 2Лекция

 2"Повреждение клетки"

Составил: ст.препод.,

к.м.н. А.Р.Антонов

Учебные вопросы

Вводное слово

1. Понятие о повреждении клетки:

а) характеристика

б) виды и особенности

в) причины

г) значение митоза в повреждении клетки.

2. Общие механизмы повреждения клетки:

а) специфические и неспецифические компоненты п 2о 0в-

реждения;

б) нарушение структуры и функции отдельных органелл.

3. Механизмы защиты и адаптации клетки к повреждению.

4. Заключение.

 2В В Е Д Е Н И Е

Живая клетка - это тот универсальный уровень биосистем,

на котором все разнообразие функций, присущих организмам лю-

бой сложности, проявляется в минимальном количестве связей и

отклонений. Клетка как целостная система осуществляет свою

деятельность в среде,обеспечивающей ее существование и функ-

ционирование, перестраивая, организовывая свои элементы -

субклеточные единицы различного уровня - в зависимости от

характеристик среды. Важно подчеркнуть, что функции субкле-

точных органелл не строго детерминированы,поэтому они могут

участвовать в различных внутриклеточных процессах. Главной

функцией клетки является осуществление обмена со средой ве-

ществом, энергией и информацией, что подчинено в конечном

счете задаче сохранения клетки как целого при изменении ус-

ловий существования.

От нарушения элементарных структур клетки и их функций

к патологии клетки как элементарной саморегулирующейся живой

системе и к патологии клеточных образований, объединенных

конечной функцией - таков путь познания структурной основы

патологии человека.

 \_ПОНЯТИЕ О ПОВРЕЖДЕНИИ КЛЕТКИ

Проблема повреждения клеток и организма в целом занима-

ет важное место в современной общей патологии. Сам термин

"повреждение" встречается уже в древнегреческих и древне-

римской медицине, хотя до сих пор единой интерпретации этого

понятия нет.

В наиболее общем смысле,  \_повреждение организма . на любом

уровне (молекулярном, клеточном, органном) представляет со-

бой такое изменение его структуры и функции, которое не спо-

собствует, а мешает жизни и существованию организма в окру-

жающей среде. Авцин А.П. и Шахламов В.А. (1979) определяют

повреждение как нарушение структурной и функциональной орга-

низации живой системы, вызванное различными причинами.

С точки зрения развития процессов в самой общей форме -

это нарушение клеточного обмена веществ, появление дистро-

фии, паранекроза, некробиоза и, наконец, некроза, если клет-

ка погибает.

Некоторые физиологи и патологи ставят вопрос о "физио-

логическом повреждении" при процессах естественного распада

и регенерации клеток, которые обусловлены, например, воз-

растными изменениями в организме, либо длительным бездейс-

твием клеток, что приводит к их атрофии. Изучение проблемы

повреждения клетки тесно связано с выяснением взаимоотноше-

ний структурных и функциональных изменений, которые встреча-

ются, как правило, в трех вариантах:

1) морфологические изменения тканей по своему характеру

и степени выраженности вполне соответствуют функциональным

нарушениям;

2) структурные изменения значительно более выражены, чем

функциональные;

3) структурные изменения незначительны по сравнению с

тяжелыми функциональными расстройствами.

В этих вариантах нет кажущегося противоречия с принци-

пом единства структуры и функции, напротив, выявляется пол-

ная его справедливость, о чем мы поговорим позднее.

Причиной повреждения клетки может стать фактор как эк-

зо-, так и эндогенной природы. С классификацией этиологичес-

ких факторов вы уже знакомы, поэтому повторятся не буду.

Следует отметить, что повреждения бывают  \_обратимые . и

 \_необратимые .. Например, обратимым повреждением лизосом в

клетках эпителия кишечника является их разрушение под влия-

нием эндотоксинов микробов кишечной группы. После прекраще-

ния интоксикации лизосомы в цитоплазме поврежденной клетки

восстанавливаются. В случае сильной или длительной интокси-

кации и гибели клеток, говорить о восстановлении лизосом,

конечно, не приходится. Необратимые повреждения клеток может

вызвать, к примеру, любая вирусная инфекция.

Повреждение клетки может быть  \_острым . и  \_хроническим ..

Функциональные проявления острого повреждения клетки

делятся на преддепрессионную гиперактивность, парциальный

некроз и тотальное повреждение. Эти проявления составляют

сущность острого повреждения клетки в зависимости от ее

строения, исходного функционального состояния, вида этиоло-

гического фактора и механизма его действия.

