятельное значение или входить в качестве одного из важнейших элементов практически во все известные патологические процессы или завершать эти процессы (дистрофии, воспаление, расстройства кровообращения, опухолевый рост и др.). Некротические процессы – закономерные проявления нормальной жизнедеятельности организма, так как для отправления любой физиологической функции требуются затраты материального субстрата (гибель клеток), которые постоянно восполняются путем физиологической регенерации. Кроме того, клетки постоянно подвергаются старению и естественной смерти с последующей их элиминацией. Таким образом, *динамическое равновесие* между процессами *естественной*

смерти клеток и физиологической регенерацией обеспечивает постоянство клеточных и тканевых популяций в организме.

Некроз характеризуется резким набуханием и разрывом клеточной мембраны, денатурации и коагуляции белков цитоплазмы, разрушением клеточных органелл.

Морфогенез некроза. Некротический процесс проходит ряд морфогенетических стадий:

- 1) паранекроз – подобные некротическим, но обратимые изменения;
- 2) некробиоз – необратимые дистрофические изменения, характеризующиеся преобладанием катаболических реакций над анаболическими;
- 3) смерть клетки, время которой установить трудно;
- 4) аутолиз – разложение мертвого субстрата под действием гидролитических ферментов погибших клеток и клеток воспалительного инфильтрата.

Установление момента смерти клетки, т.е. необратимого ее повреждения, имеет важное теоретическое и клиническое значение в случае решения вопроса о жизнеспособности тканей, подлежащих хирургическому удалению, а также в трансплантологии. Однозначного ответа на этот вопрос пока не существует. В токсикологической практике критерием жизнеспособности тканей является, например, сохранность способности клеток делиться. Но можно ли считать клетку погибшей, если она находится в фазе покоя G1, может дифференцироваться и оставаться жизнеспособной еще длительное время, как это и происходит с большинством клеток многоклеточных организмов. Предлагается использовать метод *in vitro* для установления гибели клеток и тканей, основанный на захвате ими различных красителей (трипановый синий и др.). Метод захвата краски также не может служить достоверным критерием оценки смерти клетки, так как скорее связан с повреждением цитоплазматической мембраны, а не с некрозом. Как видно, достоверных функциональных тестов для установления момента смерти клеток пока еще не разработано.

Для определения смерти клетки чаще всего используют *морфологические критерии необратимого повреждения клетки*, наиболее достоверными из которых являются разрушение внутренних мембран и отложения электронно-плотных депозитов, содержащих белки и соли кальция в митохондриях, что обнаруживается при электронной

микроскопии. Следует, однако, обратить внимание на то, что на светооптическом уровне изменения в структуре клетки становятся видимыми лишь на стадии аутолиза. *Поэтому, говоря о микроскопических признаках некроза, мы фактически говорим и о морфологических изменениях в стадии аутолиза*, являющихся результатом действия гидролитических ферментов, прежде всего лизосомального происхождения. В настоящее время установлено, что большинство органелл клетки (ядра, митохондрии, рибосомы и др.) также имеют свои собственные гидролитические ферменты, которые принимают активное участие в процессах аутолиза.

Макроскопические признаки некроза. Общими для всех форм некроза являются изменения цвета, консистенции и в ряде случаев запаха некротических тканей. Некротизированная ткань может иметь плотную и сухую консистенцию, что наблюдается при *коагуляционном* некрозе. Ткань при этом может подвергнуться мумификации. В других случаях мертвая ткань дряблая, содержит большое количество жидкости, подвергается миомалиции (от греч. *malakia* – мягкость). Такой некроз называется *колликвационным*. Цвет некротических масс зависит от наличия примесей крови и различных пигментов. Мертвая ткань бывает белой или желтоватой, нередко окруженная красно-бурым венчиком. При пропитывании некротических масс кровью они могут приобретать окраску от красной до бурой, желтой и зеленой в зависимости от преобладания в них тех или иных гемоглобиногенных пигментов. В некоторых случаях фокусы некроза прокрашиваются желчью. При гнилостном распадении мертвая ткань издает характерный неприятный запах.

