**Лекция 13**

**Тема: «Адаптация и репарация повреждения клетки»**

# Механизмы адаптации клетки

Выше было отмечено значение защитно-приспособительных механизмов как в норме, так и при патологии. Ответ клетки на воздействие этиологического фактора в виде *паранекроза* становиться возможным при их недостаточности, но и здесь роль данных механизмов велика. Они уменьшают степень повреждения клетки и их последствий, при определенных обстоятельствах (например, ликвидация патогенного агента) способствуют возвращению ее к исходному состоянию. Однако необходимо помнить, что механизмы адаптации, в силу своей относительной патогенности, могут вызывать вторичные повреждения (*эндогенезация патологического процесса*).

Большое многообразие механизмов адаптации клеток к повреждению можно систематизировать следующим образом:

## I. Внутриклеточные механизмы адаптации

***1***.***Защитно-приспособительные механизмы метаболическо-функционального характера****.* Онинаправлены на:

* компенсацию нарушений энергообмена клеток;
* защиту клеточных мембран и ферментов;
* устранение или уменьшение нарушений обмена воды и электролитов клетки;
* компенсацию расстройств механизмов регуляции внутриклеточных процессов, в том числе и их первичных нарушений (информационной составляющей гемостаза);
* ликвидацию дефектов генетического аппарата (сохранение генетических программ) клетки;
* активацию синтеза белков теплового шока (БТШ, HSP);
* снижение функциональной активности клеток.

Данные механизмы можно отнести к механизмам *срочной компенсации*, эффект большинства из них проявляется сравнительно быстро, они являются своеобразной «первой линией защиты».

***2***. ***Защитно-приспособительные механизмы морфологического характера***. К ним относят – регенерации, гипертрофии и гиперплазии. Они формируются при длительном или периодическом воздействии патогенного фактора и обеспечивают *долговременную адаптацию* клеток за счет *регенерации, гипертрофии* и *гиперплазии.*

## II. Межклеточные (системные) механизмы адаптации.

По уровню их реализации выделяют:

* органно-тканевые;
* внутрисистемные;
* межсистемные.

## Внутриклеточные механизмы адаптации

***1****.* ***Защитно-приспособительные механизмы функционально-метаболического плана*.**

*Компенсация нарушений энергообмена клеток.* Обязательным условием успешной работы практически всех механизмов клеточной адаптации является их достаточное энергетическое обеспечение. Поэтому восстановление энергетического баланса клеток, повышение его ресурсов имеет первостепенное значение и это достигается следующим образом:

* активируется ресинтез АТФ в сохранившихся митохондриях, а так же и за счет активации гликолиза. Интенсивность анаэробного гликолиза может возрастать до 15-20 раз (в сравнении с нормой). При слабых и умеренных повреждениях повышается активность ферментов окислительного фосфорилирования, увеличивается сродство к кислороду;
* активируются механизмы транспорта энергии. Например, возрастает активность креатинфосфокиназы, адениннуклеотидтрансферазы;
* усиливается эффективность ферментов утилизации энергии, в частности, аденозинтрифосфотазы.

*Защита клеточных мембран и ферментов*. Она осуществляется за счет:

* активации антиоксидантной системы (см. выше);
* активации синтеза, упаковки и доставки компонентов плазмолеммы вместо (взамен) ее поврежденных участков (эндоплазматический ретикулум, аппарат Гольджи);
* активации процессов внутриклеточной детоксикации. Центральным местом в клетке, где происходит обезвреживание различных токсических веществ является гладкий эндоплазматический ретикулум. В его мембранах локализованы детоксикационные ферменты семейства Р450, активность и количество которых значительно возрастает при поступлении в клетку токсических соединений. В настоящее время известно около 150 изоформ Р450, каждая из которых имеет много субстратов для обезвреживания (эндогенные липофильные вещества, лекарственные препараты, этанол, ацетон и др.).