 \_Преддепрессионная гиперактивность . возникает вследствие

обратимого повреждения клетки умеренными действиями патоген-

ных факторов. В результате этого в мембране клетки происхо-

дит неспецифическое возбуждение аденилатциклазной системы и

активация образования вторичных мессенджеров (посредников) и

усиление деятельности органелл, в первую очередь митохонд-

рий. Это приводит к усилению окисления субстратов и синтеза

АТФ. Одновременно с этим мобилизуются все энергозависимые

процессы, направленные на повышение резистентности клетки к

патологическому фактору. В результате, если воздействие это-

го фактора ограничено, может произойти"выздоровление" клетки

с последующим восстановлением первоначальной структуры и

функции. По Меерсону, после этого в генетическом аппарате

клетки образуется так называемый "системный структурный

след", запоминающий происшедшее воздействие и в дальнейшем

при повторном воздействии этого же фактора облегчающий клет-

ке адаптацию. Обратите на этот феномен особое внимание, пос-

кольку он крайне важен для понимания многих адаптационных

процессов в любых органах и тканях.

В случае \_ парциального некроза . поврежденная часть клетки

отделяется от функционирующей части вновь образующиейся ком-

пенсаторной "демаркационной" мембраной и уничтожается фаго-

цитами. После этого структура и функция клетки восстанавли-

вается за счет гиперплазии субклеточных единиц.

Если же повреждающий фактор имеет выраженную интенсив-

ность и время действия, то происходит  \_тотальное повреждение

клетки, что приводит к депрессии функции митохондрий, сниже-

нию синтеза макроэргов, нарушению энергозависимого клеточно-

го транспорта. Нарастает угроза дисфункции клетки, которая

реализуется в случае массивной деструкции лизосом, выхода

гидролитических ферментов в цитоплазму и структурной дезор-

ганизации органелл и мембран. Эта фаза острого повреждения

клетки, когда еще сохраняется небольшой градиент концентра-

ции электролитов между цитоплазмой и внеклеточной средой,

называется "агонией" клетки. Исчезновение мембранного потен-

циала в результате выравнивания концентраций Na+ и К+ по обе

стороны мембраны характеризует смерть клетки. При этом рез-

кое увеличение проницаемости клеточных мембран приводит к

доступу в клетку из окружающей среды ферментов, которые про-

должают разрушение всех ее структурных элементов.

Особенности реакции клетки на повреждающий фактор зави-

сят как от его характеристики, так и от типа клетки по ее

способности к делению, обеспечивающей возможность рекомпен-

сации. В настоящее время принято считать, что в организме

имеются  \_три категории . специализированных клеток по их спо-

собности к делению.

 \_Клетки I категории . к моменту рождения в первый период

жизни достигают высокоспециализированного состояния структур

за счет минимизации функций. В организме отсутствует источ-

ник возобновления этих клеток в случае их дисфункции. К та-

ким клеткам относятся нейроны. Клетки I категории способны к

внутриклеточной регенерации, в результате которой восстанав-

ливается утраченные части клеток, если сохранены ядерный ап-

парат и трофическое обеспечение.

 \_Клетки II категории . - высокоспециализированные клетки,

выполняющие какие-либо определенные функции и затем либо

"изнашивающиеся", либо слущивающиеся с различных поверхнос-

тей, причем иногда очень быстро. Подобно клеткам I катего-

рии, они не способны размножаться, однако в организме имеет-

ся механизм для их непрерывного воспроизводства. Такие кле-

точные популяции называются обновляющимися, а состояние, в

котором они находятся - стационарным. К ним, например, отно-

сятся клетки, выстилающие большую часть кишечника.

 \_Клетки III категории . отличаются большой продолжитель-

ностью жизни, их деление после полного завершения специали-

зации в нормальных условиях онтогенеза происходит редко, но

способность к этому процессу у них сохраняется. При стимуля-

ции, возникающей, например, после травмы, они начинают ин-

тенсивно делиться, в результате чего воспроизводятся соот-

ветствующие специализированные клетки. Примером таких клеток

служит гепатоцит или гормонально активная клетка.

Процессы клеточного деления (митоза) могут нарушаться

при различных воздействиях: УФО, ИО, высокая температура,

митотические яды, канцерогены и т.п. Как вы помните, с по-

мощью митоза осуществляется передача наследственных свойств

клетки. В процессе митотического деления выделяют 4 фазы:

профазу, метафазу, анафазу и телофазу.

При патологии митоза может страдать любое из его звень-

ев. Руководствуясь этим, были предприняты попытки создать

классификацию патологии митоза.

Наибольшую известность получила классификация, предло-

женная в 1972 году И.А.Аловым:

 \_I тип .. Повреждение хромосом: задержка клеток в профазе;

нарушение спирализации и деспирализации хромосом; образова-

ние мостов между хромосомами в анафазе; раннее разъединение

сестринских хроматид; повреждение кинетохора.

 \_II тип .. Повреждение митотического аппарата: задержка

развития митоза в метафазе; рассредоточение хромосом в мета-

фазе;полая метафаза; многополюсные митозы; асимметричные ми-

тозы;моноцентрические митозы; К-митозы.