Микроскопические признаки некроза. Заключаются в изменениях ядра и цитоплазмы клеток. Ядра последовательно подвергаются сморщиванию (кариопикноз), распаду на глыбки (кариорексис) и лизируются (кариолизис). Эти изменения ядер связаны с активацией гидролаз – рибонуклеаз и дезоксирибонуклеаз. В цитоплазме происходит денатурация и коагуляция белков, сменяемая обычно колликвацией. Коагуляция цитоплазмы сменяется распадом ее на глыбки (плазморексис) и лизисом органелл (плазмозис). При фокальных изменениях говорят о фокальном коагуляционном некрозе и фокальном колликвационном некрозе.

Некроз развивается не только в паренхиматозных элементах тканей и органов, но и в их строме. При этом разрушаются как клетки стромы, так и нервные окончания и компоненты экстрацеллюляр-

ного матрикса. Расщепление ретикулярных, коллагеновых и эластических волокон происходит с участием нейтральных протеаз (коллагеназ, эластазы), гликопротеидов – протеаз, липидов – липаз. При микроскопическом исследовании обнаруживаются распад, фрагментация и лизис ретикулярных, коллагеновых и эластических волокон (эластолизис), в некротизированной ткани нередко откладывается фибрин. Описанные изменения характерны для фибриноидного некроза. В жировой ткани некроз носит свои специфические черты в связи с накоплением в некротических массах жирных кислот и мыл, что ведет к образованию липогранулем.

Ультроструктурные признаки некроза:

- 1) в ядре наблюдается агрегация хроматина, фрагментация фибрилл и их полное разрушение;
- 2) в митохондриях идентифицируют набухание, уменьшение плотности гранул матрикса, образование в нем агрегатов неправильной формы, отложение солей кальция;
- 3) для мембран эндоплазматической сети, комплекса Гольджи характерными признаками являются набухание, фрагментация и распад мембранных структур;
- 4) в полисомах и рибосомах отмечается распад полисом, отделение рибосом от поверхности цистерн эндоплазматической сети, уменьшение четкости контуров и размеров, а также количества рибосом;
- 5) в лизосомах заметны агрегация мелких плотных гранул матрикса и его просветление, разрыв мембран;
- 6) в цитоплазматическом матриксе: исчезновение гранул гликогена.

Этиология некроза. Руководствуясь этиологическим фактором, выделяют **пять видов** некроза:

- 1) травматический;
- 2) токсический;
- 3) трофоневротический;
- 4) аллергический;
- 5) сосудистый.

Этиологические факторы могут оказывать непосредственное действие на ткань или опосредованное – через сосудистую, нервную и иммунную системы.

По механизму действия этиологического фактора некроз может быть прямым и непрямым. Прямой некроз может быть

травматическим, токсическим. **Непрямой некроз** – трофоневротическим, аллергическим и сосудистым.

Травматический некроз является результатом прямого действия на ткань физических (механических, температурных, вибрационных, радиационных и др.), химических (кислот, щелочей и др.) факторов.

Токсический некроз развивается при воздействии на ткани токсичных факторов бактериальной и другой природы.

Трофоневротический некроз обусловлен нарушением циркуляции и иннервации тканей при заболеваниях центральной и периферической нервной системы. Примером трофоневротического некроза могут служить пролежни.

Аллергический некроз является результатом иммунного цитолиза тканей в ходе реакций гиперчувствительности немедленного или замедленного типа. Классическим примером аллергического некроза при реакциях немедленного типа с участием иммунных комплексов, содержащих комплемент, может служить фибриноидный некроз при феномене Артюса. Иммунный цитолиз с участием Т-лимфоцитов киллеров и макрофагов приводит к развитию некроза ткани печени при хроническом активном гепатите.

Сосудистый некроз связан с абсолютной или относительной недостаточностью циркуляции в артериях, венах и лимфатических сосудах. Наиболее частая форма сосудистого некроза обусловлена нарушением кровообращения в артериях в связи с их тромбозом, эмболией, длительным спазмом, а также с функциональным перенапряжением органа в условиях гипоксии. Недостаточная циркуляция в ткани вызывает их ишемию, гипоксию и развитие ишемического некроза, патогенез которого связан не только с гипоксическими, но и с реперфузионными механизмами.