*Устранение или уменьшение нарушений обмена воды и электролитов в клетке****.*** В этом принимают участие ряд процессов и механизмов:

* улучшается (активируется) энергообеспечение ионных насосов: Nа+, К+-АТФазы, Са2+-АТФазы. Таким образом, нормализуется содержание ионов Nа, К, Са в клетке. Удаление из клетки Nа+ препятствует излишнему накоплению в ней воды (Н2О уходит за Nа+). Улучшается циркуляция внутриклеточной жидкости, нормализуется объем внутриклеточных структур и клетки в целом;
* активируются механизмы стабилизации внутриклеточного рН. Повреждение клетки часто сопровождается формированием внутриклеточного ацидоза (рН↓). Закисление цитозоля активирует карбонатные, фосфатные и белковые буферные системы клетки. Усиливается работа натрий-водородного противопереносчика (белок NНЕ, Nа+-Н+-обмена), за счет его Н+, в обмен на Nа+ удаляется из цитоплазмы. Активация Nа+-Cl--НСО-3-обменика и Nа+ -НСО-3- котранспортера в клетке увеличивает мощность карбонатного буфера. Повышается уровень гистидиновых дипептидов (карнозина, анзерина, офидина), что значительно усиливает возможности белкового буфера. Например, они создают до 40% буферной емкости быстрых мышц. Кроме того, карнозин активирует работу ионных насосов, стимулирует АТФ-азную активность миозина.

*Компенсация расстройств механизмов регуляции внутриклеточных процессов, в том числе и их первичных нарушений (****информационной составляющей*** ***гомеостаза***). Адаптация к данным нарушениям реализуется посредством:

* изменения количества мембранных рецепторов к сигнальным молекулам. В зависимости от ситуации (избыток или недостаток первичных мессенджеров) на поверхности клетки соответственно может уменьшаться или увеличиватся их количество;
* изменения чувствительности мембранных рецепторов к сигнальным молекулам. Изменение количественных и качественных характеристик клеточных рецепторов используется как защитный механизм, например при эндокринопатиях: при гиперпродукции гормонов их количество и чувствительность снижается, а при гипопродукции – увеличивается;
* изменения активности белков – трансмиттеров, аденилатциклазы, вторичных месенджеров, фосфодиэстераз, протеиназ и др. То есть, путем изменения активности участников пострецептороной передачи сигнала (рис. 12) клетка может ослабить или усилить эффект реагирования на него. Например, синтезируемые повреждения клеткой эйкозаноиды (см. выше) могут выполнять защитную функцию: связываясь с белком-трансмитером G (его ингибирующей субъединицей Gi) они препятствуют активации аденилциклазы (рис. 12). Таким образом, достигается «защита» клетки от целого ряда БАВ (катехоламинов, тиреоидных гормонов и др.);
* регуляции активности внутриклеточных метаболических процессов с помощью положительной или отрицательной связей. Интенсивность многих данных процессов контролируется количеством продукта ферментной реакции. Например, при гипоксии наблюдается снижение концентрации АТФ и увеличение продуктов ее распада – АДФ, АМФ. Данные продукты повышают активность одного из ключевых ферментов гликолиза – фосфофруктокиназу (ФФК) и клетки получают дополнительное количество энергии анаэробным путем окисления глюкозы. Количество АТФ увеличивается, а концентрация АДФ, АМФ – снижается и по механизму обратной отрицательной связи (при уменьшении гипоксии) активность ФФК падает, безкислородный метаболический путь синтеза АТФ угнетается.

*Ликвидация дефектов генетического аппарата*. Повреждение клетки нередко сопровождается изменением структуры ДНК, что ведет к нарушению реализации различных ее генетических программ.

В устранении дефектов генома и исправлении механизмов его реализации участвует ряд ферментов:

* эндонуклеазы (репарационная эндонуклеаза II) – обеспечивают обнаружение и удаление поврежденного участка ДНК;
* ДНК-полимеразы (ДНК-полимераза β) – осуществляют ресинтез нуклеиновой кислоты взамен удаленного участка;
* лигазы (ДНК-лигаза) – встраивают вновь синтезированный фрагмент ДНК на место удаленного.

Сравнительно редко встречаются генетические дефекты и в самой репарационной системе. Например, *наследственная пигментная ксеродермия*. Кожа данных больных очень чувствительна к солнечному свету, так как УФ-облучение провоцирует образование ферментов тимина (аминокислоты, входящей в одно из 4-х нуклеотидов ДНК). По мнению некоторых ученых и синдром преждевременного старения (прогерия) так же связан с ослаблением деятельности систем репарации ДНК.

*Активация синтеза белков теплового шока (БТШ, НSР).* Впервые они были обнаружены в клетках дрозофил, подвергшихся воздействию высоких температур. Позже выяснилось, что БТШ являются обязательными участниками ответа на повреждение различных клеток – от бактериальных до человеческих. Их синтез может быть инициирован не только гипертермией, но и гипоксией, воспалением, инфекцией, этиловым спиртом и др.