 \_III тип .. Нарушение цитотомии: преждевременная цитото-

мия, задержка цитотомии; отсутствие цитотомии.

Можно считать установленным, что задержка вступления

клеток в митоз возникает в основном в связи с нарушением их

метаболизма, в частности синтеза нуклеиновых кислот и бел-

ков, а нарушение хромосом при репродукции клетки, обнаружи-

ваемое в условиях патологии - вследствие разрыва цепей ДНК и

расстройства репродукции ДНК хромосом.

 \_ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТОК

На уровне клетки повреждающие факторы "включают" нес-

колько патогенетических звеньев:

I. 2 нарушение энергетического обеспечения процессов,

 2протекающих в клетке:

1. Снижение интенсивности и(или) эффективности процес-

сов ресинтеза АТФ.

2. Нарушение транспорта энергии АТФ.

3. Нарушение использования энергии АТФ.

II. 2 повреждение мембранного аппарата и ферментных сис-

 2тем клетки;

III. 2 дисбаланс ионов и жидкости в клетке;

IV. 2 нарушение генетической программы клетки и(или) ме-

 2ханизмов ее реализации:

А. Нарушение генетической программы:

1.Изменение биохимической структуры генов.

2.Дерепрессия патогенных генов.

3.Репрессия "жизненно важных" генов.

4.Внедрение в геном фрагмента чужеродной ДНК с пато-

генными свойствами.

Б. Нарушение реализации генетической программы:

1.Расстройство митоза.

2.Нарушение мейоза.

V. 2 расстройство внутриклеточных механизмов регуляции

 2функции клеток:

1. Нарушение рецепции регуляторных воздействий.

2. Нарушение образования вторичных посредников.

3. Нарушение фосфорилирования протеинкиназ.

Повреждение клеток может быть специфическим и неспеци-

фическим. По существу, каждое повреждение вызывается наруше-

нием структуры и функции клеток тем или иным болезнетворным

началом. Поэтому специфическое проявление повреждения на лю-

бом уровне прямо или косвенно связано с особенностями дейс-

твия этиологического фактора, вызывающего данное повреждение.

Специфические формы повреждения можно усмотреть при

анализе любого его вида. Например, при механической травме -

это нарушение целостности структуры ткани,при иммунном гемо-

лизе - изменение свойств мембраны эритроцитов под влиянием

гемолизина и комплемента, радиационное повреждение - образо-

вание свободных радикалов с последующим нарушением окисли-

тельных процессов. Подобных примеров можно привести очень

много.

Специфическим повреждениям клеток сопутствуют или сле-

дуют за ними и общие неспецифические проявления повреждения,

на которых мы остановимся более подробно.

 \_Первым и наиболее общим неспецифическим выражением пов-

 \_реждения клетки ., вызванного любым агентом,является нарушение

неравновесного состояния клетки и среды, что является общей

характеристикой всего живого, независимо от уровня его орга-

низации. Организм обладает массой приспособлений, питаемых

энергией пищевых веществ, с помощью которых он поддерживает

состояние, препятствующее уравновешиванию диффузионных, ос-

мотических, тепловых, электрических процессов с окружающей

средой. Полное прекращение жизни - смерть характеризуется,

как известно, постепенным прекращением неравновесного состо-

яния и переходом его в состояние полного равновесия с окру-

жающей средой.

С энергетической точки зрения, повреждение как наруше-

ние неравновесного состояния живой системы сопровождается

высвобождения дополнительной энергии в виде тепловой, элект-

рической (потенциал повреждения), химической (снижение ре-

докс-потенциала) и так называемой структурной энергии клеток

и тканей.

Структурная энергия освобождается при  \_денатурации

структур цитоплазмы и клеточных органоидов. Денатурация -

повреждение молекул белка, имеет много показателей, такие,

как величина энтропии, степень упорядоченности молекул.

Этот процесс в химическом смысле сопровождается сглажи-

ванием, исчезновением третичной и четвертичной структур бел-

ка, расплавлением полипептидных цепей, изменением активности

сульфгидрильных групп и т.д.

Повреждение клеток выражается еще и  \_нарушением структу-

 \_ры и функции мембран .. Вообще способность формировать мембра-

ны является решающей в образовании клетки и ее субклеточных

органелл. Любое нарушение сопровождается изменением проница-

емости клеточных мембран и состояния цитоплазмы поврежденной

клетки. Повреждение клеточных мембран, согласно модели Син-

гера, может быть обусловлено деструкцией их липидных или

белковых (ферментных) компонентов.

Повреждение липидных компонентов клеточных и субклеточ-

ных мембран возникает несколькими путями. Важнейшими из них

являются перекисное окисление липидов (ПОЛ), активация мемб-

ранных фосфолипаз, осмотическое растяжение пептидной основы

мембран, повреждающееся воздействие иммунных комплексов.