Патогенез некроза. Сведения о некрозе, которые были приведены выше, отражали механизмы аутолиза, развивающегося после наступления смерти и обусловленного действием гидролитических ферментов. Механизмы самого некроза отличны от механизмов аутолиза, разнообразны, во многом зависят от его этиологии и структурно-функциональных особенностей клеток, тканей и органов, в которых он развивается. Конечный результат всех патогенетических механизмов некроза – возникновение внутриклеточного хаоса. Из всего многообразия патогенетических путей некроза, вероятно, можно выделить пять наиболее значимых:

- 1) связывание клеточных белков с убиквитином;
- 2) дефицит АТФ;

- 3) генерация активных форм кислорода (АФК);
- 4) нарушение кальциевого гомеостаза;
- 5) потеря селективной проницаемости клеточными мембранами.

Убиквитин состоит из 76 аминокислотных оснований, широко распространен во всех клетках эукариотов. В присутствии АТФ формирует ковалентные связи с лизиновыми основаниями других белков. Синтез убиквитина, так же как и других белков из семейства белков теплового шока, инициируется различными видами повреждений. Связываясь с белками, убиквитин уменьшает длительность их жизни, путем их частичной денатурации при взаимодействии с протеасомами. Так, при некрозе клеток центральной нервной системы при болезни Альцгеймера, Паркинсона, а также в гепатоцитах при алкогольном поражении печени (тельца Маллори) обнаруживаются цитоплазматические тельца, построенные из комплекса белков с убихиноном.

Дефицит АТФ постоянно обнаруживается в гибнущих клетках. Долгое время полагали, что основной причиной некроза кардиомиоцитов при ишемии является снижение образования макроэргических соединений до определенного уровня. Однако в последние годы было показано, что в ишемическом повреждении участвуют и другие механизмы. Так, если ишемизированный миокард подвергнуть реперфузии, то некротические изменения наступают гораздо быстрее и в больших масштабах. Описанные изменения были названы реперфузионными повреждениями. Использование ингибиторов кальция (таких как **хлорпромазин**) и **антиоксидантов**, несмотря на низкий уровень АТФ, уменьшает реперфузионные повреждения, что указывает на то, что для развития некроза одного дефицита АТФ еще недостаточно.

Генерация активных форм кислорода (АФК) происходит постоянно в живых клетках в процессе гликолиза и связана с переносом одного электрона на молекулу кислорода. При этом образуются различные АФК – синглетный кислород, супероксидный анион-радикал, гидроксильный радикал, пероксид водорода и др. Вступая во взаимодействия с липидами мембран, молекулами ДНК, вызывая оксидативный стресс, АФК повышают проницаемость мембран, ингибируют катионные помпы, потенцируют дефицит АТФ и избыток внутриклеточного кальция, что приводит к развитию повреждения клетки и ткани. Наибольшую роль АФК играют в патогенезе некроза пневмоцитов при дистресс-синдроме новорожденных, развиваю-

щемся в результате оксигенотерапии, реперфузионных повреждений при инфаркте миокарда и некрозе гепатоцитов при передозировке парацетамола.

Нарушение кальциевого гомеостаза характеризуются накоплением внутриклеточного кальция в гибнущих клетках. В живых клетках концентрация кальция внутри клеток в тысячу раз меньше, чем вне клеток. Инициальные изменения при повреждении обусловлены нарушением работы катионных помп в связи с дефицитом АТФ. При этом кальций накапливается внутри клеток, прежде всего в митохондриях. Происходит активация Ca^{2+} -зависимых протеаз и фосфолипаз, что приводит к необратимым повреждениям мембран (митохондриальных, цитоплазматических), еще большим нарушениям их проницаемости и смерти клеток.

Потеря селективной проницаемости мембран является одним из характерных признаков некроза при воздействии комплемента, вирусных инфекциях и гипоксических повреждениях. При этом происходит повреждение трансмембранных протеинов, рецепторов и ферментных систем, регулирующих прохождение в клетку определенных веществ. При воздействии комплемента и перфоринов в цитоплазматическую мембрану в область липидного бислоя встраиваются протеиновые полимеразы. Литические вирусы также взаимодействуют с липидами мембран, встраивают в них белки вирусных капсидов, что приводит к разрушению цитоплазматических мембран в момент выхода вируса из инфицированной клетки. В клетках, подвергшихся ишемии, нарушается расположение трансмембранных белков с формированием характерных белковых «гипоксических» уплотнений.