Белки теплового шока синтезируются в небольшом количестве и в норме (установлено, например, их участие в регуляции клеточной пролиферации). Повреждение клетки, как правило, сопровождается образованием денатурированного белка, который повышает активность генов, контролирующих синтез БТШ, и концентрация белков значительно возрастает.

В настоящее время известно несколько групп БТШ, различных по молекулярному весу и функциям. Защитный механизм белков теплового шока объясняется следующим:

* взаимодействуя с рецепторами стероидных гормонов, БТШ (*БТШ 90кДа*) предотвращают включение стрессорных программ клетки до наступления стресса. В условиях же последнего – смягчают (уменьшают) избыточную стимуляцию данными гормонами. Блокада рецепторов стероидных гормонов снижает апоптический эффект последних, благодаря чему, некоторые клетки при стрессе (например, лимфоциты) увеличивают продолжительность жизни. Таким образом, БТШ является своеобразным связующим звеном сопряжения стресса на уровне целостного организма и стрессового ответа отдельных клеток. Отсюда их еще одно название – «стрессовые белки»;
* осуществляя поддержку нативной конформации белков и сопровождение их после синтеза в различные отсеки клетки они тем самым предохраняют белки от агрегации и денатурации (*БТШ 70кДа*);
* мигрируя в ядро и связываясь с хроматином и ядрышком, БТФ тем самым, предохраняют появление мутаций и обеспечивают условия для восстановления повреждений ДНК;
* взаимодействуя с микротрубочками и микрофиламентами, стрессорные белки стабилизируют цитоскелет ,что увеличивает устойчивость клетки к механическому повреждению, денатурации и агрегации белков клетки (*БТШ 70кДа*);
* по мнению Ф.З. Меерсона, *БТШ 15-30кДа* повышают устойчивость клеток к острой гипоксии и развитию некроза (инфаркта миокарда). Данный эффект лежит в основе феномена, обозначенного им как «адаптационной стабилизацией структур»;
* *БТШ 8,5-12кДа* (самая низкомолекулярная группа) рассматриваются как рецепторы для специфических протеаз, способных активировать ограниченный протеолиз. С помощью ограниченного протеолиза осуществляется каскадная активация некоторых систем – свертывающей и противосвертывающей, системы комплемента и др. Предполагается, что данная группа БТШ необходима для ликвидации денатурированного белка и запуска протеолитических сигнальных систем в поврежденной клетке. Повышенный их синтез, может активировать эндонуклеазы и приводить к фрагментации хроматина, протеолизу циклина, что останавливает размножение дефектных клеток. Посредством активации (через протеолиз) белка р53 (белок-супрессор, останавливающий клеточное деление при повреждении ДНК) нередко срабатывает программа апоптоза.

Следовательно, система БТШ способна оказывать неспецифическое цитопротекторное действие при повреждении клетки, предохранять ее от включения механизмов апоптоза. Однако, при определенных условиях, процесс запрограммированной клеточной смерти может быть ими и инициирован.

*Снижение функциональной активности поврежденной клетки*. Приспособительные механизмы данного характера направлены на снижение степени и масштаба повреждения клетки при *воздействии* патогенного агента. Выполнение клеткой той или иной функции осуществляется не всей совокупностью ее структурных единиц. Часть из них, даже при интенсивной работе не используется. В этом заключается один из механизмов надежности любого образования (органа, ткани, клетки). Это так называемое *статическое* обеспечение надежности. Существует и другой, *динамический* механизм ее обеспечения.

Он определяется законом «перемежающейся активности функционирующих структур». Сущность закона – *состав активных элементов (органа, клетки) в каждый момент, в процессе текущей реакции меняется, общее же количество действующих элементов может оставаться неизменным.* Изменение состава (но не количества) происходит благодаря попеременному включению или выключению из реакции рабочих элементов. Благодаря данному закону при воздействии патогенного агента структуры клетки повреждаются в различной степени. Это происходит потому, что включении или выключение из активного состояния рабочего элемента происходит постепенно, т.е. они находятся в различном функциональном состоянии (но достаточном для выполнения функции). В то же время хорошо известно, что значительному повреждению (альтерации) подвергаются наиболее активно функционирующие структуры (рис. 1).

**100%**

Диапазон

(интенсивность)

воздействия

патогена

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 N

количество митохондрий

Рис. 1. Схема, иллюстрирующая (на примере митохондрий) значение закона «перемежающейся активности функционирующих структур» в патологии.