Суммарным выражением патологии клеточной мембраны может

служить нарушение ее основных функций:

1) мембранного транспорта;

2) изменение проницаемости мембраны;

3) изменение коммуникации клеток и их "узнавания";

4) изменение подвижности мембран и формы клеток;

5) изменение синтеза и обмена мембран.

 \_Мембранный транспорт . предполагает перенос ионов и дру-

гих субстратов против градиента концентрации. При этом нару-

шается функция клеточных насосов и ингибируются процессы ре-

гуляции обмена веществ между клеткой и окружающей ее средой.

Молекулярный механизм работы клеточных насосов до конца не

расшифрован и в настоящее время. Энергетической основой их

работы являются процессы фосфорилирования и дефосфорилирова-

ния ферментов - аденозинфосфатаз за счет энергии АТФ. Эти

ферменты "вмонтированы" в белковую часть клеточных мембран.

Там же работают ионные каналы, через которые проходят в

клетку и из клетки ионы, вода и другие вещества (например,

аминокислоты). В зависимости от вида проходящих по каналу

ионов различают Na-K-АТФазу, Ca-Mg-АТФазу, Н-АТФазу.

Особое значение имеет работа Na-K-насоса, результатом

которой является превышение концентрации ионов К+ внутри

клетки приблизительно в 20-30 раз по сравнению с внеклеточ-

ной. Соответственно этому, концентрация ионов Na+ внутри

клетки приблизительно в 10 раз меньше, чем снаружи.

Повреждение Na-K-насоса вызывает освобождение ионов К

из клетки и накопление в ней ионов Na, что характерно для

гипоксических состояний, токсических повреждений клетки (яд

кобры, каракурта), инфекционных поражений, аллергии, сниже-

ния температуры внешней среды. С транспортом ионов Na и К

тесно связан транспорт ионов Са. Интегральное выражение этих

нарушений хорошо иллюстрируется на примере гипоксии миокар-

да, которая прежде всего проявляется патологией митохондрий.

Следует отметить, что повреждение мембран митохондрий

являлется ключом клеточного повреждения. В его прогрессиро-

вании большая роль принадлежит нарушению контроля уровня

кальция в цитоплазме. Ишемическое повреждение митохондрий

приводит к нарушению функции Na-К-АТФазного насоса, посте-

пенному накоплению в клетке Na и потере ею калия, что в со-

вокупности ведет к вытеснению Са из митохондрий. В результа-

те повышается уровень ионизированного кальция в цитоплазме и

увеличивается его связь с кальмодулином, что, в свою оче-

редь, приводит к расхождению клеточных стыков, активации

фосфолипаз. Эндоплазматическая сеть накапливает воду и ионы,

следствием чего является развитие гидропической дистрофии.

Усиление гликолиза сопровождается истощением гликогена, на-

коплением лактата и снижением рН. Таким образом, накопление

Са в клетке можно считать универсальным механизмом клеточной

деструкции.

Кроме того, хорошо известно участие Са в освобождении

медиаторов аллергии из тучных клеток. По современным данным,

их аллергическая травма сопровождается разжижением мембраны,

разрыхлением и увеличением проводимости кальциевых каналов.

Са, проникая в большом количестве внутрь клетки, способству-

ет освобождению гистамина и других медиаторов из гранул.

 \_Проницаемость мембран . - качество мембраны, позволяющее

поддерживать обмен клетки со средой и осуществлять контроль

"перекрытых каналов", связанный с метаболизмом энергии и

конформацией белка. Проницаемость мембраны позволяет поддер-

живать не только постоянство электролитного состава клетки -

ионный гомеостаз, но и ионный гетерогенитет, т.е. вполне оп-

ределенные, резко выраженные различия ионного состава внут-

риклеточной м внешней среды. Donnan (1911) предложил уравне-

ние равновесия концентрации анионов и катионов по обе сторо-

ны полунепроницаемой мембраны, согласно которому произведе-

ния концентрации противоположно заряженных ионов по обе сто-

роны мембраны равны между собой.

В качестве примера изменения проницаемости для ионов

мембраны эритроцитов при иммунной травме следует указать на

специфический гемолиз. Процесс гемолиза начинается с увели-

чения проницаемости мембраны эритроцитов для ионов К, Na,

Ca. Нарушается функция Na-К-насоса, из эритроцитов выходит

К, а входит Na. Увеличивается проницаемость мембран для мо-

лекул глюкозы, аминокислот и ряда других метаболитов. Тормо-

зится обмен Cl- и HCO3- (феномен Гамбургера) и Cl- и SO4--

за счет фиксации на эритроците гемолизина и комплемента.

 \_Коммуникация клеток и их "узнавание" ..