Реакция на некроз может быть местной и системной. Развитие некроза, как правило, сопровождается возникновением местной реакции – *демаркационного острого воспаления*, возникновение которого связывают с выделением некротизированной тканью провоспалительных субстанций. Природа этих веществ пока недостаточно изучена. Однако имеются указания на генерацию погибающими клетками лейкотриенов – мощных медиаторов воспаления, образующихся при СПОЛ. Кроме того, известно, что компоненты поврежденных митохондрий являются сильными активаторами системы комплемента. Следует отметить, что воспалительная реакция на некроз может непосредственно вызвать дополнительные повреждения сохраненных клеток и тканей в зоне демаркационного воспаления. Это особенно важно помнить в случаях инфаркта

миокарда, когда некроз кардиомиоцитов обнаруживается не только в зоне ишемии, но и в зоне перифокального воспаления, что значительно увеличивает площадь некроза миокарда. Повреждение кардиомиоцитов в зоне демаркационного воспаления обусловлено как реперфузией, так и действием клеток воспалительного инфильтрата – прежде всего полиморфно-ядерных лейкоцитов и макрофагов, генерирующих протеазы и АФК.

Системная реакция на некроз связана с синтезом клетками печени двух белков острой фазы воспаления – С-реактивного белка (СРВ) и плазменного амилоидассоциированного белка (ААР). Концентрация в плазме СРВ повышается при различных видах повреждения. СРВ аккумулируется в некротических массах и может активировать комплемент по классическому пути и инициировать развитие демаркационного воспаления. Роль ААР связана с опсонизированием хроматина, который может попадать в кровь из очагов некроза. ААР может стать белком-предшественником при формировании АА-амилоида.

Клинико-морфологические формы некроза выделяют в зависимости от особенностей морфологических и клинических проявлений той или иной формы некроза, учитывая этиологию, патогенез и структурно-функциональные особенности органа, в котором некроз развивается. Различают следующие формы некроза:

- 1) коагуляционный;
- 2) колликвационный;
- 3) гангрена;
- 4) секвестр;
- 5) инфаркт.

Коагуляционный некроз развивается при низкой активности гидролитических процессов, высоком содержании белков и низком содержании жидкости в тканях. Примером могут служить восковидный, или ценкеровский, некроз мышц (описан Ценкером) при брюшном и сыпном тифе; творожистый некроз при туберкулезе, сифилисе, проказе и лимфогранулематозе, фибриноидный некроз при аллергических и аутоиммунных заболеваниях.

Колликвационный некроз развивается в тканях, богатых жидкостью с высокой активностью гидролитических ферментов. Классическим примером может служить очаг серого размягчения головного мозга. В очагах реперфузии в демаркационной зоне инфаркта миокарда также характерно развитие колликвационного

некроза, которому может предшествовать коагуляционный некроз кардиомиоцитов.

Гангрена (от греч. gangra ν ia – пожар) – некроз тканей, соприкасающихся с внешней средой. Ткани имеют черную окраску в результате образования сульфида железа из железа гемоглобина и сероводорода воздуха. Гангрена может развиваться в различных частях тела, легких, кишечнике, матке. Имеется три разновидности гангрены – сухая, влажная и пролежень. При сухой гангрене ткани мумифицируются, на границе с сохранной живой тканью четко определяется зона демаркационного воспаления. Встречается в конечностях и на теле при атеросклерозе, отморожениях и ожогах, болезни Рейно и вибрационной болезни, при тяжелых инфекциях.

Влажная гангрена возникает в тканях при действии гнилостных микроорганизмов. Ткань набухает, становится отечной, издает зловонный запах, демаркационная зона не определяется. Влажная гангрена встречается в легких, кишечнике и матке. У ослабленных корью детей влажная гангрена может развиться на коже щек, промежности и называется номой (греч. nome – водяной рак).

Пролежень является разновидностью гангрены трофоневротического генеза. Возникает в местах наибольшего давления у ослабленных больных, страдающих сердечно-сосудистыми, инфекционными, онкологическими и нервными заболеваниями. Пролежни локализуются обычно на участках тела, подвергающихся у лежачих больных наибольшему давлению.

Секвестр – участок мертвой ткани, который не подвергается аутолизу, не замещается соединительной тканью и свободно располагается среди живых тканей. Секвестры обычно вызывают развитие гнойного воспаления и могут удаляться через образующиеся при этом свищевые ходы. Секвестрации чаще подвергается костная ткань, однако секвестры редко могут обнаруживаться и в мягких тканях.