Десять митохондрий клетки, обеспечивающих достаточное количество АТФ, находятся в различном функциональном состоянии. В момент воздействия патогена самое большое повреждения будет наблюдаться в 1, 4 и 9 митохондриях находящиеся в 100% активности. Несколько меньше – 6, 7. Во 2, 5, 8, 10 митохондриях степень повреждения меньше, они будут, носит обратимый характер, и составят основу для восстановления энергообразования в клетке после прекращения (ослабления) действия патогенного агента

Поэтому, посредством уже знакомых нам механизмов (уменьшение количество сигнальных молекул, снижения числа и чувствительности мембранных и внутриклеточных рецепторов, репрессии некоторых клеточных программ и др.) клетка резко снижает активность, особенно выполнение своих специфических функций. Освободившиеся при этом ресурсы идут на поддержание адаптационных механизмов. Например, энергия, уходившая на выполнение специфической функции, используется для усиления компенсации изменений метаболизма, обусловленных повреждением (см. выше). То есть и перераспределение ресурсов значительно могут уменьшить степень повреждения клеток

*Следовательно, врач всегда прав, когда больным назначает щадящий режим (постельный или амбулаторный), исключающий или резко снижающий физические и психологические нагрузки на больной организм*.

Таким образом, снижение функциональной активности клетки, смягчает негативный эффект патогена и создает условия для более интенсивного и полного восстановления клеточных структур и их функций после его воздействия.

***2****.* ***Защитно-приспособительные механизмы структурного характера***.

Они формируются при длительном или периодическом воздействии патогенного фактора вызывающего легкие или средней тяжести повреждения. В этом случае, долговременная адаптация клеток обеспечивается за счет процессов регенерации, гипертрофии и гиперплазии. *Регенерация* (от лат. regeneratio возрождение, восстановление) – восстановление утраченной или поврежденной дифференцированной структуры. Различают клеточную и субклеточные формы регенерации. Первая проявляется размножением клеток, вторая – восстановление ее органелл (ядра, митохондрий, аппарат Гольджи и др.) вместо поврежденных или погибших.

*Гипертрофия* (от греч. hyper чрезмерно, увеличение + греч. trophe питание) – увеличения *размера* клетки и, как правило, внутриклеточных структур.

*Гиперплазия* (от греч. hyper чрезмерно + греч. plasis образование, формирование) – увеличение *числа* клеток, увеличение числа органелл. Нередко, в одной и той же клетке отмечаются признаки, и гиперплазии, и гипертрофии.

Основой для реализации гипертрофии и гиперплазии являются *статическое* и *динамическое обеспечение надежности* клетки (см. выше). Данные процессы могут обеспечить не только защиту (компенсацию) при утрате той или иной структуры, но и возможность повышенного функционирования клетки. Клетка может выполнять даже большую работу за счет *пластического (структурного)* усиления.

Для нормального развития процессов клеточной адаптации структурного плана необходима активация синтеза аминокислот, белка и др. Из них происходит в дальнейшем сборка клеточных органоидов и в целом образование новых клеток. И вот здесь имеет большое значение активация ряда генов (с-fos, c-jun, c-myc и др.) условно объединенных под названием «*немедленные гены предранней реакции*» (НГПР). Происходит это при любом повреждении клетки, и при достаточном количестве ростовых факторов (сигнальные молекулы). В ядре увеличивается активность *орнитидиндекарбоксилазы и полиаминов* (спермидин, спермин), последние регулируют синтез РНК и белка.

В то же время недостаток ростовых стимуляторов может запустить механизм апоптоза, а чрезмерная активация НГПР иногда приводить к малигнизации клетки. Например, ген c-myc является протоонкогеном, его повышенная экспрессия обнаруживается при злокачественной лимфоме Беркита (см. раздел «Злокачественный рост»).

***Межклеточные (системные) механизмы адаптации***.

В пределах органов, тканей и систем организма клетки не разобщены, они взаимодействуют между собой с помощью различных сигнальных молекул. Этим объясняется адекватный ответ нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой и др. систем организма как целого на экзо- и эндогенные физиологические раздражители.

При заболеваниях межклеточные связи участвуют в реализации защитно-приспособительных реакций клетки. Однако, в отличии от внутриклеточных механизмов адаптации, они оказывают непрямой (опосредованный) эффект на процессы восстановления в поврежденной клетке. Наиболее часто это проявляется в виде ликвидации или ослаблении действия патогенного агента на клетку, и/или обеспечения ее всеми необходимыми питательными веществами (поврежденной клетки их нередко требуется больше, чем в норме). Причем, межклеточные механизмы осуществляются в основном клетками, не попавшими непосредственно под воздействие патогенного агента.