Клеточное "общение" и "узнавание" подразумевают прежде

всего различия во внешних поверхностях плазматических мемб-

ран и мембран внутриклеточных органелл. В этом отношении

особый интерес представляет гликокаликс мембраны с поверх-

ностными антигенами-маркерами определенного типа клеток.

При различных патологических процессах (воспаление, ре-

генерация, опухолевый рост) поверхностные антигены могут из-

меняться, причем различия могут касаться как типа антигена,

так и его доступности со стороны внеклеточного пространства.

Например, изменения гликолипидов мембраны делают ее более

доступной воздействию антител. Известно также, что изменения

с поверхностью мембраны протеиназ могут влиять на прочность

связей мембранных компонентов с цитоскелетом и тем самым на

подвижность клеток.

Коммуникабельность клеток определяется и состоянием

клеточных стыков, которые могут повреждаться при различных

патологических состояниях и болезнях.

Межклеточное взаимодействие и кооперация клеток связаны

с клеточной рецепцией и медиацией, нарушение которой ведет к

разнообразной патологии клеток.

 \_Подвижность мембран и форма клеток .. Различают два типа

изменений; выпячивание мембраны наружу - экзотропия, и выпя-

чивание мембраны внутрь цитоплазмы - эзотропия. Изменения

формы клеток связаны не только с этими двумя типами измене-

ний, нередко речь идет об упрощении клеточной поверхности,

т.е. потере специфических образований, без которых невозмож-

но нормальное функционирование клетки (например, потеря мик-

роворсинок энтероцитами).

 \_Синтез мембран . может усиливаться либо снижаться, также

как и обмен мембран при некоторых заболеваниях.

Следующим неспецифическим проявлением повреждения клет-

ки можно считать \_ потенциал повреждения . (или так называемый

мембранный потенциал), который представляет собой разность

потенциалов между неповрежденной и поврежденной ее поверх-

ностями. Поврежденная ткань (или клетка) становится электро-

отрицательной по отношению к своим неповрежденным участкам.

Разность потенциалов обусловлена уменьшением количества ио-

нов К на поврежденной поверхности. Мембранный потенциал кле-

ток печени крысы при гипоксии снижается с -60 до -80 mВ.

Одним из важнейших неспецифических выражений поврежде-

ния тканей и клеток является \_ нарушение обмена воды . в тканях

и клетках. Оно заключается в том, что в поврежденной клетке

вода освобождается из цитоплазмы и выходит в окружающюю сре-

ду. Соответственно увеличивается содержание экстрацеллюляр-

ной воды и возникает травматический отек. Примером может

служить отек мозга и т.д. Чем сильнее повреждение, тем боль-

ше поврежденная ткань отдает воды в межклеточную жидкость,

кровь и лимфу. Например, при переломе бедра из поврежденных

тканей за 5 суток переходит в кровь и лимфу до 8 л воды.

 \_Изменение электропроводности . как показатель повреждения

клеток и тканей выражает прежде всего изменение емкостных

свойств не только поверхностных цитоплазматических, но и

внутренних мембран эндоплазматической сети и клеточных орга-

ноидов, которые выполняют роль конденсаторов, а содержимое

клеток - роль раствора, содержащего коллоиды и кристаллоиды.

Как известно, клетки обладают не только омическим, но и ем-

костным сопротивлением, суммарная величина которых называет-

ся  \_импеданс .. Применение этого показателя в качестве диагнос-

тического метода разрабатывается на кафедре физики нашего

института.

Распространение повреждения вглубь клетки травмирует ее

органоиды и нарушает активность связанных с ними \_ ферментных

 \_систем .. В митохондриях поврежденной клетки происходят раз-

личные нарушения активности окислительных ферментов (цитох-

ромоксидазы и др.). Вследствие этого интенсивность клеточно-

го дыхания снижается, активируются внутриклеточные протеазы,

что приводит к накоплению кислых продуктов протеолиза и сни-

жению рН клеточной среды. Эти процессы лежат в основе  \_ауто-

 \_лиза . поврежденных клеток.

 \_Уменьшение окислительного фосфорилирования ., оценивающе-

еся отношением убыли неорганического Р к количеству поглоща-

емого кислорода, так же может служить признаком повреждения

клетки.

Заслуживает внимания и изменение \_ редокс-потенциала . тка-

ней при различных повреждениях. Простота метода его опреде-

ления и быстрота получения ответа позволяют использовать

этот метод для выявления повреждения тканей при их консерва-

ции и пересадке.

Любое повреждение тканей сопровождается \_ ацидозом . клеток

(рН падает до 6 и ниже). Ацидоз - один из наиболее важных и

легко измеряемых показателей повреждения клетки. Различают

 \_ацидоз первичный . - вследствие активации протеолиза, гликоге-

нолиза и гликолиза в поврежденной клетке (большое значение

при этом имеет повреждение лизосом); и \_ ацидоз . вторичный -

возникающий в воспаленной ткани значительно познее (через

несколько часов после повреждения). Первичный ацидоз возни-

кает независимо от вида повреждающего агента. При поврежде-

нии клеток меняются их \_ сорбционные . свойства, что проявляется

в усилении интенсивности окрашивания клеток различными кра-

сителями. По этому показателю можно судить в обратимости

повреждения - если клетки восстанавливают первоначальные

сорбционные свойства.