Инфаркт (от лат. infarcire – начинать, набивать) – это сосудистый некроз (ишемический). Причины инфаркта – тромбоз, эмболия, длительный спазм артерий и функциональное перенапряжение органа в условиях гипоксии (недостаточности коллатерального кровообращения). Различают инфаркты по форме и цвету. Форма инфаркта зависит от ангиоархитектоники органа и развитости коллатерального кровообращения и может быть клиновидной и неправильной. *Клиновидная форма* инфаркта характерна для органов с магистральным типом ветвления сосудов и со слабо развитыми коллатеральными

(селезенка, почка, легкое). *Неправильная форма* инфаркта наблюдается в органах с рассыпным или смешанным типом ветвления артерий (миокард, головной мозг).

По цвету инфаркт может быть *белым* (селезенка, головной мозг), *белым с геморрагическим венчиком* (сердце, почки) и *красным* (геморрагическим). Геморрагический венчик формируется за счет зоны демаркационного воспаления, которая закономерно возникает на границе мертвых и живых тканей. Красный цвет инфаркта обусловлен пропитыванием некротизированных тканей кровью, как это бывает при инфарктах легкого на фоне хронического венозного полнокровия.

Исходы некроза. Нередко некроз ткани или органа имеет неблагоприятный исход и приводит больного к смерти. Таковы, например, инфаркты миокарда, головного мозга, некроз коркового вещества почек, некроз надпочечников, прогрессирующий некроз печени, панкреонекроз. К неблагоприятным исходам некроза относится также гнойное расплавление, что может быть причиной прогрессирования гнойного воспаления вплоть до генерализации инфекционного процесса и развития сепсиса.

Благоприятные исходы некроза связаны с процессами отграничения и репарации, начинающимися и распространяющимися из зоны демаркационного воспаления. К ним относятся организация, или рубцевание (замещение некротических масс соединительной тканью), инкапсуляция (отграничение некротизированного участка соединительнотканной капсулой); при этом некротические массы петрифицируются (пропитываются солями кальция) и оссифицируются (образуется кость). На месте колликвационного некроза головного мозга образуется мезоглиальный рубчик (при небольших размерах некроза) или киста.

Апоптоз необходим для нормальной элиминации ненужных клеточных популяций в процессе эмбриогенеза и при различных физиологических процессах, а также происходит при патологических состояниях.

Считается, что апоптоз ответственен за различные физиологические и патологические процессы в организме:

- 1) в результате апоптоза происходит запрограммированное разрушение клетки в процессе эмбриогенеза (включая имплантацию, органогенез, эволюцию) и метаморфоз;

- 2) посредством апоптоза развивается гормонозависимая инволюция тканей у взрослых (атрезия фолликулов в яичниках, регрессия лактирующих молочных желёз);
- 3) происходит уничтожение клеток в пролиферирующих клеточных популяциях, таких, как эпителий крипт тонкого кишечника;
- 4) смерть клетки в опухолях, как подвергающихся регрессии, так и с активным ростом клеток;
- 5) это механизм смерти иммунных клеток (В-, Т-лимфоцитов) после истощения цитокинов, а также уничтожение аутореактивных Т-клеток в развивающейся вилочковой железе;
- 6) это механизм патологической атрофии гормон-зависимых тканей (например, атрофия предстательной железы после кастрации и исчезновение лимфоцитов в тимусе после введения глюкопротеинов),
- 7) патологическая атрофия паренхиматозных органов после перекрытия протоков;
- 8) смерть от цитокинов Т-клеток, например, отторжение трансплантата;
- 9) гибель при вирусном гепатите.

Механизм апоптоза. Механизмы возникновения апоптоза различны и зависят от характера воздействия и типа клеток, однако последовательность событий, которые приводят к конечному результату, до конца не выяснены. Вместе с тем, ряд механизмов уже установлен. Морфологическими признаками апоптоза являются:

1. *Конденсация хроматина.* Она обусловлена расщеплением ядерной ДНК в участках связей между нуклеосомами и приводит к образованию фрагментов. Таки фрагменты создают характерную для апоптоза картину ядра, отличную от таковой при некрозе, когда ядро выглядит пятнистым.

Фрагментация ДНК развивается с участием Ca^{2+} чувствительной эндонуклеазы. Эндонуклеаза постоянно присутствует в некоторых клетках, например, тимацитах, где она активируется под влиянием цитозольного Ca^{2+} , тогда как в других клетках этот фермент образуется перед началом апоптоза.