Выше мы отметили, что данные механизмы реализуются на:

* *органно-тканевом уровне*. Например, увеличение работы кардиомиоцитов за границами некроза при инфаркте миокарда, значительно снижает нагрузку на поврежденные клетки, уменьшает степень их дальнейшей альтерации и активирует процессы восстановления;
* *внутрисистемном уровне*. Например, при сердечной недостаточности, с целью предотвращения (уменьшения) снижения уровня артериального давления, происходит сужение периферических артериол. Данный механизм способствует поддержанию перфузии крови в органах и тканях и уменьшает воздействие на клетки такого патогенного фактора, как гипоксия;
* *межсистемном уровне*. Например, в ликвидации (снижении) негативного воздействия общего ацидоза на клетки принимают участие несколько систем организма. Система внешнего дыхания выводит избыток летучих кислот (СО2). Мочевыделительная система за счет ацидогенеза и аммониогенеза и др. механизмов увеличивает секрецию Н+ с мочой, повышает реабсорбцию из первичной мочи гидрокарбонатов. Активируется гидрокарбонатные и гидрофосфатные буферы костной ткани.

Мы закончили характеристику основных механизмов адаптации клетки. Благодаря им, клетка может вернуться к исходному уровню жизнедеятельности.

Однако, при их недостаточности, и, как было отмечено выше, вследствие своего несовершенства может наступить *некроз* (эндогенизация патологического процесса). Примеров, подтверждающих последнее положение, можно привести практически по каждому защитно-приспособительному механизму. Так, чрезмерная активация антиоксидантных систем клетки (направленных на снижение активности ПОЛ ее мембран) может значительно снизить резистентность к патогенной бактериальной флоре. Это происходит вследствие угнетения бактерицидного действия активными кислородными радикалами в фаголизосомах и их способности разрушать клеточные стенки бактерий. Анаэробный путь окисления глюкозы – это важный путь получения АТФ в условиях недостаточности кислорода. В то же время, длительная активация гликолиза нередко сопровождается развитием декомпенсированного внутриклеточного ацидоза со всеми, отсюда вытекающими последствиями для клетки. Или, как мы уже отмечали, повышенная активность немедленных генов предранней реакции (НГПР) может сопровождаться бластной трансфорацией клетки. Даже снижение функциональной активности поврежденной клетки, что очень положительно для нее, для состояния организма в целом имеет, в ряде случаев негативное значение. Например, уменьшение активности кардиомиоцитов снижает насосную функцию сердца и перфузия кровью органов и тканей падает.

В связи с этим, считаем необходимым еще раз напомнить – нередко защитная реакция организма имеет не только позитивное но и негативное значение. ***Врач должен уметь управлять развитием патологического процесса: каждую защитно-приспособительную реакцию он оязан рассматривать с данной позиции и по мере возможности исключать, уменьшать ее негативное воздействие***.

**Контрольные вопросы:**

* 1. Охарактеризуйте защитно-приспособительные механизмы метаболическо-функционального характера.
	2. Охарактеризуйте защитно-приспособительные механизмы морфологического характера.
	3. Проанализируйте, за счет каких процессов происходит компенсация нарушений энергетического обмена в клетках.
	4. Проанализируйте, за счет каких процессов происходит защита клеточных мембран.
	5. Проанализируйте, за счет каких процессов происходит восстановление нарушений обмена воды и электролитов в клетке**.**
	6. Охарактеризуйте механизмы устранения дефектов генома и репарационной системы клеток.
	7. Охарактеризуйте роль белков теплового шока в процессах репарации повреждения клеток.
	8. Охарактеризуйте межклеточные (системные) механизмы адаптации.

**Рекомендуемая литература:**

1. Сахаров А.В., Макеев А.А. Патология клетки. Учебное пособие.-Новосибирск: Изд. ФГБОУ ВПО «НГПУ», 2013.-104 с.

2. Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия. Учебник 6-е издание, под ред. Паукова В.С..- Москва, Изд. «ГЭОТАР –Медиа» , 2019. 860 с.

[3. В. А. Черешнев Б. Г. Юшков. Патофизиология. –М.:Академия, 2001](https://scicenter.online/fiziologiya-patologicheskaya-scicenter/patofiziologiya.html).- 314 с.

4. Общая патология: учебное пособие для мед. вузов//под ред. Н.П.Чесноковой.- М.:Академия, 2006.-336 с.

5. Пальцев М.А. Руководство к практическим занятиям по патологической анатомии.- М.: Медицина, 2002.- 896с.