Нельзя не сказать о том, что при повреждении клеток су-

щественно меняются структурно-функциональные характеристики

органелл. Более подробно мы остановимся на некоторых из них.

Изменения \_ эндоплазматической сети . могут быть представ-

лены гиперплазией и атрофией, дезагрегацией рибосом и поли-

сом, разрывом трубок и пузырьков ЭПР (рис.1). Известно, что

важнейшей функцией ЭПР является обезвреживание различных

токсических веществ. Катализаторами таких процессов являются

монооксигеназы или оксигеназы со смешанной функцией (ОСФ),

конечной оксигеназной этой цепочки является цитохром Р-450.

Следует помнить, что далеко не всегда эта система может

обезвредить поступающие вещества, напротив, возможно образо-

вание реакционноспособных оксигенированных продуктов, кото-

рые, взаимодействуя с нуклеиновыми кислотами и белками клет-

ки, ведут к ее повреждению.

Выделяют два основных пути повреждения клетки от воз-

действия системы ОСФ-цитохром Р-450:

1) Образование активированных продуктов, вызывающих

разрушение жизненноважных клеточных компонентов (ДНК, РНК,

белков, кофакторов), что приводит к острому или хроническому

токсическому повреждению клетки.

2) Генерация супероксидных радикалов кислорода и пере-

киси водорода, индуцирующих ПОЛ.

Исследования последних лет показали, что именно интен-

сификация процессов ПОЛ является одним из главных факторов

повреждения мембран и ферментов клеток. Ведущее значение при

этом имеют следующие процессы: 1) изменение физико-химичес-

ких свойств липидов мембран, уменьшение содержания в них

фосфолипидов, холестерина и жирных кислот. Это обусловливает

нарушение конформации их липопротеидных комплексов и связан-

ное с этим снижение активности белков и ферментных систем,

обеспечивающих рецепцию гуморальных воздействий, трансмемб-

ранный перенос ионов и молекул, структурную целостность

мембран; 2) изменение физико-химических свойств белковых ми-

целл, выполняющих структурную и ферментную функции в клетке;

3) образование структурных дефектов в мембране - т.н. прос-

тейших каналов (кластеров) вследствие внедрения в них про-

дуктов ПОЛ. Увеличение образования продуктов ПОЛ и парал-

лельно с этим кластеров может привести к фрагментации мемб-

ран (этот процесс получил название детергентного действия

продуктов ПОЛ) и к гибели клетки.

Важно отметить, что в клетке существуют \_ защитные систе-

 \_мы ., которые могут ингибировать эти повреждения (восстанов-

ленный глютатион, превращение эпоксидов в транс-дигидродио-

лы, естественные структурные антиоксиданты - vit. Е и холес-

терин).

Таким образом, повреждение клетки в этом случае реали-

зуется лишь после истощения систем. О повреждении \_ митохонд-

 \_рий . мы уже говорили, поэтому кратко суммируем ранее сказан-

ное. Морфологически это проявляется набуханием митохондрий,

изменением их размеров (рис.2), структуры и числа крист, а

функционально - в нарушении транспорта Са и выработки энер-

гии.

Весьма значительную роль в повреждении клетки отводят

лизосомам - "органам" внутриклеточного пищеварения, которые

известны еще и как "убийцы" клетки. Физиологическая патоло-

гическая активность лизосом зависит в основном от двух фак-

торов: состояния (стабилизации) мембран лизосом и активности

их ферментов. Дестабилизации лизосомальных мембран способс-

твуют микотоксины и эндотоксины бактерий, канцерогены, фос-

фолипазы, активаторы ПОЛ, гипоксия, голодание, нарушение

КЩР, эндокринопатии, шок, травмы. Эти факторы объединяются

под названием лабилизаторов мембран. Антагонистами их явля-

ются стабилизаторы (противовоспалительные гормоны, хлорок-

син, холестерол и др.).

В патологических условиях возникают конкурентные взаи-

моотношения между лабилизаторами и стабилизаторами лизосо-

мных мембран, если они в пользу первых, проницаемость мемб-

ран становится достаточной для выхода гидролаз в цитоплазму.

В этом случае часть клетки или вся клетка гибнет (рис.3).

Нарушение функции лизосом может носить наследственный

характер (т.н. лизосомные болезни), что проявляется дефектом

(отсутствием) одного или нескольких лизосомных ферментов,

что ведет к накоплению в клетке веществ, которые в норме ме-

таболизируются этим ферментом. Примерами таких болезней яв-

ляются гликогенозы, гепатозы и т.д. Синонимами их служат

"болезни накопления" или тезаурисмозы.