2. *Нарушение объема и формы клеток.* Эти процессы связывают с активностью *трансглутаминазы*, которая вызывает перекрестное связывание цитоплазматических белков, образующих оболочку под плазматической мембраной.

3. *Фагоцитоз апоптозных клеток макрофагами и клетками других типов.* Обеспечивает рецепторам этих клеток, которые поглощают и связывают апоптозные клетки. Одним из таких рецепторов на макрофаге является витронекиновый рецептор б3-интегрин, который обеспечивает фагоцитоз апоптозных нейтрофилов.

4. *Зависимость апоптоза от активации гена и синтеза белков.* При этом индукция генов обеспечивается за счет «стимулов», вызывающих апоптоз, таких, как стрессирующие белки протоонкогены, однако эти гены не связаны напрямую с началом апоптоза. Выявлены апоптозспецифические гены, которые стимулируют или тормозят смерть клетки. Некоторые гены, участвующие в возникновении и росте злокачественной опухоли (онкогены, супрессорные гены), играют регуляторную роль в индукции апоптоза. Например, онкоген р53 в норме стимулирует апоптоз и р53 необходим для развития апоптоза после повреждения ДНК. Весьма интересным, но спорным вопросом является представление о том, что апоптоз, вызванный глюкокортикоидами или старением, не зависит от р53.

Апоптоз может быть индуцирован и вызван воздействием патологических стимуляторов. Некоторые из уже известных эффективных механизмов включает активацию эндонуклеазы, вызванную содержащимся в цитозоле Ca^{2+} и приводящую к фрагментации ДНК. Активация транскляптаминазы частично влияет на объем и форму клеток.

Сравнительная характеристика апоптоза и некроза. Для апоптоза и некроза общим является то, что и тот и другой процесс связаны с прекращением жизнедеятельности клеток в живом организме. Кроме того, оба эти процесса встречаются как в норме, так и при патологии, хотя в разных ситуациях.

Основная биологическая роль апоптоза в норме – установление нужного равновесия между процессами пролиферации и гибели клеток, что в одних ситуациях обеспечивает стабильное состояние организма, в других – рост, в третьих – атрофию тканей и органов.

В норме апоптоз имеет место при эмбриогенезе на стадиях преимплантации, имплантации плодного яйца и органогенеза. Исчезновение клеток путем апоптоза хорошо документировано при инволюции млллерова и вольфова протоков, межпальцевых перепонок, при формировании просветов в полостных органах (например, в сердце). Апоптоз наблюдается при атрофии зрелых тканей под влиянием или в случае отмены стимулов эндокринных органов при

росте и старении организма. В качестве примеров могут быть приведены возрастная атрофия тимуса, возрастная инволюция ткани эндометрия и предстательной железы, молочных желез после прекращения лактации. Классическим примером может служить апоптоз В- и Т-лимфоцитов после прекращения действия на них стимулирующего действия соответствующих цитокинов при завершении иммунных реакций.

Велико значение апоптоза и в патологии. Процессы атрофии тканей и органов обязаны апоптозу клеток. Апоптоз клеток воспалительного инфильтрата наблюдается в очагах иммунного (лимфоциты) и гнойного (полиморфно-ядерные лейкоциты) воспаления. Он развивается в корковых клетках тимуса при воздействии кортикостероидных гормонов и формировании иммунологической толерантности. Большое значение апоптоз имеет при опухолевом росте и может быть искусственно усилен химиотерапевтическими и лучевыми воздействиями на опухоль. Отличия апоптоза от некроза связаны с различиями в их распространенности, генетическими, биохимическими, морфологическими и клиническими проявлениями.

Существенным отличием апоптоза от некроза является то, что некроз может захватывать территорию, начиная от *части клетки до целого органа*. Апоптоз распространяется *всегда* только на *отдельные клетки* или их *группы*. Апоптоз возникает в клетках при определенных генетических перестройках, которые во многом еще недостаточно изучены. При апоптозе усиливается экспрессия генов, контролирующих пролиферацию и дифференцировку клеток из группы клеточных онкогенов (c-fos, c-myc, c-bcl-2) и антионкогенов (p53). Активация клеточных онкогенов должна вести к усилению пролиферации клеток, однако при одновременной активации антионкогена p53 наступает апоптоз. Описанные взаимоотношения генов демонстрируют возможность координации процессов пролиферации и гибели клеток, заложенной в генетическом аппарате клеток.

Следует напомнить, что взаимодействие генов осуществляется посредством их белковых продуктов, поэтому в момент апоптоза в клетке усиливается белковый синтез. Ингибирование этого синтеза может предотвращать апоптоз.

Биохимические отличия апоптоза. В отличие от некроза разрушение ядра при апоптозе происходит с участием специальных Ca^{2+} , Mg^{2+} -зависимых эндонуклеаз, расщепляющих молекулы ДНК в

участках между нуклеосомами, что приводит к формированию однотипных по размерам фрагментов ДНК. Масса этих фрагментов кратна массе одной нуклеосомы, а каждый фрагмент содержит от одной до нескольких нуклеосом. Своеобразное расщепление ДНК при апоптозе имеет и свое морфологическое выражение в виде особой структуры хроматина.

В цитоплазме клетки, подвергшейся апоптозу, никогда не наблюдается активации гидролитических ферментов, как это бывает при некрозе. Напротив, все органеллы долгое время остаются сохраненными и подвергаются конденсации, что связывают с процессами сшивания белковых молекул трансглутаминазами, а также обезвреживания клеток за счет действия особых селективных ферментных транспортных систем, регулирующих обмен ионов калия, натрия, хлора и воды. Высказываются мнения об участии в процессах конденсации цитоплазмы белков цитоскелета, прежде всего бета-тубулина, усиление синтеза которого отмечается в клетках при апоптозе.

Морфологические отличия апоптоза от некроза. Эти отличия касаются в основном ультраструктурных перестроек. Но это не значит, что апоптоз невозможно наблюдать на светооптическом уровне. При световой микроскопии клетки в состоянии апоптоза и их фрагменты (апоптозные тельца) отличаются небольшими размерами, сравнимыми с размерами лимфоцитов, с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, округлыми контурами и конденсированным хроматином и цитоплазмой. Существенным отличием является также отсутствие воспалительной реакции на апоптоз.

Ультраструктурные отличия апоптоза от некроза. Существуют следующие ультраструктурные отличия:

- 1) потеря специализированных структур клеточной поверхности – микроворсинок, межклеточных контактов. Клетка приобретает округлую форму и теряет связь с соседними клетками. В отличие от некроза речь идет всегда об изменениях в отдельных клетках;
- 2) размеры клеток уменьшаются в связи с конденсацией цитоплазматических органелл; изменяется также и форма клетки. Часто клетка расщепляется на несколько апоптозных телец, каждое из которых имеет свой фрагмент ядра, ограниченный двухконтурной ядерной мембраной, и индивидуальный набор органелл.

В отличие от некроза при апоптозе имеется сохранность и интегративность органелл. Митохондрии не набухают, в них не происходит разрыва внутренней мембраны. Характерными для апоптоза являются такие ультраструктурные изменения, как агрегация рибосом в полукристаллоидные структуры, появление пучков микрофиламентов под цитолеммой, расположенных параллельно мембране. Почти всегда наблюдается кратковременная дилатация агранулярной эндоплазматической сети с формированием пузырей, наполненных жидкостью, которые выводятся из клетки. При изучении в сканирующем электронном микроскопе поверхность клетки приобретает кратерообразные выпячивания.

Наиболее яркое отличие апоптоза от некроза связано с изменениями ядерного хроматина, который конденсируется под кариолеммой в виде полусфер и глыбок. В ядре обнаруживаются осмиофильные тельца, сформированные транскрипционными комплексами, поступающими из ядрышек. Ядро меняет свою форму, становится изрезанным, фрагментируется, ядерные поры концентрируются только в участках, где отсутствует маргинация хроматина.

Клетка в состоянии апоптоза становится объектом фагоцитоза для соседних паренхиматозных и стромальных клеток и прежде всего для макрофагов. Фагоцитоз происходит настолько быстро, что в условиях *in vivo* апоптозные клетки сохраняются лишь в течение нескольких минут, что затрудняет их наблюдение.

Значение апоптоза для клиники велико, поскольку его развитие связано с большинством общепатологических процессов. Среди общепатологических процессов он имеет значение для развития атрофии, иммунопатологических процессов, воспаления и опухолевого роста.