 \_Механизмы защиты

 \_и адаптации клеток к повреждению ..

Наряду с ранее описанными механизмами повреждения, в

клетке существуют и параллельно протекают защитные и адап-

тивные процессы, без которых полноценное функционирование

клеток просто невозможно.

В основе этих процессов лежат такие основополагающие

свойства клеток как биосистем:

1) отграниченность от среды за счет биологического

барьера - мембраны, позволяющей осуществлять обмен со средой

без нарушения целостности системы;

2) открытость системы, заключающаяся в возможности об-

мена со средой веществом, энергией и информацией, что позво-

ляет поддерживать функциональный гомеостаз;

3) избирательность обмена со средой;

4) способность в процессе обмена создавать функциональ-

ные резервы вещества и энергии, необходимой для экстремаль-

ных ситуаций;

5) способность изменять свою структуру в зависимости от

требований среды.

Весь комплекс адаптивных реакций условно можно разде-

лить на две группы: внутриклеточные и межклеточные.

 2Внутриклеточные механизмы адаптации клеток:

1. Компенсация нарушений энергетического обеспечения

клеток.

2. Защита мембран и ферментов клеток.

3. Уменьшение степени или устранение дисбаланса ионов и

жидкости в клетках.

4. Устранение нарушений генетической программы клеток.

5. Компенсация расстройств механизмов регуляции внут-

риклеточных процессов.

6. Снижение функциональной активности клеток.

7. Регенерация.

8. Гипертрофия.

9. Гиперплазия.

В процессе эволюции по мере усложнения своей организа-

ции клетки приобрели способность противостоять патогенным

воздействиям извне. Решающую роль для такого саморегулирова-

ния играет принцип перемещающейся активности функциональных

структур. Этот принцип заключается в том, что в нормальных

условиях функциональные элементы системы "задействованы" не

полностью: из общего числа структур, выполняющих одинаковую

функцию активно действуют только часть их, обеспечивающая

физическую нагрузку. При увеличении нагрузки повышается чис-

ло функционирующих структур, при уменьшении снижается. Этот

принцип распространяется на все уровни системы: от молеку-

лярного до организменного. Таким образом, на уровне тканей

имеются резервные клетки, а на уровне клетки - резервные ор-

ганеллы и молекулы, которые в нормальных условиях в каждый

данный момент могут быть включены в функцию.

Поскольку естественная жизнь клетки конечна, то необхо-

дима их замена, т.е. восстановление либо числа клеток, либо

их функции.

Замена изнасившихся структур новыми происходит спокойно

и ритмично в течении всей жизни человека и носит название

 \_физиологической регенерации .. При болезнях она может проте-

кать бурно, неравномерно, импульсивно, обеспечивая восста-

новление того или иного объема погибшей ткани, поэтому она

называется \_ репаративной .. Различают \_ полную репаративную реге-

 \_нерацию . (restitutio ad integrum) и \_ неполную . (substitutio).

первая подразумевает восстановление исходной архитектоники

тканей после повреждения. Неполная регенерация наблюдается в

случае обширных некрозов тканей, сопровождающихся разрушени-

ем их соеденительнотканного скелета. При этом место повреж-

дения заживает рубцом, а регенерация развертывается в остав-

шейся части органа. При всем полиморфизме репаративной реге-

нераторной реакции высших животных и человека в основе каж-

дого из ее проявлений всегда лежит один и тот же элементар-

ный процесс - \_ воспроизведение субклеточных структур и их

 \_составных частей .. Именно это звено регенераторной реакции

представляет собой тот универсальный кирпичик, различные

комбинации которого составляют структурную основу компенса-

торных процессов, по-разному называемых, но имеющих одну

сущность и направление - обеспечение постоянства внутренней

среды организма и динамического равновесия с внешней средой.

По сути своей, регенерация отражает собой главный про-

цесс, лежащий в основе всего разнообразия структурных функ-

циональных изменений клеток - непрерывный распад и синтез

веществ. При нарушении равновесия между темпом разрушения

структур и их регенерации в пользу первого, развивается

 \_дистрофия . (т.е. нарушение регенерации на молекулярном и уль-

траструктурном уровне).

Универсальными процессами адаптивного характера являют-

ся \_ гипертрофия и гиперплазия клеток и тканей ., происходящая

по принципу минимизации, т.е. "всегда имеет место гиперпла-

зия не "индифферентных", неспецифических структур, а строго

ориентированных на нейтрализацию специфического патогенного

фактора, который индуцировал гиперплазию в каждом конкретном

случае".