Вопросы для самопроверки

1. В чем заключается отличие термина «некроз» и «смерть»?
2. Охарактеризуйте стадии морфогенеза некроза.
3. Каково теоретическое и практическое значение установления момента смерти клетки?
4. Перечислите морфологические признаки летального повреждения клетки.
5. Охарактеризуйте ультраструктурные изменения клетки при летальном повреждении.
6. Классификация некроза по этиологическому фактору.
7. Охарактеризуйте патогенез некроза.

8. Перечислите клинико-морфологические формы некроза.
9. Раскройте роль апоптоза в обеспечении биологических и патологических процессов.
10. Охарактеризуйте механизмы возникновения и морфологические признаки апоптоза.
11. Перечислите общие признаки и различия между апоптозом и некрозом.
12. В чем заключаются биохимические отличия апоптоза от некроза?
13. Каково теоретическое и практическое значение апоптоза?

Литература

1. Введение в молекулярную медицину / под ред. М.А. Пальцева. – М.: Медицина, 2004. – 496 с.
2. *Ефремов, А.В.* Роль лизосомальных ферментов в генезе ведущих клинико-патологических синдромов: факты и гипотезы / А.В. Ефремов, Л.А. Рюткина, О.В. Цыганкова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2007. – № 1. – С. 18–21.
3. *Зайчик, А.Ш.* Основы общей патологии: Ч. 1. Основы общей патофизиологии: учебное пособие для мед. вузов / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. – СПб.: ЭЛБИ, 1999. – 624 с.
4. *Литвицкий, П.Ф.* Патофизиология: учебник / П.Ф. Литвицкий. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 496 с.
5. *Литвицкий, П.Ф.* Патофизиология: в 2 т. Т. 1 / П.Ф. Литвицкий. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002. – 384 с.
6. *Лукьянов, С.М.* Основы общей патологии клетки / С.М. Лукьянов. – Варшава, 1980.
7. *Новицкий, В.В.* Модуляция апоптоза мононуклеаров в условиях окислительного стресса / В.В. Новицкий, Н.В. Рязанцева, Н.Ю. Часовских // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – Т. 145, № 3. – С. 251–254.
8. Общая патология: учебное пособие для мед. вузов / под ред. Н.П. Чесноковой. – М.: Академия, 2006. – 336 с.
9. *Пальцев, М.А.* Руководство к практическим занятиям по патологической анатомии / М.А. Пальцев, Н.М. Аничков, М.Г. Рябкова. – М.: Медицина, 2002. – 896 с.
10. Патологическая анатомия. Курс лекций: учебное пособие / под ред. В.В. Серова, М.А. Пальцева. – М.: Медицина, 1998. – 640 с.
11. *Сазонова, Т.Г.* Значение баланса прооксидантов и антиоксидантов – равнозначных участников метаболизма / Т.Г. Сазонова, Ю.В. Архипенко // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2007. – № 3. – С. 2–18.
12. *Серов, В.В.* Общепатологические подходы познания болезней / В.В. Серов. – Саратов, 1998. – 184 с.

13. *Фаллер, Д.М.* Молекулярная биология клетки: Руководство для врачей: пер. с англ. / Д.М. Фаллер, Д. Шилде. – М. : БИНОМ-Пресс, 2004. – 272 с.
14. *Цинзерлинг, А.* . Патологическая анатомия / А.В. Цинзерлинг. – СПб.: Сотис, 1996.
15. *Шевченко, Н.И.* Патологическая анатомия / Н.И. Шевченко. – М.: ВЛАДОС-Пресс, 2005. – 285 с.

Учебное издание

Сахаров Андрей Валентинович
Макеев Александр Александрович

ПАТОЛОГИЯ КЛЕТКИ

Учебное пособие

В авторской редакции

Компьютерный набор А.В. Сахаров

Подписано к печати 26.02.2013. Печать офсетная.
Бумага офсетная. Формат 60x84/16. Усл. п. л. 6,5.
Тираж 100 экз. Заказ № 52.

ФГБОУ ВПО «Новосибирский государственный
педагогический университет»
630126, г. Новосибирск, ул. Вилюйская, 28

Отпечатано в типографии «Апостроф»
630083, г. Новосибирск, ул. Большевикская, 177
e-mail: apostrof11@ngs.ru