В качестве примера динамики адаптивно-компенсаторных

реакций можно привести воспаление - один из типических пато-

логических процессов. Для клеточных структур приобладающюю

роль здесь играют компенсаторные реакции ткани, а для тка-

ни - адаптация, протекающая в три этапа:

1) образование барьера, разделяющего пораженный участок тка-

ни от нормального;

2) изменение обмена в очаге поражения, обеспечивающее элими-

нацию инородных и некротических масс и подготавливающее

материальные и энергетические ресурсы для репаративной

регенерации;

3) пролиферация клеток, обусловливающая восстановление нару-

шенных структур и функций.

Надо помнить, что слишком сильная компенсаторная реак-

ция, не соответствующая вызвавшей ее причине, сама может

явиться \_ причиной патологии ., более ярко выраженной, чем повод

к ее возникновению. Примером может служить генерализация

воспалительного процесса.

Исходя из ранее сказанного, попытаемся ответить на воп-

рос, давно интересующий как теоретическую, так и прикладную

медицину: можно ли целенаправленно повысить резистентность

клеток, а, значит, и всего организма, к действию патогенных

факторов?

В данном случае речь должна идти не срочной адаптации к

какой-либо экстремальной ситуации, когда организм работает

на грани срыва, используя имеющиеся системы защиты и компен-

сации, а о долговременной адаптации, в основе которой лежат

структурные изменения, вызываемые в клетках в результате

увеличения функций и действия гормонов и действия медиато-

ров. Схема, предложенная Ф.З.Меерсоном, включает две цепи

явлений: во-первых, мобилизация функциональной системы, спе-

цифически ответственной за адаптацию к данному конкретному

фактору, и, во-вторых, совершенно не специфическая стандарт-

ная активация стресс-реализующих систем. В дальнейшем в

клетках функциональной системы, ответственной за адаптацию

увеличенная физиологическая функция оказывается сопряженной

с активацией генетического аппарата: возникает увеличение

синтеза нуклеиновых кислот и белков, образующие ключевые

структуры клеток. В итоге избирательного роста этих ключевых

формируется, так называемый, "системный структурный след",

который приводит к увеличению функциональной мощности сис-

тем, ответственных за адаптацию, что и делает возможным ус-

тойчивую долговременную адаптацию.

В последнее время установлено, что изолированные органы

и клеточные элементы - митохондрии, элементы СПР, взятые у

адаптированных животных (к гипоксии), сами по себе обладают

высокой устойчивостью к аноксии, токсическим повреждением, а

также к аутолизу при длительном хранении. Это явление обоз-

начено как "феномен адаптационной стабилизации структур"

(ФАСС) и установлено, что в молекулярном механизме ФАСС важ-

ную роль играет увеличение экспрессии определенных генов и

как следствие накопление в клетках специальных так называе-

мых стресс-белков (белков теплового шока) с молекулярной

массой 71-72 кДа, которые предотвращают денатурацию белков и

защищают клетку от повреждения. Кроме того, эти белки повы-

шают устойчивость клеточного аппарата биосинтеза белка пов-

реждающим фактором. Можно сделать вывод, что эти белки при-

надлежат к клеточным системам репараций.

Отвечая на вопрос, поставленный ранее, можно ответить:

да, повысить резистентность клеток к повреждению можно, ис-

пользуя даже не стрессовые, а физиотерапевтические воздейс-

твия, что и положено в основу нового направления в медицине:

адаптационных.

 \_ЗАКЛЮЧЕНИЕ ..

В завершение нашей лекции хочу сказать, что патология

клетки понятие не однозначное, охватывающее различные сторо-

ны структурных функциональных нарушений как самой клетки,

так и ее кооперативных связей с другими клетками.

Известный отечественный клиницист и физиолог К.М.Быков

(1944) писал: "Современная физиология, накопив огромный ма-

териал о деятельности отдельных органов и тканей, все более

приближается к разрешению двух центральных проблем: \_ физиоло-

 \_гия клеток и физиология целого организма .". Вы, как будущие

врачи, должны хорошо понимать, что любые клеточные или моле-

кулярные изменения жестко корректируются в регуляторных сис-

темах организма и в огромном большенстве случаев блокируется

его адаптационными реакциями.

В то же время частная патология клетки представлена не

только достаточно стереотипными изменениями той или иной

ультраструктуры в ответ на различные воздействия, но и изме-

нениями ультраструктур клетки, специфичными на столько, что

можно говорить о хромосомных болезнях и "болезнях рецепто-

ров", лизосомных, перокисомных и др. болезнях клетки.

В основе всех типических патологических процессов лежит

патология клетки как базиса морфогенеза общепатологических

проявлений, как дистрофия, стаз, тромбоз, инфаркт, репара-

ция, метаплазия, неоплазия и др..

Таким образом, патология клетки как интегративное поня-

тие - необходимая база общей патологии, без которой не воз-

можно понимание и, главное, адекватная коррекция нарушений

на уровне целого организма.